

Человек и Лекарство – Казахстан

**Научно-практический
специализированный
тематический журнал**

**Клинический протокол
диагностики и лечения:
Панникулиты (узловатая
эритема и панникулит
Вебера–Крисчена)**

**Ревматическая
лихорадка: полувековой
опыт изучения проблемы.
Размышления
ревматолога**

**Новые подходы
к профилактике
сердечно–сосудистых
катастроф**

**Поражение
сердечно–сосудистой
системы и суставов
у детей с синдромом
Хантера**

**Доказательная медицина:
новые возможности
в реальной клинической
практике**

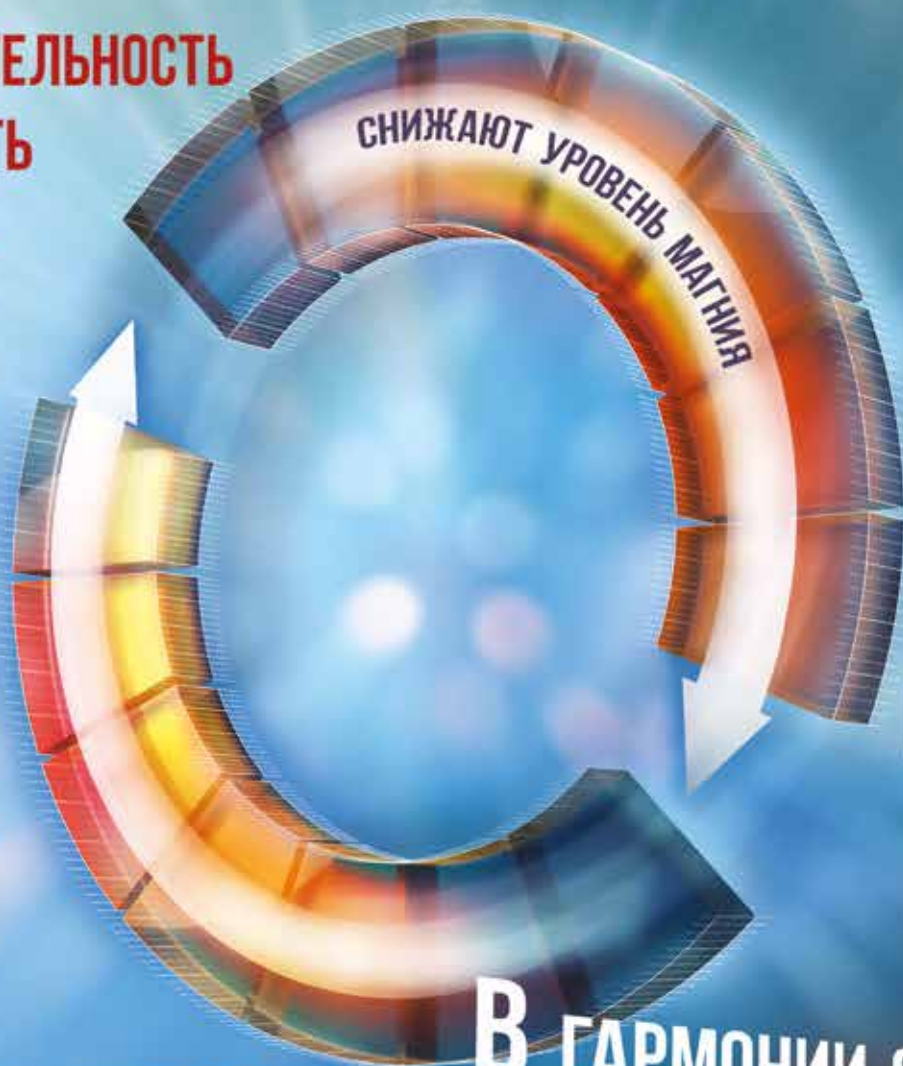


№1 (96), 2018

**Кардиология
Ревматология**



**РАЗДРАЖИТЕЛЬНОСТЬ
НЕРВОЗНОСТЬ
УСТАЛОСТЬ**



МАГНИЙ

МАГНЕ В₆® 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 В6. 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 м²)
- 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.



Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический
специализированный
тематический журнал для врачей

№ 1 (96), 2018

Кардиология. Ревматология

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. Дуйсеева 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)
Дущанова Г.А. (Шымкент)
Жаринов О.И. (Киев)
Зельцер М.Е. (Алматы)
Изагулаев Е.А. (Алматы)
Жусупова А.С. (Астана)
Жангабылов А.К. (Алматы)
Жанузаков 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

Журнал не для продаж.

Отпечатано в типографии
«Print House Gerona»
г. Алматы, ул. Сагпаева, 30а/3

Уважаемые читатели!

Очередной номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан» мы посвящаем наиболее важным отраслям медицины – кардиологии и ревматологии.

На первых страницах журнала опубликован Клинический протокол диагностики и лечения: Панникулиты (узловатая эритема и панникулит Вебера-Крисчена).

В Клубе кардиологов рассматриваются новые подходы к профилактике сердечно-сосудистых катастроф с применением оптимального сочетания ацетилсалициловой кислоты и глицина.

Вопросы эффективной сердечно-сосудистой профилактики также освещались на Международном конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан». О том, как применять существующие стандарты в повседневной деятельности врачей-кардиологов, терапевтов, специалистов семейной медицины рассказала на конгрессе д.м.н., профессор, заместитель директора по кардиологии и постдипломному образованию НИИ кардиологии и внутренних болезней Г.А. Джунусбекова.

Для врачей-практиков вызвал интерес научно-практический семинар «Доказательная медицина: новые возможности в реальной клинической практике». Докладчики представили не только последние исследования, но и вытекающие из них практические рекомендации.

В Клубе ревматологов представлены основные этапы многолетнего изучения динамики течения острой ревматической лихорадки.

Как известно, артериальная гипертензия (АГ) является серьезной проблемой здравоохранения, поскольку заболеваемость АГ увеличивается с возрастом и повышает риск сердечно-сосудистых осложнений. В журнале приводятся статьи об антигипертензивной эффективности различных препаратов, о возможности их применения в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением.

Также предлагаются работы, в которых рассматриваются показатели эффективности, безопасности и приверженности к лечению при применении различных препаратов АСК при стабильной ИБС.

Уважаемые коллеги, приглашаем вас принять участие в 2018 году в XI Международном Конгрессе «Человек и Лекарство – Казахстан», который будет проходить в городах Алматы, Актобе, Атырау, Караганда, Костанай, Кызылорда, Павлодар, Уральск, Усть-Каменогорск, Шымкент и Семей. Следите за нашими анонсами!

Желаем вам, уважаемые коллеги, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира

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



СОДЕРЖАНИЕ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Клинический протокол диагностики и лечения: Панникулиты (узловатая эритема и панникулит Вебера-Крисчена)	6
--	---

ОБЗОРЫ

Перспективные и ретроспективные наблюдательные исследования реальной клинической практики применения лекарственных препаратов: в фокусе – ривароксабан. <i>С.Р. Абсеитова, Г.Ш. Алипова, К.Е. Ахмадиева</i>	16
Дефициты магния и пиридоксина и патогенез метаболического синдрома. <i>О.А. Громова, А.Г. Калачева, И.Ю. Торшин, Т.Р. Гришина, Н.И. Тапильская</i>	24
Роль моксонидина в лечении артериальной гипертензии. <i>Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова</i>	36

НОВОСТИ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью. <i>А.Г. Евдокимова, А.Э. Радзевич, О.И. Терещенко, Е.В. Коваленко, Т.А. Пичугина</i>	43
К вопросу доклинической диагностики офтальмологических проявлений при ревматоидном артрите. <i>Е.Ю. Пономарева, Л.Ф. Руднева, Н.А. Коновалова, М.Н. Пономарева, И.М. Патрикеева, С.В. Сахарова, О.А. Андриевских</i>	47
Безопасность и эффективность длительного применения различных форм АСК у больных со стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным одномоментного поперечного исследования. <i>А.А. Некрасов, Е.С. Тимощенко, И.С. Петелина, Е.В. Карпухина</i>	50

КЛУБ РЕВМАТОЛОГОВ: РЕВМАТИЧЕСКАЯ ЛИХОРАДКА – ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога. <i>Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.С. Белов</i>	58
---	----

СОБЫТИЯ. КОММЕНТАРИИ

Новые подходы ко вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений	74
Доказательная медицина: новые возможности в реальной клинической практике	80

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Система клинических индикаторов для больных хронической сердечной недостаточностью. <i>А.С. Коротин, А.Р. Киселев</i>	86
Поражение сердечно-сосудистой системы и суставов у детей с синдромом Хантера. <i>Т.А. Мухтаров, В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, А.В. Кулинич, М.В. Луньков, У.А. Халилова</i>	90
Различия между патентованным кристаллическим глюкозамина сульфатом и другими препаратами глюкозамина оптимизирует лечение остеоартрита. <i>Сукит Саенгнипантхкул, Саранатра Вайкакул, Саттайа Роджанастиев, Китти Тотемчокчийакарн, Аттарит Сринкапаибулай, Тай Чен Чин, Нгуен Май Хонг, Оливьер Бруйер, Сайрус Купер, Жан-Ив Реджинстер, Майат Лвин</i>	94
Центр рационального использования лекарственных средств (ЦРИЛС)	104
Профилактика мозгового инсульта у пациентов с артериальной гипертензией. <i>Марцевич С.Ю., Кутищенко Н.П.</i>	106

КЛУБ КАРДИОЛОГОВ: ТРОМБОТИЧЕСКИЙ СИНДРОМ – СИСТЕМНЫЙ ВЗГЛЯД

Новые подходы к профилактике сердечно-сосудистых катастроф. Антитромботическая эффективность и безопасность Годасала®: оптимальное сочетание ацетилсалициловой кислоты и глицина. <i>Э.В. Супрун</i>	113
--	-----

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Синдром укороченного интервала QT (Клинический случай). <i>Р.Р. Ахунова, В.З. Хадеева, Р.Р. Сайфутдинов, С.А. Сафина, З.Х. Якубова, Р.Г. Сайфутдинов</i>	118
--	-----

НОВОСТИ	126
----------------------	-----



Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная Ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей РК

XI Международный Конгресс 2018 «Человек и Лекарство – Казахстан»



11 апреля

Кызылорда



13 апреля

Атырау



17 апреля

Семей



18 апреля

Усть-Каменогорск



20 апреля

Павлодар



16 мая

Костанай



18 мая

Караганда



23 мая

Уральск



25 мая

Актобе

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
эндокринология, гастроэнтерология,
неврология, терапия, гинекология, педиатрия

Конгресс-оператор:



Клинический протокол диагностики и лечения: Панникулиты (узловатая эритема и панникулит Вебера–Крисчена)

Одобен
Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг
Министерства здравоохранения Республики Казахстан
от 28 ноября 2017 года. Протокол №33

1. ВВОДНАЯ ЧАСТЬ

1.1 Код(ы) МКБ-10:

МКБ-10	
Код	Название
M35.6	Рецидивирующий панникулит Вебера-Крисчена
L52	Узловатая эритема

1.2 Дата разработки/пересмотра протокола: 2017 год.

1.3 Сокращения, используемые в протоколе:

Пн – панникулит
ПВК – панникулит Вебера-Крисчена
ИПВК – идиопатический панникулит Вебера-Крисчена
ПЖК – подкожно-жировая клетчатка
СПн – септальный панникулит
ЛПн – лобулярный панникулит
УЭ – узловатая эритема
ВУЭ – вторичная узловатая эритема
АГ – артериальная гипертензия
АТ – антитела
АНСА – аутоантитела к цитоплазме нейтрофилов
ГК – глюкокортикостероиды
КТ – компьютерная томография
КФК – креатининфосфокиназа
МНО – международное нормализованное отношение
НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
СВ – системный васкулит
СРБ – С-реактивный белок
СОЭ – скорость оседания эритроцитов
ЦНС – центральная нервная система
УЗДГ – ультразвуковая доплерография
УЗИ – ультразвуковое исследование
ФГДС – фиброгастродуоденоскопия
ЭКГ – электрокардиограмма
ЭХОКГ – эхокардиография
МРТ – магнитно-резонансная томография
МНН – международное непатентованное название

1.4 Пользователи протокола: врачи общей практики, терапевты, ревматологи, дерматологи.

1.5 Категория пациентов: взрослые.

1.6 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.
GPP	Наилучшая клиническая практика.

1.8 Определение [1–8, 11]: Панникулиты (**жировая гранулема**) – это группа гетерогенных воспалительных заболеваний, характеризующихся поражением подкожной жировой клетчатки, и нередко протекающих с вовлечением в процесс опорно-двигательного аппарата и внутренних органов.

Узловатая эритема – септальный панникулит, протекающий преимущественно без васкулита, обусловленный неспецифическим иммуновоспалительным процессом, который развивается под влиянием разнообразных факторов (инфекций, медикаментов, ревматологических и др. заболеваний).

Идиопатический панникулит Вебера-Крисчена (ИПВК) – редкое и малоизученное заболевание, которое характеризуется рецидивирующими некротическими изменениями подкожной жировой клетчатки (ПЖК), а также поражением внутренних органов.

1.9 Классификация [1, 4–8, 20, 21]:

Пн в зависимости от этиологии и патоморфологической картины.

В соответствии с преимущественным преобладанием воспалительных изменений в соединительнотканых перегородках (септах) или жировых дольках выделяют септальный (СПн) и лобулярный Пн (ЛПн). Оба типа Пн могут протекать с признаками васкулита и без такового, что находит отражение в клинической картине заболевания.

- Септальный;
- Лобулярный;
- Недифференцированный.

Узловатую эритему классифицируют в зависимости от этиологического фактора, по характеру течения процесса и стадии узла. Формы и варианты течения заболевания представлены в таблице 1.

Таблица 1. Формы и варианты течения узловой эритемы [7, 11, 20, 21]:

По наличию этиологического фактора	По степени выраженности, течению и давности воспалительного процесса	Клиническая характеристика, варианты течения
Первичная (идиопатическая) – основное заболевание не выявлено	Острая	Острое начало и быстрое развитие ярко-красных болезненных, имеющих сливной характер узлов на голенях с отеком окружающих тканей. Сопутствующие проявления: температура до 38–39°C, слабость, головная боль, артралгии/артрит
Вторичная – выявлено основное заболевание	Подострая (мигрирующая)	Заболеванию, как правило, предшествуют астрептококковые тонзиллиты/фарингиты вирусные инфекции. Узлы бесследно исчезают через 3–4 нед. без изъязвлений. Рецидивы редки.
	Хроническая	Клинические проявления аналогичны острому течению, но с менее выраженным асимметричным воспалительным компонентом. Дополнительно могут появляться единичные мелкие узелки, в том числе и на противоположной голени. Отмечается периферический рост узлов и их разрешение в центре. Заболевание может длиться до нескольких месяцев. Упорное рецидивирующее течение, обычно у женщин среднего и пожилого возраста, нередко на фоне сосудистых, аллергических, воспалительных, инфекционных или опухолевых заболеваний. Обострение возникает чаще весной-осенью. Узлы локализуются на голенях (на переднебоковой поверхности), величиной с грецкий орех с умеренной болезненностью и отечностью голеней/стоп. Рецидивы длятся месяцами, одни узлы могут рассасываться, другие появляться.

Классификация панникулита Вебера-Крисчена [7, 8, 11, 20, 21, 26]:

- Бляшечная форма;
- Узловая форма;
- Инфильтративная форма;
- Мезентериальная форма.

Бляшечная форма. Бляшечный панникулит проявляется образованием множественных узлов, которые достаточно быстро срастаются с образованием больших конгломератов. В тяжелых случаях, конгломерат распространяется на всю площадь подкожной клетчатки пораженной области – плеча, бедра, голени. В этом случае, уплотнение вызывает сдавливание сосудистых и нервных пучков, что вызывает отечность. Со временем из-за нарушения оттока лимфы может развиться лимфостаз.

Узловая форма. При узловом панникулите образуются узлы диаметром от 3 до 50 мм. Кожа над узлами приобретает красный или бордовый оттенок. Узлы к

срастаются в этом варианте развития болезни не склонны.

Инфильтративная форма. В этом варианте развития панникулита наблюдается расплавление образовавшихся конгломератов с образованием флюктуации. Внешне место поражения выглядит как флегмона или абсцесс. Отличием является то, что при вскрытии узлов не наблюдается выделение гноя. Отделяемое из узла представляет собой желтоватую жидкость маслянистой консистенции. После вскрытия узла на его месте образуется изъязвление, которое долго не заживает.

Мезентериальный панникулит является относительно редкой патологией, которая характеризуется хроническим неспецифическим воспалением жировой ткани брыжейки кишечника, сальника, а также жировой клетчатки пред- и забрюшинной областей. Заболевание расценивается как системный вариант идиопатического панникулита Вебера-Крисчена.

2. МЕТОДЫ, ПОДХОДЫ И ПРОЦЕДУРЫ ДИАГНОСТИКИ [1, 4–8, 11, 20, 21, 27–29]:

2.1 Диагностические критерии УЭ [1, 4–8, 11, 20, 21, 27–29]:

Жалобы:

- плотные болезненные высыпания красно-розового цвета, преимущественно на нижних конечностях;
- боли и припухлость в суставах.

Анамнез:

- острое, подострое начало;
- наличие предшествующей инфекции глотки, кишечника;
- прием медикаментов (антибиотики, контрацептивы);
- наследственная предрасположенность;
- патология поджелудочной железы и печени;
- зарубежные поездки и пр.;
- вакцинация;
- беременность.

Физикальное обследование:

- При осмотре и пальпации особенности физикального осмотра определяются стадиями созревания, развернутой стадией, стадией разрешения узлов.

NB! Стадия созревания (I ст.) характеризуется розовым умеренно болезненным уплотнением без четких границ, развивается в течение первых 3–7 дней заболевания.

Развернутая (зрелая) стадия (II ст.) представляет собой болезненный ярко-красно-багровый узел с четкими границами и пастозностью окружающих тканей, которая длится в течение 10–12 дней болезни.

Стадия разрешения (III ст.) – безболезненное подкожное или сине-желто-зеленового цвета (симптом «синяка») уплотнение без четких границ продолжительностью от 7 до 14 дней.

- Разрешение узлов без изъязвления или рубцевания.

Диагностические критерии панникулита Вебера-Крисчена [7, 8, 20, 21, 26]:

Жалобы:

- лихорадка 38–39°C;
- плотные болезненные высыпания преимущественно на туловище, ягодицах, бедрах, на конечностях;
- боли и припухлость в суставах;
- усталость, недомогание;
- головная боль;
- боль в животе;
- тошнота;
- диарея.

Анамнез:

- отсутствие фонового заболевания;
- острое начало.

Физикальное обследование:

- пальпируемые болезненные подкожные узлы на туловище, ягодицах, бедрах и конечностях;
- возможное вскрытие узла с выделением желтой маслянистой массы (при инфильтративной форме);
- поствоспалительная атрофия ПЖК (с-м «блюдца»);

- тенденция к рецидивам;
- резкая боль в эпигастральной области при пальпации.

Лабораторные исследования:

- **ОАК** – нормохромная анемия, тромбоцитоз и нейтрофильный лейкоцитоз и увеличение СОЭ;
- **биохимический анализ крови** (общий белок и белковые фракции, аспаратаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, амилаза, липаза, трипсин, α1-антитрипсин, креатинфосфокиназа, липидный спектр, СРБ, глюкоза) – увеличение показателей СРБ, альфа-2-иммуноглобулинов, амилазы, липазы, трипсина;
- **ОАМ** – протеинурия, гематурия;
- Серологическое исследование (антистрептолизин-О, антитела к иерсиниям, семейство Herpesviridae и т.д.) – повышение АСЛ «О», антител к иерсиниям, антител к ВПГ.

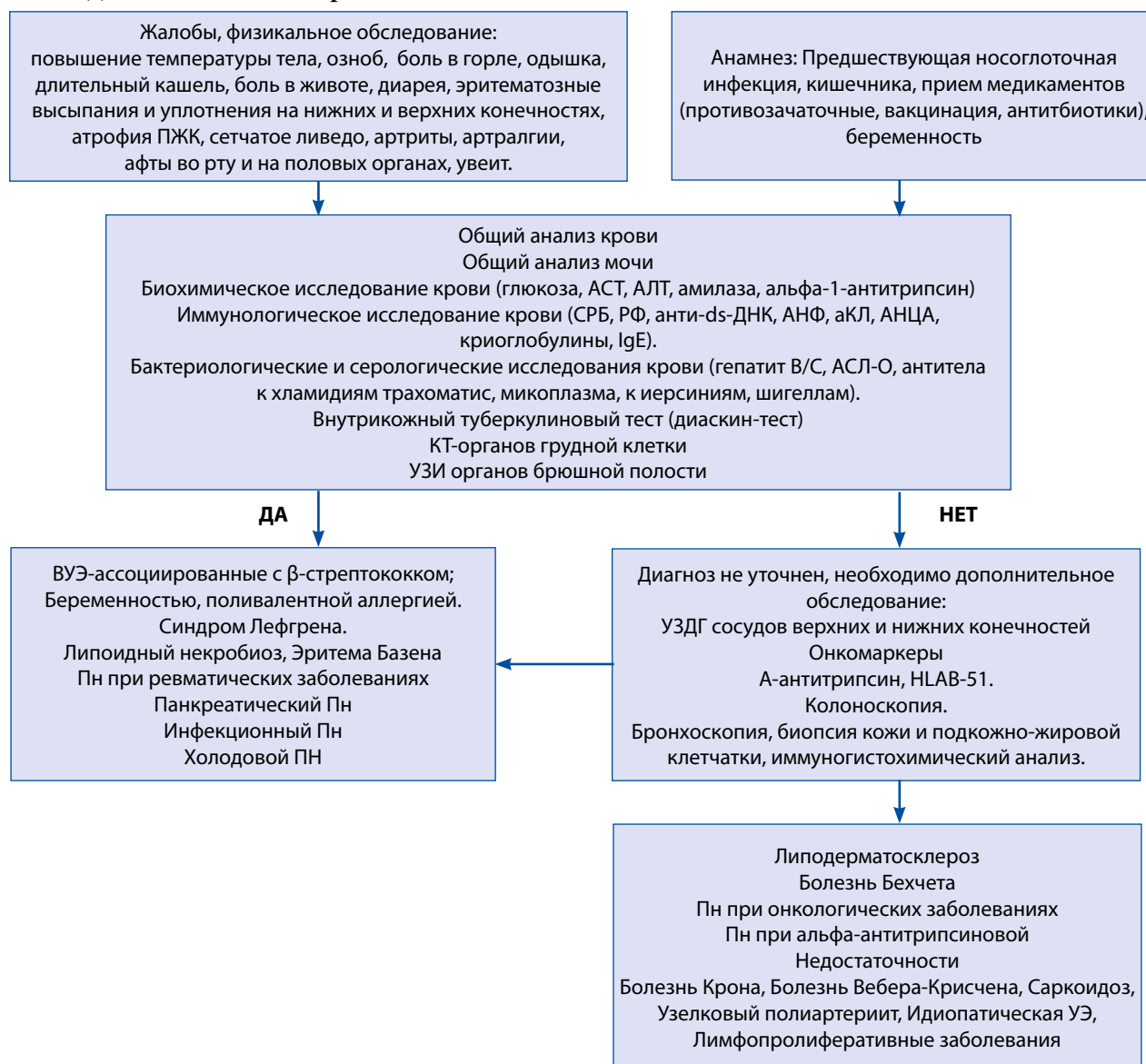
Инструментальные исследования:

- **Обзорная рентгенография легких** – для выявления инфильтратов, полостей, гранулематозных изменений, увеличения лимфатических узлов средостения;
- **УЗИ органов брюшной полости** – для выявления органического поражения органов желудочно-кишечного тракта, гепатоспленомегалии при мезентериальной форме;
- **ЭКГ** – для выявления электрофизиологического поражения сердца;
- **ЭХОКГ** – для выявления поражения клапанного и мышечного поражения сердца при подозрении на ОРЛ;
- **Рентгенография пораженных суставов** – для выявления эрозивно-деструктивных поражений суставов;
- **Компьютерная или магнитно-резонансная томография** брюшной полости для выявления признаков мезентериального панникулита и лимфоаденопатии мезентериальных лимфоузлов;
- **Биопсия узла:** при ПВК – лобулярный панникулит без признаков васкулита. Гранулематозное воспаление подкожной клетчатки. Выраженная лимфогистиоцитарная инфильтрация, большое количество гигантских многоядерных клеток типа инородного тела. При УЭ – септальный панникулит без васкулита.

Показания для консультации специалистов:

- консультация фтизиатра – при кашле, кровохарканье, похудании, лихорадке;
- консультация инфекциониста – при диарее для исключения иерсиниоза, суставном синдроме для исключения бруцеллеза;
- консультация онколога – при подозрении на лимфому;
- консультация пульмонолога – при подозрении на саркоидоз;
- консультация хирурга – при подозрении на мезентериальный панникулит.

2.2 Диагностический алгоритм:



2.3 Дифференциальный диагноз и обоснование дополнительных исследований [1, 4–8, 11, 20, 21]:

Диагноз	Обоснование для дифференциальной диагностики	Обследования	Критерии исключения диагноза
Поверхностный мигрирующий тромбоз-флебит	Многочисленные линейно расположенные уплотнения на нижних, реже – верхних конечностях. Образование язв не наблюдается.	УЗДГ сосудов нижних и верхних конечностей. Консультация сосудистого хирурга.	Наличие тромбов и окклюзий по ходу сосудов
Саркоидоз	Рецидивирующий характер УЭ, одышка, поражение легких и лимфоаденопатия средостения, суставной синдром.	Обзорная рентгенография органов дыхания; Биопсия кожно-мышечного лоскута; КТ легких; Функциональные тесты – спирометрия, бодиплетизмография	Наличие саркоидных эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного распада при морфологическом исследовании кожи.
Индуративный туберкулез, или эритема Базена	Рецидивирующий характер УЭ, одышка, кровохарканье, очаговое или инфильтративное поражение легких, лихорадка.	Обзорная рентгенография органов дыхания. КТГ легких. Биопсия кожно-мышечного лоскута. Внутрикожный туберкулиновый тест.	Наличие саркоидных эпителиоидно-клеточных гранул без казеозного распада при морфологическом исследовании кожи.

Рожа	Эритематозное асимметричное воспаление кожи с четкими гиперемированными границами, с валиком по периферии воспалительного очага. Края участка неровные, напоминают очертания географической карты. Характерен лимфангит и регионарный лимфаденит, появление пузырей, лихорадка.	Связь со стрептококковой инфекцией, АСЛ «О», АСК, АГР. Консультация инфекциониста.	Асимметричное поражение, ярко красный характер высыпаний, четкие границы, сливной характер высыпаний, связь со стрептококковой инфекцией.
Болезнь Бехчета	Наличие афтозного стоматита, язв гениталий, увеита, псевдопуллезной сыпи, венозные и артериальные тромбозы.	HLAB51, консультация офтальмолога, гинеколога, дерматолога. ФГДС	Рецидивирующий афтозный стоматит, язвенное поражение слизистых половых органов, увеиты, язвенное поражение ЖКТ, артериальные и венозные тромбозы.
Люпус-панникулит	Узловатые болезненные высыпания на лице, плечах «бабочка» на лице, артрит, нефротический синдром.	Иммунологическое исследование (ANA, ENA, Антитела к ds-ДНК, ANCA, РФ, криоглобулины) АФЛ (волчаночный антикоагулянт, АТ к кардиолипину) – позитивность по ANA; суточная протеинурия	Позитивность по антителам к ds-ДНК, ANA, волчаночно-му антикоагулянту, антителам к фосфолипидам, протеинурия, гематурия, полисерозиты.
Болезнь Крона	Диарея со слизью и кровью, афтозный стоматит, неструктивный артрит.	Кальпротектин, колоноскопия, консультация гастроэнтеролога.	Наличие язвенного поражения слизистой ЖКТ, повышение кальпротектина.

3. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА АМБУЛАТОРНОМ УРОВНЕ [1, 4–8, 11, 19, 20, 21]:

Пациенты с УЭ лечатся преимущественно амбулаторно. В случае отсутствия эффекта на амбулаторном этапе в течение 10 дней в случае острого течения УЭ необходимо направить на стационарное лечение. При этом заболевании эффективна комплексная терапия. Тактика применения лекарственных средств всегда определяется формой болезни и характером ее течения. Комплексное лечение включает в себя как немедикаментозное, так и лечение лекарственными препаратами.

Основным методом терапии УЭ является устранение провоцирующего фактора [4]. Прием лекарственных препаратов, способных индуцировать УЭ, должен быть прекращен с учетом оценки соотношения риска польза и на основании консультации врача, назначившего эти препараты. В отношении инфекций и новообразований, которые могут лежать в основе развития УЭ, должно быть проведено соответствующее лечение.

Лекарственная терапия обычно симптоматическая, так как в большинстве случаев патологический процесс спонтанно разрешается. Пациенты должны быть предупреждены о возможной активации процесса в течение 2–3 месяцев. Рецидивы УЭ развиваются в 33–41% случаев, вероятность их развития увеличивается, если триггерный фактор заболевания неизвестен [12, 13].

Схемы терапии зависят от этапа диагностики основного заболевания и эффективности лечения.

Основными препаратами в лечении УЭ являются антибактериальные препараты при наличии стрептококковой инфекции, противовирусные при наличии вирусной нагрузки; противовоспалительные препараты – нестероидные противовоспалительные препараты, глюкокортикостероиды; ангиопротекторы, антиоксидантные средства.

3.1 Немедикаментозное лечение [4]:

- **Режим:** больным УЭ назначают полупостельный режим.
- **Диета:** стол №15, с достаточным содержанием белка и витаминов, с устранением экстрактивных веществ.
- **Изменение образа жизни:** отказ от вредных привычек, избегание переохлаждений, интеркуррентных инфекций, значительного психического и физического перенапряжения.

3.2 Медикаментозное лечение [7, 11, 20, 21]:

Схемы терапии зависят от этапа диагностики основного заболевания и эффективности лечения.

Этапы терапии УЭ [7, 11, 20, 21].

На I этапе, до обследования пациента (первичный прием больного) необходим прием нестероид-

ных противовоспалительных препаратов (НПВП) (для уменьшения воспалительных изменений в области узлов):

- диклофенак натрия 150 мг в сутки в 2–3 приема перорально в течение 1,5–2-х месяцев (УД – D) [7, 11];

или

- мелоксикам 15 мг в сутки внутримышечно в течение 3 дней, затем 15 мг в сутки перорально в течение 2 месяцев (УД – D) [11, 14].

Локальная терапия на область узла (с анальгетической, рассасывающей, противовоспалительной целью):

- аппликации с 33% раствором диметилсульфоксидом 2 раза в день в течение 10–15 дней
- или
- клобетазоладипропионат 0,05% мазь 2 раза в день на очаги поражения в течение 1 месяца.

II этап – верифицировано основное заболевание (повторный прием больного)

Продолжается лечение I этапа + в зависимости от причины УЭ:

При ВУЭ, ассоциированной с Р-стрептококковой инфекцией группы А глотки (тонзиллит, фарингит) с ангиной или тонзиллитом, назначаются антибактериальные препараты: бензатина бензилпенициллин 2,4 млн. ЕД внутримышечно 1 раз в 3 недели в течение 6 месяцев (УД – D) [14] или амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней (УД – D) [11].

ВУЭ ассоциированная с микоплазменной или хламидийной инфекцией:

- Доксициклин 0,1 г 2 раза в сутки в течение 7 дней
- или
- Кларитромицин 0,25 г 2 раза в сутки в течение 7 дней.

ВУЭ при mixt-инфекции: назначаются антибактериальные препараты (см. выше) и/или виростатики

- ацикловир 200 мг 5 раз в сутки в течение 7–10 дней (УД – D) [11].
- или
- валацикловир 500 мг 2 раза в день в течение 7–10 дней (УД – D) [11].

При ВУЭ, обусловленной аллергическим воздействием:

- отмена провоцирующего препарата или химического средства и т.д.

- Антигистаминные препараты системного действия:

– Фексофенадин 180 мг в сутки перорально в течение 2 недель (УД – D) [14]

или

– цетиризин 1 мг в сутки внутрь в течение 2 недель.

ВУЭ при ревматических заболеваниях, болезни Крона и т.д.:

Проводится терапия основного заболевания.

III этап – проводится при отсутствии эффекта от терапии I и II этапов, торпидном течении УЭ.

При отсутствии инфекций как причины УЭ, необходимо повторить комплекс обследования с целью уточнения основного заболевания, с последующей консультацией ревматолога, пульмонолога, гастроэнтеролога и т.д. Глюкокортикоиды системного действия (с противовоспалительной целью):

- преднизолон 5–15 мг в сутки перорально в течение 1,5–2 месяцев, затем снижать по ¼ таблетки один раз в 7 дней до 10 мг в сутки, потом по ¼ таблетки один раз в 14 дней до 5 мг в сутки и по ¼ таблетки один раз в 21 день до отмены.

Лечение ПВК окончательно не разработано и проводится в основном эмпирически. Медикаментозная терапия ПВК [7, 11, 21] зависит от формы заболевания.

Узловая форма:

- НПВП (диклофенак натрия, лорноксикам, нимесулид и т.д.) в течение 2–3 недель;
- глюкокортикоиды – преднизолон 10–15 мг/сут. в течение 3–4 недель, затем переход на поддерживающую дозу с постепенным снижением дозы на 2,5 мг до поддерживающей 2,5–5 мг.

При единичных узлах хороший терапевтический эффект отмечается от введения глюкокортикоидов методом обкалывания очагов поражения без развития атрофии ПЖК. При этом курсовые дозы ГК значительно ниже, чем при пероральном приеме [1–4].

- **аминохинолиновые препараты** (гидроксихлорохин 400–600 мг/сут.);
- **апликационная терапия** (кремы с клобетазолом, гидрокортизоном, гепарином).

Бляшечная форма:

Глюкокортикоиды в средних терапевтических дозах – преднизолон 20–30 мг/сут. и назначение цитостатических препаратов: циклофосфан, метотрексат, азатиоприн.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное название	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные препараты	Бензатина бензилпенициллин	2,4 млн. ЕД в/м 1 раз в неделю в течение 6 мес.	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Амоксициллин + клавулановая кислота	625 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Перорально.	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]

Противовирусные препараты	Ацикловир	200 мг 5 раз в сутки в течение 7–10 дней. Перорально.	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак натрия <i>или</i>	По 50 мг 1–2 раза/в сутки 2 недели	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Мелоксикам	По 15 мг 1 раз в сутки 2 недели	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Глюкокортикостероиды системного действия	Метилпреднизолон <i>или</i>	По 8–16 мг в сутки перорально до стабилизации состояния	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Преднизолон	По 10–20 мг в сутки перорально до стабилизации состояния	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Глюкокортикостероиды локального наружного действия	Гидрокортизон 5%	Наружно, 2 раза в сутки до исчезновения узлов	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное название	Способ применения	Уровень доказательности
Антигистаминные средства	Фексофенадин <i>или</i>	180 мг в сутки перорально в течение 2 недель	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Цетиризин	10 мг 1 раз в сутки 10 дней	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Антисекреторные препараты	Омепразол <i>или</i>	По 40 мг в сутки. Перорально на время приема НПВП либо ГКС	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Пантопразол	40 мг в сутки на фоне всего приема НПВП или ГКС	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]

3.3 Хирургическое вмешательство: нет.

3.4 Дальнейшее ведение:

- все пациенты подлежат диспансерному наблюдению;
- в случае острого течения заболевания в течение года с профилактическим осмотром врача 2 раза в год, с проведением обследования на предмет выявления причины заболевания (в случае неустановленной), либо мониторинга факторов, установленных как причина панникулита с назначением антиоксидантов (витамина Е);
- в случае хронического течения заболевания длительное наблюдение с профилактическим осмотром врача 2 раза в год, с проведением обследования на предмет выявления причины заболевания (в случае неустановленной), либо мониторинга факторов, установленных как причина панникулита с назначением антиоксидантов (витамина Е), а также контроля лечения с коррекцией осложнений медикаментозной терапии.

3.5 Индикаторы эффективности лечения:

- полная инволюция узлов;
- отсутствие рецидивов.

4. ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ С УКАЗАНИЕМ ТИПА ГОСПИТАЛИЗАЦИИ:

4.1 Показания для плановой госпитализации:

- неэффективность амбулаторной терапии;
- рецидивы новых высыпаний;
- выраженные системные проявления (лихорадка);
- мезентериальный лобулярный панникулит.

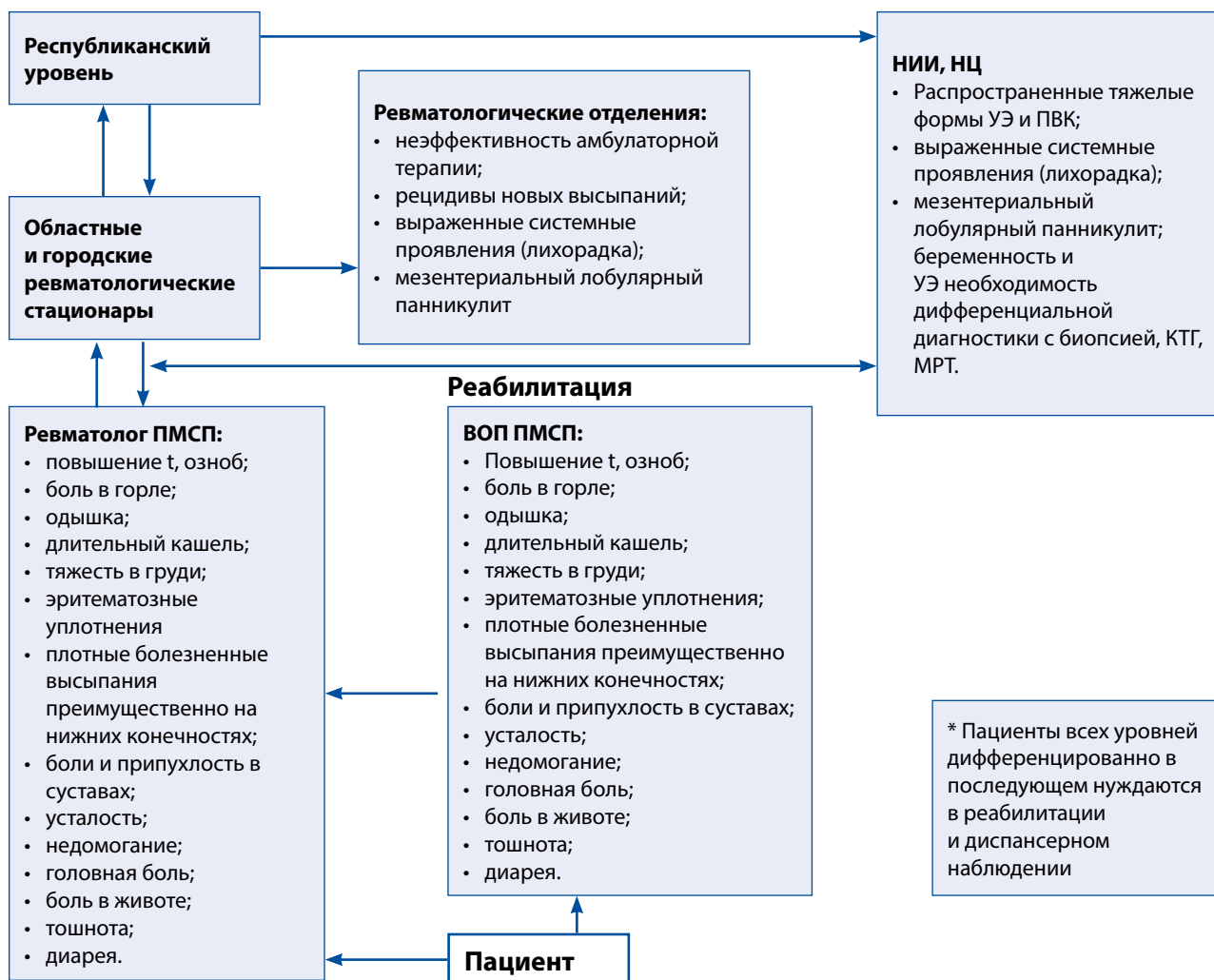
4.2 Показания для экстренной госпитализации: нет.

5. ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ НА СТАЦИОНАРНОМ УРОВНЕ [1, 4, 8, 9, 11, 20, 21]:

госпитализации подлежат пациенты, у которых отсутствует эффект от амбулаторного лечения, а также в случае подострого и хронического течения, при котором рассматриваются вопросы парентерального введения глюкокортикостероидов.

Больные с ПВК подлежат госпитализации с инфузионной формой, в случае течения панникулита с системными проявлениями (лихорадка, признаки поражения ПЖК забрюшинного пространства).

5.1 Карта наблюдения пациента, маршрутизация пациента:



5.2 Немедикаментозное лечение [9]:

- Режим 2;
- Стол №15, диета с достаточным содержанием белка и витаминов;
- При нарушениях питания: гипоаллергенная диета, определение дефицита массы тела.

Подбор диеты:

- при аспирациях: уточнить наличие пневмонии, нарушений глотания.

Подобрать позу для кормления, снижение саливации (см. в разделе медикаментозное лечение введение ботулинотоксин А в слюнные железы);

- при гастроэзофагеальном рефлюксе: контроль болевого синдрома, позы при кормлении, увели-

чение тонуса мышц. Подбор гипоаллергенной диеты с пищевыми волокнами, при наличии эзофгита или гастрита (прием омепразола) возможно через желудочный зонд или гастростому;

- при неэффективности лечения гастроэзофагеального рефлюкса – лапароскопическая фундопластика.

5.3 Медикаментозное лечение:

Инфильтративная форма: Глюкокортикоиды в суточной дозе 1–2 мг/кг в сутки до стабилизации состояния наряду с применением цитостатических препаратов: азатиоприна 1,5 мг/кг, микофенолата мофетил (в сочетании с ГК) – 2 г/сут. Циклоспорин А < 5 мг/кг/сут. вплоть до полной отмены глюкокортикоидов.

Перечень основных лекарственных средств (имеющих 100% вероятность применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное название	Способ применения	Уровень доказательности
Антибактериальные препараты	Бензатина бензилпенициллин	2,4 млн. ЕД в/м 1 раз в неделю в течение 6 мес.	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Амоксициллин + клавулановая кислота	625 мг 3 раза в сутки в течение 10 дней. Перорально.	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Противовирусные препараты	Ацикловир	200 мг 5 раз в сутки в течение 7–10 дней Перорально.	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Нестероидные противовоспалительные препараты	Диклофенак натрия <i>или</i>	По 50 мг 1–2 раза/в сутки 2 недели	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Мелоксикам	По 15 мг 1 раз в сутки 2 недели	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Глюкокортикостероиды системного действия	Метилпреднизолон <i>или</i>	в/в 250–1000 мг 1 раз в сутки. 3 дня затем переход на прием внутрь по 8–16 мг в сутки перорально все время пребывания в стационаре	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Преднизолон	30–180 мг 1 раз в сутки в/в, в/м 3–5 дней, затем переход на пероральный прием по 10–20 мг в сутки перорально все время пребывания в стационаре	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Глюкокортикостероиды локального наружного действия	Гидрокортизон 5% <i>или</i> Дексаметазон 0,025% <i>или</i> Клобетазолапропионат 0,05% <i>или</i> Бетаметазонавалерат	Наружно, 2 раза в сутки все время пребывания в стационаре	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Иммуносупрессивные препараты	Циклофосфамид <i>или</i>	200 мг, порошок для приготовления раствора 200–600 гр 1 раз за все время пребывания в стационаре	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Циклоспорин А <i>или</i>	Внутрь 25 мг, 50–100 мг 1–2 раза в сутки все время пребывания в стационаре	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Микофенолатамофетил	По 2000 мг в сутки перорально, все время пребывания в стационаре	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]

Перечень дополнительных лекарственных средств (имеющих менее 100% вероятности применения):

Лекарственная группа	Международное непатентованное название	Способ применения	Уровень доказательности
Антигистаминные средства	Фексофенадин <i>или</i>	180 мг в сутки перорально в течение 2 недель	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Цетиризин	10 мг 1 раз в сутки 10 дней	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
Антисекреторные препараты	Омепразол <i>или</i>	По 40 мг в сутки. Перорально. На все время приема НПВП либо ГКС	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]
	Пантопразол	40 мг в сутки на фоне всего приема НПВП <i>или</i>	УД – D [8, 9, 15, 18, 19]

5.4 Хирургическое вмешательство: нет.

5.5 Дальнейшее ведение:

- после выписки из стационара пациент продолжает прием глюкокортикостероидов и цитостатических препаратов в дозе, рекомендованной врачом стационара, с постепенным снижением дозы ГКС до клиническо-лабораторной стабилизации состояния (исчезновения узлов, нормализации остро фазовых показателей воспаления) с последующим снижением дозы глюкокортикоидов на 2,5 мг преднизолона каждые 2 недели до 10 мг, затем более медленное снижение дозы на 1,25 мг преднизолона каждые 2–2 недели. Весь период снижения дозы ГКС сопровождается приемом назначенного в стационаре цитостатического препарата. Назначение цитостатиков длительное 1–2 года. При продолженном приеме ГКС и цитостатиков должны проводиться общий анализ крови с подсчетом тромбоцитов, печеночные тесты, креатинин крови для мониторинга побочных эффектов этих препаратов.
- пациенты должны посещать врача амбулатории через 2 недели после выписки из стационара, затем ежемесячно – 3 месяца и 1 раз в 3 месяца весь последующий период наблюдения – пока пациент принимает цитостатическую терапию. При прекращении приема цитостатиков в случае стабильного улучшения состояния пациента диспансерное наблюдение (см. раздел 3.4).

6. Индикаторы эффективности лечения:

- достижение минимальной активности и/или клинико-лабораторной ремиссии;
- отсутствие осложнений при мезентериальном панникулите;
- инволюция узлов;
- отсутствие рецидивов.

7. ОРГАНИЗАЦИОННЫЕ АСПЕКТЫ ПРОТОКОЛА:

7.1 Список разработчиков протокола с указанием квалификационных данных:

- 1) Машкунова Ольга Васильевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней №4, ревматолог РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».
- 2) Калиева Гульнара Айтказиевна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей врачебной практики №1 РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».
- 3) Саипов Мамуржан Камилевич – ревматолог, заведующий отделением ревматологии КГП на ПХВ «Областная клиническая больница» г. Шымкент.
- 4) Юхневич Екатерина Александровна – и.о. доцента кафедры клинической фармакологии и доказательной медицины РГП на ПХВ «Карагандинский государственный медицинский университет», клинический фармаколог.

7.2 Указание на отсутствие конфликта интересов: нет.

7.3 Рецензенты: Габдулина Гульжан Хамзинична – кандидат медицинских наук, доцент кафедры амбулаторно-поликлинической терапии РГП на ПХВ «Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова».

7.4 Указание условий пересмотра протокола: пересмотр протокола через 5 лет после его вступления в действие и/или при появлении новых методов диагностики/лечения с более высоким уровнем доказательности.

7.5 Список использованной литературы:

1. Blake T., Manahan M., Rodins K. Erythema nodosum – a review of an uncommon panniculitis. *Dermatol. Onine J.* – 2014; 20 (4): 22376.
2. Белов Б.С., Егорова О.Н., Раденска-Лоповок С.Г. и др. Узловатая эритема: васкулит или панникулит? *Соврем. ревмат.* – 2009; (3): 45–49.
3. Requena L., Yus E.S. Erythemanodosum. *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2007; 26: 114–125.
4. Gilchrist H., Patterson J.W. Erythema nodosum and erythema induratum (nodular vasculitis): diagnosis and management. *Dermatol. Ther.* – 2010; 23: 320–327.
5. Cribier B., Caille A., Heid E., Grosshans E. Erythemanodosum and associated diseases. A study of 129 cases. *Int. J. Dermatol.* – 1998; 37: 667–672.
6. Schwartz R.A., Nervi S.J. Erythema nodosum: a sign of systemic disease. *Am Fam Physician.* – 2007; 75: 695–700.
7. Белов Б.С., Егорова О.Н., Карпова Ю.А., Балабанова Р.М. Узловатая эритема: современные аспекты. *Научно-практич. ревмат.* – 2010; 4: 66–72.
8. Вермель А.Е. Узловатая эритема в клинике внутренних болезней. *Клин. мед.* – 2004; 4: 4–9.
9. Белов Б.С., Егорова О.Н., Карпова Ю.А. и др. Узловатая эритема (клиническая лекция). *Consilium Medicum: Дерматология.* – 2010; 1: 3–6.
10. Mert A., Ozaras R., Tabak F. et al. Erythema nodosum: an experience of 10 years. *Scand J. Infect Dis.* – 2004; 36: 424–427.
11. Mert A., Kumbasar H., Ozaras R. et al. Erythema nodosum: an evaluation of 100 cases. *Clin. Exp. Rheumatol.* – 2007; 25: 563–570.
12. Балабанова Р.М., Карпова Ю.А. Мелоксикам: перспективы применения при узловатой эритеме. *Современная ревматология.* – 2010; (1): 41–44.
13. Белов Б.С., Егорова О.Н., Балабанова Р.М. Идиопатическая узловатая эритема и беременность: описание случая. *Современная ревматология.* – 2009; (2): 56–59.
14. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. *Науч.-практ. Ревматология.* – 2006; 2: 52–59.
15. Белов Б.С., Егорова О.Н., С.Г. Раденска-Лоповок. Панникулиты в практике ревматолога (лекция). *Научно-практическая ревматология.* – 2013; 51 (4): 407–415.
16. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных узловатой эритемой. – Москва, 2016. – 19 стр.

Полный список литературы находится в редакции

Источник: www.rcrz.kz

Перспективные и ретроспективные наблюдательные исследования реальной клинической практики применения лекарственных препаратов: в фокусе – ривароксабан



С.Р. Абсеитова – врач-кардиолог высшей категории, организатор здравоохранения высшей категории, доктор медицинских наук, ассоциированный профессор, главный научный консультант АО «ННМЦ», г. Астана
 Г.Ш. Алипова – заместитель главного врача по лечебной работе, ГКП на ПХВ «Областной Кардиологический Центр», кардиолог и организатор Здравоохранения высшей категории, главный внештатный кардиолог УЗ ЮКО, г. Шымкент
 К.Е. Ахмадиева – к.м.н., начальник отдела доказательной медицины Южно-Казахстанской государственной медицинской академии, г. Шымкент

Внедрение в клиническую практику новых лекарственных препаратов или методов лечения невозможно без проведения рандомизированных клинических исследований (РКИ). После начала применения препаратов в реальной жизни накапливаются данные наблюдательных исследований, по результатам которых выходит множество различных публикаций. Как практическим врачам можно провести собственный критический анализ публикаций и понять ценность данных для своей практики?

Как известно, золотым стандартом и наиболее надежным способом получения доказательства эффективности и безопасности лекарственных препаратов в рамках доказательной медицины являются РКИ [1]. Случайное распределение участников исследования в основную и контрольную группы – рандомизация – сводит к минимуму предвзятость отбора, обеспечивает сопоставимость сравниваемых групп по исходным клиническим и демографическим характеристикам, что позволяет сделать корректные выводы на основании полученного результата. В то же время, РКИ имеют ряд серьезных ограничений, которые в результате могут повлиять на конечный результат [1–4]. В частности, характеристики популяции пациентов РКИ ограничены жесткими критериями включения/исключения, результаты применимы, главным образом, к общей популяции пациентов и не всегда информативны в отношении подгрупп (низкая репрезентативность популяции исследования). Для экстраполяции данных РКИ на пациентов, будет полезным учесть характеристики собственных наиболее типичных пациентов. Ведь известно, что изменение характеристик – например, таких как риск инсульта (по шкалам CHADS₂/CHA₂DS₂-VASc) или риск кровотечений, или наличие определенных коморбидностей, – может изменить результаты эффективности и безопасности лекарственного препарата. То есть мы уже не получим ожидаемого результата как в РКИ [4]. Эти же причины или обстоятельства не позволяют нам сравнивать исследования напрямую.

В связи с этим, после выхода препарата на рынок ключевым вопросом является воспроизводимость результатов РКИ в реальной клинической практике [1–4, 6]. Именно на данный вопрос помогают ответить наблюдательные исследования (постмаркетинговые исследования реальной жизни).

Следует также учитывать, что РКИ ограничены во времени, тогда как некоторые нежелательные явления на фоне приема ле-

карственных препаратов могут не проявляться на протяжении длительного периода и, таким образом, остаться не зафиксированными. Очевидно, что результат применения лекарственного препарата в реальной клинической практике может отличаться от данных, полученных в рандомизированном исследовании [6]. Соответственно, анализ применения в условиях реальной жизни лекарственных препаратов может

помочь сформировать более масштабные и полные представления об их эффективности и безопасности в более широкой популяции пациентов.

Рассмотрим подходы, используемые для изучения эффективности и безопасности препаратов в реальной клинической практике. Как известно, наблюдательные исследования, направленные на оценку эффективности и безопасности лекарственных препаратов

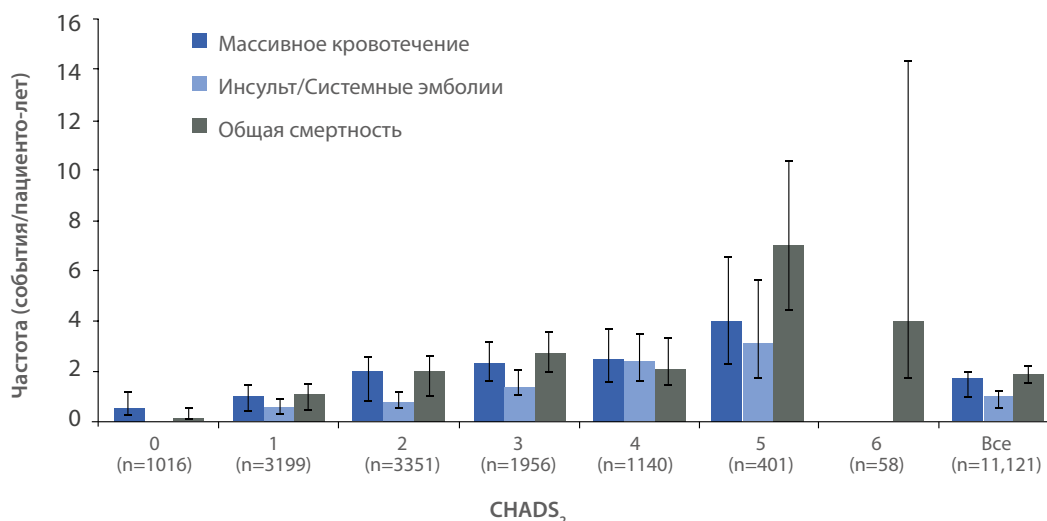


Рисунок 1. Более высокий риск инсульта по оценке CHADS₂ ассоциирован с более высокой частотой неблагоприятных клинических исходов (данные объединенного анализа XANTUS [5])

в реальной клинической практике, могут иметь различный дизайн и методологические особенности, которые определяют их внутреннюю и внешнюю валидность, что должно быть учтено при интерпретации результатов. Прежде всего, необходимо **обратить внимание на дизайн наблюдательного исследования:** это проспективное или ретроспективное исследование?

Проспективные исследования имеют неоспоримые преимущества над ретроспективными [1–4]. Прежде всего, в проспективных работах дизайн, конечные точки, критерии выраженности тех или иных изменений, принципы сбора информации определяются еще до начала сбора информации. Благодаря этому повышается точность и объективность оценки конечных точек и снижается вероятность систематических ошибок. Следует заметить, что данные подходы позволяют максимально приблизить критерии конечных точек к тем, которые используются в РКИ. В частности, при проспективном сборе данных возможно использование критериев массивных кровотечений максимально сопоставимых с критериями ISTH, которые использовались в рандомизированных исследованиях, что практически невозможно реализовать при ретроспективном анализе. Важнейшим преимуще-

ством проспективных исследований также является более точный и качественный сбор данных, что достигается использованием специально разработанных для этой цели систем сбора данных путем внедрения специальных процедур контроля качества, верификации данных пациентов по историям болезни, а также благодаря возможности независимой оценки событий конечной точки. Поэтому **результат проспективных исследований, безусловно, характеризуется более высокой степенью надежности, чем данные ретроспективного характера.** На сегодняшний день общепризнанно, что проспективные исследования занимают более высокую ступень в существующей иерархии доказательств, чем ретроспективные [7].

Следует отметить, что результаты наблюдательных исследований являются крайне важным элементом доказательной базы лекарственных препаратов, но они должны рассматриваться в контексте результатов, полученных в рандомизированных исследованиях [6]. Если выявляются несоответствия между результатами постмаркетинговых и рандомизированных исследований, данные реальной клинической практики должны помочь ответить на вопрос, в чем причина отклонений.

Показательным примером, демонстрирующим процесс из-

учения препаратов в реальной клинической практике, являются пострегистрационные исследования новых пероральных антикоагулянтов (НОАК). Для клинициста очевидно, что в случае антикоагулянтной терапии результаты применения препарата в реальной клинической практике имеют особое значение, поскольку платой за эффективное предотвращение смертельно опасных тромботических событий может быть повышенный риск кровотечений, которые могут быть фатальными. Безусловно, баланс между эффективностью и безопасностью препарата должен быть убедительно продемонстрирован в рандомизированном клиническом исследовании. Однако после регистрации антикоагулянтов возникает животрепещущий вопрос: **справедливы ли результаты, зафиксированные в РКИ, в отношении реальной клинической практики?**

Наиболее изученным из препаратов группы НОАК является ривароксабан (торговое наименование «Ксарелто») – ингибитор Ха фактора свертывания крови. Ривароксабан зарегистрирован в РК для профилактики инсульта и системных эмболий у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП) на основании результатов рандомизированного исследования III фазы ROCKET AF. Данное

Таблица 1. Конечные точки в исследовании XANTUS

Конечная точка	Количество событий (частота, %)	Частота событий в год (%/год)
Смертность от всех причин	118 (1,7%)	1,9
Тромбоэмболические события	108 (1,6%)	1,8
Инсульт	43 (0,6%)	0,7
Массивное кровотечение	128 (1,9%)	2,1
Интракраниальное кровотечение	26 (0,4%)	0,4
Фатальное кровотечение	12 (0,2%)	0,2

исследование продемонстрировало, что в популяции пациентов с клапанной ФП ривароксабан сопоставимо эффективен в профилактике инсульта и системных эмболий по сравнению с варфарином (снижение риска ишемического инсульта и системных эмболий на 21%). При этом ривароксабан снижает риск фатальных кровотечений в 2 раза, внутрисердечных кровотечений на 33% и кровотечений в жизненно-важные органы на 31%.

В рамках данного обсуждения следует обратить внимание на наблюдательные проспективные работы, направленные на изучение ривароксабана в реальной клинической практике: исследования XANTUS, XANTUS EL и NEURO-XAR.

Исследование XANTUS [8] – международное многоцентровое проспективное наблюдательное исследование, оценивающее показатели эффективности и безопасности ривароксабана в реальной клинической практике профилактики инсульта у пациентов с ФП. В исследование были включены 6785 пациентов с ФП, которым была инициирована терапия ривароксабаном. Большая часть пациентов (78,7%) получали дозу ривароксабана 20 мг 1 раз в сутки, 20,8% – 15 мг 1 раз в сутки. Средняя продолжительность наблюдения составила 329 дней. Ранее не получали пероральные антикоагулянты – 54,5% пациентов.

Частота массивных кровотечений, тромбоэмболических событий и смертельных исходов была низкой (таблица 1). За время исследования 96,1% пациентов не имели ни одного вышеуказанного события.

Более низкая частота инсультов, зарегистрированная в XANTUS, по сравнению с данными РКИ (0,7% и 1,7% в год, соответственно), по всей вероятности, ассоциирована с более низким риском инсульта в реальной клинической практике (средний балл по CHADS₂ 2,0 и 3,5, соответственно).

Казахстанские пациенты с клапанной фибрилляцией

предсердий, получающие ривароксабан, были включены в проспективное наблюдательное исследование XANTUS EL [9]. У пациентов с низким риском инсульта (CHADS₂=2,0) отмечалась низкая частота инсульта/системной эмболии (0,7 случаев/100 пациенто-лет) и низкая частота развития массивных кровотечений (0,9 случаев/100 пациенто-лет).

В Российской Федерации также было проведено проспективное пострегистрационное исследование эффективности и безопасности ривароксабана у пациентов с ФП, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку (исследование NEURO-XAR) [24]. В исследование были включены 214 пациентов. Результаты NEURO-XAR доказали высокую эффективность препарата: повторные ишемические церебральные нарушения были зарегистрированы только у 0,9% участников. О безопасности ривароксабана свидетельствует тот факт, что через 6 месяцев наблюдения за пациентами 94% из них продолжали прием препарата.

Таким образом, **проспективные данные реальной клинической практики подтвердили воспроизводимость результатов РКИ ROCKET AF и благоприятный профиль эффективности и безопасности ривароксабана в реальной жизни.**

Важно обратить внимание на то, что по сравнению с ретроспективными исследованиями (чаще основанными на анализе баз данных страховых компаний) в про-

спективных, как правило, фиксируется меньшая частота событий [10]. Эта закономерность связана с зависимостью ретроспективных анализов страховых заявок от полноты и правильности кодирования заболеваний при помощи кодов МКБ-9/10 в базе данных, а также от того, какой диагноз будет учтен в ходе обработки информации – основной или как основной, так и сопутствующий. Использование различных кодов МКБ для идентификации того или иного события, а также возможные различия в трактовке диагнозов во многом объясняют существенные отличия в частоте одних и тех же событий в различных ретроспективных исследованиях. Собственно, меньшая частота событий в проспективных исследованиях в сравнении с ретроспективными является также закономерным следствием более высокого качества проспективно собираемых данных в сравнении с ретроспективными анализами с верификациями по медицинским картам пациентов. Например, как мы можем увидеть из таблицы 2, завышенные частоты массивных кровотечений в ретроспективных анализах страховых заявок могут быть обусловлены некорректным выбором определения большого кровотечения, кодов МКБ-9/10, а также отсутствием возможности доступа к клиническим данным и уточнения соответствия случаев кодировке.

Повысить точность результатов ретроспективных исследований можно, используя основной диагноз пациента. Кроме того, полу-

Таблица 2. Пример влияния дизайна и методологии наблюдательного исследования на частоту конечных точек

	XANTUS [8] 2015	Dresden [11] 2014	Tamayo [12] 2015	Laliberte [13] 2014	Tepper [14] 2015
Дизайн	Проспективное исследование	Проспективный регистр	Ретроспективный анализ электронной истории болезни	Ретроспективный анализ страховых заявок	Ретроспективный анализ страховых заявок
Определение большого кровотечения	ISTH	модифицированный ISTH	Алгоритм Cunningham	Определено авторами	?
Диагноз по МКБ-9/10 (основной/сопутствующий)	–	–	Основной диагноз	Основной и сопутствующий диагнозы	?
Частота массивных кровотечений (%/год)	2,1	3,1	2,9	3,3	20,2
Частота ВЧК (%/год)	0,4	–	0,1	1,80	2,4

читать большую сопоставимость с проспективными и рандомизированными клиническими исследованиями по частоте тех или иных событий удастся при использовании валидизированного алгоритма выявления конечных точек [1].

Возвращаясь к преимуществам проспективных исследований, следует также отметить более высокую прозрачность их методологии [15]. Как известно, дизайн и методы анализа проспективных наблюдательных исследований, также, как и в случае РКИ, определяются еще до начала сбора данных, и эта информация, как правило, публикуется заранее на доступных информационных площадках, таких как **регистр клинических исследований ClinicalTrials.gov**. Данный принцип далеко не всегда соблюдается в случае ретроспективного анализа данных. Кроме того, в случае ретроспективного исследования у читателя может отсутствовать возможность получить четкое и всестороннее описание метода исследований, особенно в ситуациях, когда доступен только абстракт. Несомненно, данное ограничение присуще далеко не всем ретроспективным исследованиям. Однако понимание этой особенности ретроспективных проектов подчеркивает значимость глубокой и всесторонней экспертизы методологии наблюдательных исследований, которая

Таблица 3. Предварительные данные ретроспективного исследования PMSS

	Публикация в Clin. Cardiol., 01.2015	Конгресс ACC в Сан-Диего, 03.2015	Конгресс ESC в Лондоне, 09.2015
Количество пациентов, включенных в анализ	27 467	31 833	39 052
Продолжительность наблюдения, мес.	15	18	24
Частота массивных кровотечений, события/100 пациенто-лет	2,86 (95% ДИ 2,61–3,13)	2,85 (95% ДИ 2,36–3,08)	2,89 (95% ДИ 2,71–3,08)

позволяет читателю провести объективную и убедительную интерпретацию данных.

Вместе с тем, ретроспективные исследования имеют ряд важных и серьезных преимуществ, которые актуализируют их использование при изучении реальной клинической практики применения лекарственного препарата. Так, в ретроспективных исследованиях, как правило, есть возможность проанализировать информацию по очень большому количеству пациентов. Кроме того, ретроспективные анализы могут проводиться на протяжении длительного периода времени, что позволяет выявить даже наиболее редкие, единичные случаи нежелательных явлений на фоне назначения того или иного препарата, а также проанализировать частоту оцениваемых конеч-

ных точек в динамике наблюдения. Данная информация, разумеется, представляет огромную ценность для медицинского сообщества. Поэтому ретроспективные исследования также являются крайне необходимым источником информации о препаратах в реальной клинической практике.

Среди наиболее значимых ретроспективных работ, изучающих применение ривароксабана в клинической практике, следует обратить внимание на два исследования: PMSS и REVISIT US, поскольку они представляют собой убедительный пример использования ретроспективных данных в оценке эффективности и безопасности препарата в реальной клинической практике.

Исследование PMSS [16] основано на анализе электронной

Таблица 4. Результаты исследования REVISIT US (сравнение ривароксабана и варфарина в реальной клинической практике)

Конечная точка	ОР	95% ДИ	Снижение ОР	Достоверность различий
Внутричерепное кровоотечение	0,53	0,35–0,79	47%	p<0,05
Ишемический инсульт	0,71	0,47–1,07	29%	Незначимо
Комбинированная конечная точка (ишемический инсульт +внутричерепное кровоотечение)	0,61	0,45–0,82	39%	p<0,05

медицинской документации военно-медицинского управления при Министерстве обороны США. Анализу подвергаются данные по пациентам с неклапанной фибрилляцией предсердий (ФП), получающим в целях профилактики инсульта препарат ривароксабан. Цель, которую преследует PMSS, заключается в оценке частоты массивных кровоотечений.

Для преодоления одного из существенных недостатков ретроспективных исследований, – снижения систематической ошибки классификации и более четкого определения конечных точек – для идентификации массивных кровоотечений используется **валидизированный алгоритм Cunningham** [17]. В его основе лежат коды МКБ-9, наиболее полно соответствующие критериям массивного кровоотечения согласно ISTH, что создает возможность корректного сравнения данных PMSS с результатами исследования ROCKET AF [18]. Следует также заметить, что исследование PMSS основано на анализе данных электронной медицинской документации, что позволяет исследователям получить достаточно полную информацию о клинических характеристиках пациентов и событиях, произошедших во время лечения.

Отметим, что PMSS – продолжающееся исследование. Анализ базы данных проводится периодически, что позволяет оценить профиль безопасности ривароксабана при различной продолжительности наблюдения и в разные промежутки времени. На данный момент уже опубликованы три среза базы данных – в январе, марте и сентябре 2015 года. К моменту последнего среза проанализированы

A	Данные получены во множестве рандомизированных клинических исследований или мета-анализов
B	Данные получены в одном рандомизированном клиническом исследовании или крупных нерандомизированных исследованиях
C	Консенсусное мнение экспертов и/или небольших исследований, ретроспективных исследований, регистров

Рисунок 2. Уровни доказательности данных [22]

документы более 40 000 пациентов. На основании полученных данных уже можно сделать предварительный вывод: результаты, полученные в PMSS, полностью совпадают с данными РКИ ROCKET AF, что является надежным свидетельством безопасности препарата. Необходимо подчеркнуть, что фатальные кровоотечения в реальной клинической практике на фоне назначения ривароксабана, так же, как и в РКИ, фиксировались крайне редко. По данным PMSS, их частота не превышает 0,08 на 100 пациентов в год. При этом сравнительный анализ трех опубликованных промежуточных результатов позволяет утверждать, что частота массивных кровоотечений при увеличении количества пациентов не меняется и составляет 2,85–2,89 на 100 пациентов в год (таблица 3).

Еще одним крупным исследованием применения ривароксабана в клинической практике стал REVISIT US, в котором проведен ретроспективный анализ у более 57 000 пациентов. Источником информации для исследования являлась баз данных US MarketScan (США) [19]. Цель исследования состояла в оценке в условиях реальной клинической практики эффективности и безопасности ривароксабана и еще одного НОАК, апиксабана, в сравнении с варфа-

рином у пациентов с неклапанной ФП, впервые получающих антикоагулянтную терапию. Важно отметить, что в исследовании были реализованы специальные подходы, направленные на повышение внутренней валидности результата и на максимальное снижение вероятности ошибочной интерпретации данных. Так, в REVISIT US использовался метод отбора по показателям предрасположенности, который позволяет минимизировать различия между когортами, обусловленные действием посторонних факторов. Для снижения же вероятности систематической ошибки сбора информации исследователями учитывались только основные (первичные) диагнозы пациентов. К тому же в этой работе для выявления случаев ишемического инсульта и внутричерепных кровоотечений применялся специальный алгоритм, основанный на кодах МКБ-9. Данный алгоритм был валидизирован в исследовании ATRIA. В настоящее время он применяется в «Mini-sentinel» – программе FDA, основной целью которой является изучение эффективности и безопасности лекарственных средств в реальной клинической практике.

Результат исследования REVISIT US показал, что у пациентов, получающих ривароксабан, в

сравнении с варфарином отмечается снижение относительного риска комбинированной конечной точки (ишемический инсульт и внутричерепное кровоизлияние) на 39% ($p < 0,05$), ишемического инсульта на 29% ($p > 0,05$) и внутричерепного кровоизлияния на 47% ($p < 0,05$). Подобного результата на других НОАК не наблюдалось. Таким образом, результат, полученный в ретроспективном исследовании REVISIT US (таблица 4), в целом соответствовал данным РКИ ROCKET AF, а также другим исследованиям реальной практики, в частности, данным PMSS и проспективного исследования XANTUS [18].

Следует отметить, что в исследовании REVISIT US также выполнялась оценка показателей эффективности и безопасности другого НОАК – апиксабана в сравнении с варфарином у пациентов с неклапанной ФП. Результат продемонстрировал незначимое снижение относительного риска в группе апиксабана в сравнении с варфарином по комбинированной конечной точке на 37%, при этом, но статистически также незначимом повышении риска ишемического инсульта на 13% и снижении относительного риска внутричерепных кровоизлияний на 62% ($p < 0,05$).

Нельзя исключить, что численное повышение относительного риска ишемического инсульта на апиксабана в сравнении с варфарином может быть обусловлено меньшей приверженностью к двукратному приему препарата в реальной

клинической практике, а также неоправданным использованием сниженной дозы апиксабана 2,5 мг 2 раза в сутки. Последнее предположение находит подтверждение в результатах анализа IMS Life Link [20], согласно которому сниженная доза апиксабана (2,5 мг 2 раза в день) в реальной клинической практике назначается до 4,4 раз чаще, чем в исследовании ARISTOTLE [21]. Необоснованное назначение низкой дозы апиксабана (2,5 мг два р/день) было ассоциировано с повышением риска ишемического инсульта/системной эмболии более чем в 7 раз (увеличение относительного риска при приеме сниженной дозы в сравнении со стандартной дозой: 7.56, 95% ДИ 1,01-56,58) и с тенденцией к увеличению количества больших кровоизлияний у женщин в возрасте до 80 лет [25]. В то время как даже необоснованное снижение дозы ривароксабана до 15 мг продемонстрировало постоянный благоприятный профиль эффективности и безопасности [25]. Важно, что назначение сниженной дозы ривароксабана 15 мг 1 раз в день в реальной практике (REVISIT US – 17,5%, анализ IMS Life Link – 21,7%) соответствует доле пациентов, получавших сниженную дозу в исследовании ROCKET AF. Указанные результаты являются убедительным **примером того, насколько значимые данные можно получить при анализе применения лекарственных препаратов в реальной клинической практике и их сопоставлении с результатами РКИ [23].**

Таким образом, пример ривароксабана наглядно демонстрирует процесс сбора и анализа данных по лекарственному препарату после его регистрации в рамках проспективных и ретроспективных исследований.

Прспективные исследования, безусловно, занимают более высокую ступень в иерархии научных доказательств в медицине, поскольку позволяют получить более надежный результат. Однако, ретроспективные исследования также имеют большое значение, так как позволяют охватить существенно большее количество пациентов и оценивать популяцию на протяжении длительного времени. Использование же специальных методологических подходов, таких как валидизированные алгоритмы сбора информации и анализа конечных точек, позволяет существенно повысить методологическое качество ретроспективных исследований, и существенно усилить надежность интерпретации их результата.

Крайне важно, что как ретроспективные, так и проспективные исследования препарата ривароксабан свидетельствуют о полном соответствии показателей эффективности и безопасности препарата в реальной клинической практике результатам рандомизированного клинического исследования ROCKET AF. Это, безусловно, является убедительным аргументом для практического врача при принятии решения о выборе препарата для профилактики инсульта у пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий. ■

Список литературы

1. Euser A.M. et al. Cohort studies: prospective versus retrospective. // *Nephron. Clin. Pract.* Karger Publishers. – 2009. – Vol. 113, №3. – P. 214–7.
2. Ho M.P. Key Issues in Outcomes Research. Evaluating the Evidence // *Circulation*. – 2008. – Vol. 118. – P. 1675–1684.
3. Grimes D.A., Schulz K.F. Cohort studies: marching towards outcomes // *Lancet*. – 2002. – Vol. 359, №9303. – P. 341–345.
4. Page M.J. Get real: demonstrating effectiveness with real world evidence. Available at <http://www.medscape.com> Accessed May 2017.
5. Kirchhof et al. Safety analysis of rivaroxaban: a pooled analysis of the global XANTUS programme (real-world, prospective, observational studies for stroke prevention in patients with atrial fibrillation). Poster 86691 presented at the 2017 European Society of Cardiology (ESC) Congress, 26–30 August, Barcelona, Spain.
6. Anglemeyer A., Horvath H.T., Bero L. Healthcare outcomes assessed with observational study designs compared with those assessed in randomized trials. *Cochrane Database Syst Rev*. – 2014; 4 MR000034.

7. Lange S., Sauerland S., Lauterberg J., Windeler J. The Range and Scientific Value of Randomized Trials: Part 24 of a Series on Evaluation of Scientific Publications. *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2017; 114 (38): 635–640. doi:10.3238/arztebl.2017.0635.
8. Camm A.J. et al. XANTUS: a real-world, prospective, observational study of patients treated with rivaroxaban for stroke prevention in atrial fibrillation // *Eur. Heart J. Eur Soc Cardiology*. – 2015. – P. ehv466.
9. Turpie A.G.G. et al., presented at Cardioalex 2017: Oral presentation; Day 1, Hall A, Session 2.
10. Weeda E.R. et al. Rates of major bleeding with rivaroxaban in real-world studies of nonvalvular atrial fibrillation patients: a meta-analysis // *Curr. Med. Res. Opin. Taylor & Francis*. – 2016. – Vol. 32, №6. – P. 1117–1120.
11. Beyer-Westendorf J., Förster K., Ebertz F., et al. Drug persistence with rivaroxaban therapy in atrial fibrillation patients—results from the Dresden non-interventional oral anticoagulation registry. *Europace*. – 2015; 17 (4): 530–538. doi: 10.1093/europace/euu319.
12. Sally Tamayo et al. Characterizing major bleeding in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a pharmacovigilance study of 27 467 patients taking rivaroxaban. *Clin. Cardiol*. – 2015 Feb; 38 (2): 63–8. doi: 10.1002/clc.22373. Epub 2015 Jan 14.
13. François Laliberté et al. Real-world comparative effectiveness and safety of rivaroxaban and warfarin in nonvalvular atrial fibrillation patients. *Current Medical Research and Opinion*. – Vol. 30, Iss. 7, 2014.
14. P. Tepper et al. Real-world comparison of bleeding risks among nonvalvular atrial fibrillation patients on apixaban, dabigatran, rivaroxaban: cohorts comprising new initiators and/or switchers from warfarin. *European Heart Journal* (2015) 36 (Abstract Supplement), 339.
15. Food and Drug Administration. Adaptive design clinical trials for drugs and biologics – Draft guidance [online]. 02.2010. www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm201790.pdf (last accessed on 18 February 2017).
16. Camm J. International, large-scale, real-world clinical data confirm the safety profile of rivaroxaban // *EMJ*. – 2015. – Vol. 3, №2. – P. 82–88.
17. Cunningham A. et al. An automated database case definition for serious bleeding related to oral anticoagulant use // *Pharmacoepidemiol. Drug Saf. John Wiley & Sons, Ltd*. – 2011. – Vol. 20, №6. – P. 560–566.
18. The Executive Steering Committee on behalf of the R.A.S.I. Rivaroxaban-once daily, oral, direct factor Xa inhibition compared with vitamin K antagonism for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation: rationale and design of the ROCKET AF study. // *Am. Heart J. Elsevier*. – 2010. – Vol. 159, №3. – P. 340–347.
19. Coleman C.I., Antz M., Simard E. Real-world evidence of stroke prevention in patients with nonvalvular atrial fibrillation in the United States: the REVISIT US study // *Curr. Med. Res. Opin*. – 2016. – Vol. 17. – P. 1–7.
20. Nguyen E. et al. Doses of apixaban and rivaroxaban prescribed in real-world United States cardiology practices compared to registration trials // *Curr. Med. Res. Opin. Taylor & Francis*. – 2016. – Vol. 32, №7. – P. 1277–1279.
21. Granger C.B. et al. Apixaban versus Warfarin in Patients with Atrial Fibrillation // *N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society*. – 2011. – Vol. 365, №11. – P. 981–992.
22. Kirchhof P., Benussi S., Kotecha D. et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J. Published online ahead of print*. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
23. Sanson-Fisher R.W. et al. Limitations of the Randomized Controlled Trial in Evaluating Population-Based Health Interventions // *Am. J. Prev. Med.* – 2007. – Vol. 33, №2. – P. 155–161.
24. Fonyakin A. Application Rivaroxaban for secondary stroke prevention in clinical practice. Results of russian prospective, multicenter, observational study NEURO-XAR // *Kardiologiya. Izdatelstvo meditsina petroverigskii per 6–8, K-142 Moscow, Russia*. – 2016. – Vol. 56, №4. – P. 49–53.
25. Yao X. et al. Prevalence and outcomes of underdosing of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants by age and sex in patients with atrial fibrillation. Abstract 15418 presented at the 2017 Scientific Sessions of the American Heart Association (AHA), 11-15 November 2017, Anaheim, CA, USA.

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства Ксарелто®

Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению.

Торговое название: Ксарелто®

Международное непатентованное название:
Ривароксабан

Лекарственная форма: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 15 мг, 20 мг

Показания к применению:

профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска, такими как застойная сердечная недостаточность, гипертензия, возраст ≥ 75 лет, сахарный диабет, ранее перенесенные инсульт или транзиторная ишемическая атака; лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых.

Способ применения и дозы: Для приема внутрь. Ксарелто® 15 мг и 20 мг следует принимать во время еды.

Профилактика инсульта и системной эмболии у взрослых пациентов с неклапанной фибрилляцией предсердий и одним или более факторами риска: Рекомендованная доза составляет 20 мг (1 таблетка) один раз в сутки, ежедневно. Для пациентов с умеренной почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–49 мл/мин.) рекомендованная доза препарата составляет 15 мг один раз в сутки, ежедневно. Лечение следует продолжать длительно при условии, что преимущество профилактики инсульта и системной эмболии преобладает над риском кровотечения.

Лечение препаратом Ксарелто® может быть начато или продолжено у пациентов, которым может потребоваться кардиоверсия.

Лечение тромбоза глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболии легочной артерии (ТЭЛА), а также профилактика повторного ТГВ и ТЭЛА у взрослых: Рекомендованная доза Ксарелто® для начального лечения острого ТГВ или ТЭЛА составляет 15 мг два раза в сутки в течение первых 3 недель, с последующим приемом Ксарелто® 20 мг один раз в сутки для продолжения терапии и профилактики повторного ТГВ и ТЭЛА. Кратковременная терапия (минимум 3 месяца) должна быть обоснована транзиторными (проходящими) факторами риска (недавно проведенная операция, травма, иммобилизация). Более длительная терапия должна быть обоснована наличием постоянных факторов риска или идиопатического ТГВ или ТЭЛА.

Побочные действия

Частые побочные действия (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$): анемия, головокружение, головная боль, кровоизлияние в глаз, артериальная гипотензия, гематома, носовое кровотечение, кровохарканье, десневое кровотечение, желудочно-кишечное кровотечение, боли в области желудочно-кишечного тракта и абдоминальной области, диспепсия, тошнота, запор*, диарея, рвота*, зуд, сыпь, экхимозы, кожные и подкожные кровоизлияния, боли в конечностях*, кровотечение из урогенитального тракта, почечная недоста-

точность*, лихорадка*, периферические отеки, ухудшение общего самочувствия, повышение уровня трансаминаз, кровоизлияния после проведенных процедур, кровоподтеки, выделения из раны*.

*Регистрировались после больших ортопедических операций на нижних конечностях.

Противопоказания: гиперчувствительность к ривароксабану или вспомогательным веществам препарата; активное клинически значимое кровотечение; нарушение или состояние, считающееся значимым фактором риска массивного кровотечения; сопутствующая терапия любыми другими антикоагулянтами; заболевания печени, сопровождающиеся коагулопатией и риском развития клинически значимого кровотечения; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый период до 18 лет.

Лекарственные взаимодействия: Применение Ксарелто® не рекомендуется у пациентов, получающих системную терапию азоловыми противогрибковыми препаратами, такими как кетоконазол, итраконазол, вориконазол и позаконазол, или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавир). Имеющиеся клинические данные по применению дронедазона ограничены, поэтому следует избегать его совместного применения с Ксарелто®. Следует соблюдать осторожность при одновременном назначении НВПС (включая ацетилсалициловую кислоту) и ингибиторов агрегации тромбоцитов, так как данные препараты, как правило, повышают риск кровотечения. Следует избегать назначения Ксарелто® совместно с сильными индукторами CYP3A4 (напр., рифампицина) до тех пор, пока пациент тщательно не осмотрен на признаки и симптомы тромбоза.

Особые указания: Необходимо с осторожностью применять Ксарелто® у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью с клиренсом креатинина 15–29 мл/мин. Ксарелто противопоказан женщинам в период беременности и во время кормления грудью. Женщинам с сохраненной репродуктивной способностью следует использовать эффективные методы контрацепции в период лечения Ксарелто®. Безопасность и эффективность Ксарелто® у детей и подростков младше 18 лет не установлена.

Условия отпуска из аптек: По рецепту

Производитель: Байер Фарма АГ, Германия, D-51368 Лейпциг, Германия.

PK-ЛС-5N \times 019005 от 28.06.2017 г.;

PK-ЛС-5N \times 019006 от 28.06.2017 г.

Адрес организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей:

ТОО «Байер КАЗ», ул. Тимирязева, 42, павильон 15, офис 301, 050057, Алматы, Республика Казахстан
Тел.: +7 (727) 258-80-40, факс: +7 (727) 258-80-39
E-mail: kz.claims@bayer.com.

Полная информация о препарате содержится в инструкции по применению лекарственного средства, утвержденной Приказом ККМФД МЗ РК от 28.06.2017 г. №N009125, N009126.



Дефициты магния и пиридоксина и патогенез метаболического синдрома



О.А. Громова¹ – д.м.н., профессор, А.Г. Калачева¹ – к.м.н., доцент, И.Ю. Торшин² – к.ф.-м.н., доцент, Т.Р. Гришина¹ – д.м.н., профессор, зав. кафедрой, Н.И. Тапильская³ – д.м.н., профессор

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

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

³ ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет», кафедра акушерства и гинекологии, г. Санкт-Петербург

Метаболический синдром (МС) – совокупность метаболических нарушений, приводящих к повышению риска диабета, сердечно-сосудистой и цереброваскулярной патологии. Компонентами МС являются абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, специфические нарушения липидного и углеводного обмена. Патогенез МС предполагает комплексные нарушения углеводного и жирового метаболизма, обусловленные гиподинамией, грузом вредных привычек, нарушений макро- и микронутриентного баланса диеты. Магний является одним из главных факторов поддержки физиологического метаболизма сахаров и жиров, т.к. входит в состав активных центров соответствующих ферментов. В настоящей работе приведены результаты систематического анализа молекулярных механизмов воздействия магния на характерные для МС нарушения углеводного и жирового обмена. Рассмотрены синергидные эффекты магния и пиридоксина в оптимизации липидного и углеводного обмена. Приводятся результаты экспериментальных, клинических исследований и данные доказательной медицины, указывающие на целесообразность применения препаратов органического магния и пиридоксина в профилактике и терапии МС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, магний, пиридоксин, Магне В₆.

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликта интересов.

O.A. Gromova¹ – MD, Professor, A.G. Kalacheva¹ – PhD, associated professor, I.YU. Torshin² – candidate of physico-mathematical sciences, associate professor, T.R. Grishina¹ – MD, Professor, N.I. Tapilskaya³ – MD, Professor

¹ Ivanovo State medical academy, Department of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo

² Moscow institute of physics and technology, Department of intelligent systems, Dolgoprudny

³ Saint-Petersburg State pediatric medical university, Department of obstetrics and gynecology, Saint-Petersburg

Deficiencies of magnesium and pyridoxine and the pathogenesis of the metabolic syndrome

Metabolic syndrome (MS) represents a set of metabolic abnormalities that increase the risk of diabetes, cardiovascular and cerebrovascular disease. The components of MS are abdominal obesity, hypertension, disturbances of Lipid and carbohydrate metabolism. The pathogenesis of the MS involves complex disorders of carbohydrate and fat metabolism caused by physical inactivity, a load of bad habits as well as by macro- and micronutrient imbalances in diet. Magnesium is one of the main factors supporting the physiological metabolism of sugars and fats as magnesium ion is required for the active sites of a number of enzymes. The paper presents the results of a systematic analysis of the molecular mechanisms of effects on magnesium characteristic of MS disorders of carbohydrate and fat metabolism. The results of experimental and clinical research and the evidence-based data indicate feasibility of using organic salts of magnesium with pyridoxine in the prevention and treatment of MS.

Keywords: metabolic syndrome, obesity, magnesium, pyridoxine, Magne B₆.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests.

Избыточный вес (индекс массы тела [ИМТ] >25 кг/м²) и ожирение (ИМТ >30 кг/м²) – чрезмерные жировые отложения, наносящие вред здоровью. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 1,9 млрд. взрослых старше 18 лет имеют избыточный вес, из них свыше 600 млн. страдают ожирением (диагноз E66 по МКБ-10) [1]. Инсулинорезистентный синдром (или мета-

болический синдром, МС) – одно из наиболее распространенных состояний, ассоциированных с ожирением, является предшественником диабета. МС (диагноз E88.81 по МКБ-10, диагноз 277.7 по МКБ-9) подразумевает увеличение массы висцерального жира, сопровождающееся рядом характерных нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена, артериальной гипертензией (АГ) и

снижением чувствительности периферических тканей к инсулину. Помимо центрального ожирения, жировой инфильтрации печени и скелетных мышц, МС сопровождается нарушениями гомеостаза магния, повышенным системным воспалением, признаками асептического воспаления гипоталамуса, нарушениями циркадного ритма и эпигенетического метилирования ДНК [2].

Предложено несколько вариантов диагностических критериев МС; наиболее широко используются критерии Международной федерации по диабету, критерии ВОЗ и критерии NCEP-III (National Cholesterol Education Program) [3, 4]. В соответствии с критериями ВОЗ (1999), МС диагностируется при наличии одного из следующих расстройств углеводного метаболизма: сахарный диабет (СД) 2 типа, глюкозотолерантность, повышение глюкозы натощак, инсулинорезистентность; любых двух из следующих признаков [4]: артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт.ст., дислипидемия: триглицериды (ТГ) $\geq 1,695$ ммоль/л, холестерин $\leq 0,9$ ммоль/л для мужчин и $\leq 1,0$ ммоль/л для женщин, центральное ожирение: отношение талия:бедро $> 0,90$ для мужчин и $> 0,85$ для женщин или ИМТ ≥ 30 кг/м², микроальбуминурия: альбумин в моче ≥ 20 мкг/мин. или отношение альбумин:креатинин ≥ 30 мкг/г.

Вряде цитируемых далее крупных эпидемиологических исследований используются критерии МС в соответствии с NCEP-III [5]: абдоминальное ожирение (окружность талии у мужчин > 102 см, у женщин > 88 см), повышенные уровни ТГ (≥ 150 мг/дл), низкие уровни липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) < 40 мг/дл для мужчин и < 50 мг/дл для женщин, АГ (АД $\geq 130/\geq 85$ мм рт.ст.), гипергликемия натощак (≥ 110 мг/дл). Таким образом, МС характеризуется совокупностью таких патофизиологических факторов, как нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину, центральное ожирение, атерогенная дислипидемия, повышенное АД, повышение хронического воспаления и тромбофилия. Можно сказать, что МС представляет собой своеобразный «кластер» нарушений обмена веществ, которые связаны прежде всего с нарушениями метаболизма жировой ткани.

Результаты фундаментальных и клинических исследований показали, что МС ассоциирован с дефицитами различных микронутриентов: магния, цинка, витамина С, витамина А, которые играют важную роль в активации и функции витамина D.

Дефициты этих микронутриентов, особенно сочетанные, стимулируют развитие таких компонентов МС, как нарушение толерантности к глюкозе, дислипидемия и ожирение [6, 7]. Магний является одним из важнейших биоэлементов, имеющих принципиальное значение для поддержания метаболических функций в организме. Данные экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований указывают на то, что достаточное потребление магния из пищи и препаратов магния способствует нормализации чувствительности тканей и клеток к инсулину [8], уменьшению выраженности проявления компонентов МС [9, 10]. В эксперименте кормление животных фруктозой провоцировало развитие различных компонентов МС, включая инсулинорезистентность и глюкозотолерантность. Обогащение диеты магнием приводило к улучшению чувствительности к инсулину, снижению гипергликемии, гиперлипидемии и перекисного окисления липидов [11].

С физиологической точки зрения, магний требуется для осуществления энергетического метаболизма – процессов расщепления белков, жиров и углеводов и превращения их в АТФ. Среди 720 известных в настоящее время магний-зависимых белков протеома человека более 310 участвуют в метаболизме АТФ. В частности, магний необходим для передачи сигнала от рецепторов инсулина и для эффективного расщепления глюкозы [12]. В настоящей работе представлены результаты систематического анализа молекулярных механизмов взаимосвязи между дефицитом магния, пиридоксина и МС.

Патофизиологические компоненты метаболического синдрома и магний

Патофизиология МС достаточно сложна. На формирование инсулинорезистентности и МС оказывают влияние как экзогенные, так и эндогенные факторы. К экзогенным факторам относят: снижение физической активности, высокоуглеводный

характер питания и потребление избыточного количества животных жиров, недостаток биологически активных веществ в пище (в частности, магния, витаминов группы В, витамина D). К эндогенным факторам относят гормональные нарушения (повышение кортизола, повышение тестостерона и андростендиона у женщин, снижение прогестерона, снижение соматотропного гормона, нарушение катехоламинового баланса), асептическое воспаление гипоталамуса и нарушение метаболизма висцеральной жировой ткани (абнормальные изменения интенсивности липолиза и липогенеза, изменение эндокринных функций самой жировой ткани, которая выделяет в кровотоки лептин, адипонектин и фактор некроза опухоли- α) [1].

Магний является важным медиатором как углеводного, так и липидного метаболизма, поэтому его пониженный уровень в плазме крови связан с более яркой выраженностью компонентов МС. Например, наблюдения за группой из 117 пациентов с избыточным весом и ожирением показали, что чем ниже были уровни магния, тем большим числом компонентов МС характеризовалось состояние пациента [13]. Суточное потребление магния в группе пациентов с МС ($n=200$) было обратно пропорционально значениям метаболических биомаркеров резистентности к инсулину (уровни глюкозы натощак, уровни инсулина, индекс НОМА-IR). Риск повышенного значения индекса НОМА-IR ($> 3,6$) был на 71% ниже (ОР 0,29, 95% ДИ 0,12–0,72, $p < 0,01$) у участников с самым высоким потреблением магния (> 300 мг/сут.) [14].

По данным клинических исследований, более низкие уровни магния связаны с повышенными уровнями глюкозы натощак [15, 16]. В когорте 213 мужчин 30–60 лет оценка риска МС проводилась путем сложения имеющихся у пациента факторов риска МС – окружность талии > 90 см, уровни ТГ > 150 мг/дл нормы, низкий уровень ЛПВП (> 40 мг/дл), повышенный уровень глюкозы натощак (> 110 мг/дл) и повышенное АД ($> 130/85$ мм рт.ст.). Пациенты с

повышенным уровнем глюкозы характеризовались достоверным снижением уровня магния в сыворотке ($r=-0,24$, $p<0,001$) [16]. В группе 137 участников 60–90 лет (за исключением принимающих лекарства от АГ и дислипидемии) общая распространенность МС составила 44%. Уровни глюкозы в плазме крови натощак показали обратную корреляцию с уровнями магния в сыворотке ($r=-0,194$, $p=0,024$). Пациенты с МС имели значительно более низкие сывороточные концентрации магния (2,09 мг/дл, т.е. 0,87 ммоль/л) по сравнению с остальными участниками (2,18 мг/дл, т.е. 0,90 ммоль/л, $p=0,033$) [17].

В популяционном исследовании 192 пациентов с МС и 384 – без МС были найдены весьма значительные различия в уровнях магния между этими двумя группами. МС диагностировался наличием по крайней мере двух из следующих признаков: гипергликемия ($\geq 7,0$ ммоль/л), АГ ($\geq 160/90$ мм рт.ст.), дислипидемия (ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л и/или ЛПВП холестерин $< 1,0$ ммоль/л) и ожирение (ИМТ ≥ 30 кг/м² и/или отношение окружности талии к окружности бедер $\geq 0,85$ у женщин и $\geq 0,9$ – у мужчин). Низкий уровень магния в сыворотке ($< 0,75$ ммоль/л) был выявлен у 126 (65,6%) пациентов с МС и только у 19 (5%) пациентов контрольной группы ($p<0,00001$). Гипомагниемия являлась независимым фактором риска МС, дислипидемии и АГ. Гипомагниемия соответствовала повышению риска МС в 7 раз (ОР 6,8, 95% ДИ 4,2–10,9), дислипидемии – в 3 раза (ОР 2,8, 95% ДИ 1,3–2,9) и АГ – в 2 раза (ОР 1,9, 95% ДИ 1,4–2,8) [18].

В крупномасштабном иранском исследовании ($n=2504$, возраст пациентов 18–74 лет) диетическое потребление магния было обратно пропорционально уровням глюкозы крови натощак ($p=0,006$), уровням ТГ ($p=0,009$) и окружности талии ($p=0,006$). Установлена достоверная ассоциация между Z-баллом МС и потреблением магния ($p=0,001$), которая сохранялась после поправок на возраст, пол, курение, физическую активность и ИМТ [19].

В крупномасштабном клиническом исследовании Atherosclerosis

Risk in Communities Study (ARIC) 14 221 пациент в возрасте 45–64 лет прошел комплексное обследование, включавшее данные об СД 2 типа, АГ и уровнях магния. В течение 15 лет наблюдений более высокие сывороточные уровни магния были связаны с более низкими уровнями распространенности АГ и СД. При сравнении с квинтилем пациентов, имевших сывороточные уровни магния $> 0,95$ ммоль/л (1-й квинтиль), риск постановки диагноза СД 2 типа возрастал в квинтилях пациентов с более низкими уровнями магния. Так, у пациентов из 2-го квинтиля – ОР 1,2 (95% ДИ 0,9–1,7), 3-м – ОР 1,11 (95% ДИ 0,8–1,6), 4-го – ОР 1,2 (95% ДИ 0,9–1,8) и 5-го – ОР 1,8 (95% ДИ 1,2–2,6, p (тренд)=0,01) [20].

Данные, представленные в таблице, наглядно демонстрируют взаимосвязь некоторых критериев МС с уровнями магния в сыворотке. Следует отметить значимые корреляции между сниженными уровнями магния, калия и назначением диуретиков: у пациентов с выраженной гипомагниемией наблюдалось наиболее частое назначение диуретиков по сравнению со всеми остальными подгруппами ($p=0,02$). Как известно, диуретики способствуют значительным нарушениям минерального баланса и потерям калия и магния. С другой стороны, достаточная обеспеченность калием и магнием нормализует осмотическое давление крови и снижает потребность в назначении диуретиков.

Помимо сниженных уровней магния в сыворотке крови, МС сопровождается и другими нарушениями минерального баланса. Например, содержание макро- и микроэлементов в волосах было исследовано в группе 343 пациентов без онкологии, нарушений обмена стероидов и с нормальной функцией щитовидной железы. По сравнению с контрольной группой в группе пациентов с МС наблюдались значительно более низкие уровни кальция, магния и меди, а уровни натрия и ртути были значительно выше. Содержание ртути в самой высокой четверти соответствовало повышенному риску МС по сравнению с самой низкой

четвертью (ОР 7,4, 95% ДИ 1,73–31,1) [21]. Это исследование еще раз указывает на избыточное потребление натрия (поваренной соли и др.) как фактор риска и МС, и гипомагниемии. Сравнение группы подростков 10–18 лет с МС ($n=160$) и без МС ($n=160$) показало, что более высокие уровни магния и селена в сыворотке соответствовали снижению риску МС ($p<0,001$) [22]. Сравнение группы пациентов с МС ($n=161$) и контрольной группы ($n=295$) показало, что при МС концентрации натрия и калия в волосах были достоверно выше ($p<0,01$), а кальция ($p=0,006$), магния ($p=0,047$) и цинка ($p=0,049$) – достоверно ниже. У пациентов с МС также отмечено повышенное содержание в волосах токсичных мышьяка и свинца [23]. В крупномасштабном корейском исследовании ($n=5136$) 25% участников соответствовали диагностическим критериям МС (NCEP-АТР III). Суточное потребление магния и меди у пациентов было достоверно ниже, чем в контрольной группе [24].

Магний, метаболический синдром и воспаление

Помимо рассматриваемых далее молекулярных механизмов патогенного воздействия дефицита магния на риск МС, следует отметить важный механизм патогенного действия гипомагниемии – хронического воспаления как на поверхности эндотелия сосудов, так и в тканях, а также асептического воспаления гипоталамуса. Гипомагниемия связана с многочисленными патологическими состояниями с выраженным провоспалительным компонентом (атеросклероз, АГ, остеопороз, СД и рак) [2].

В ходе наблюдений за 98 пациентами с МС участники были распределены по трем группам: тяжелая гипомагниемия ($Mg^{2+} < 0,5$ ммоль/л, $n=21$), гипомагниемия ($Mg^{2+} \leq 0,75$ ммоль/л, $n=38$) и нормальные сывороточные уровни магния ($Mg^{2+} > 0,75$ ммоль/л, $n=39$). Хроническое воспаление оценивалось посредством измерения уровней С-реактивного белка (СРБ $> 1,0$ мг/л) и фактора некроза

Таблица. Взаимосвязь уровней магния в сыворотке крови и некоторых параметров метаболизма (исследование ARIC, данные на момент начала исследования)

Параметр	Квинтиль магния (ммоль/л)						P
	<0,70	0,70–0,75	0,75–0,80	0,80–0,85	0,85–0,90	>0,95	
Число пациентов (%)	426 (16)	552 (21)	689 (26)	522 (20)	297 (11)	136 (5)	–
ИМТ, кг/м ²	29,1±6,4	29,8±6,4	29,1±5,8	29,0±5,8	29,0±5,9	28,0±4,0	0,03
Окружность талии: окружность бедер	0,92±0,07	0,91±0,08	0,90±0,08	0,91±0,08	0,91±0,07	0,90±0,07	0,007
Прием диуретиков, %	30	24	22	22	19	22	0,02
Калий сыворотки, ммоль/л	4±0,5	4,1±0,4	4,2±0,4	4,2±0,4	4,3±0,5	4,3±0,4	0,001
Инсулин натощак, пкмоль/л	85±62	86±65	77±54	78±52	77±69	71±39	0,01

опухолей-α (ФНО-α ≥3,5 пг/мл). Тяжелая гипомagneмия соответствовала значительному риску повышенных уровней СРБ – в 8 раз (ОР 8,1; ДИ 95% 3,6–19,4) и ФНО-α – в 4 раза (ОР 3,7; ДИ 95% 1,1–12,1). Нормомagneмия была ассоциирована с 3-кратным снижением риска повышенных уровней СРБ (ОР 0,32, ДИ 95% 0,1–0,7) и с 3-кратным снижением риска повышенных уровней ФНО-α (ОР 0,28, ДИ 95% 0,1–0,6) [25]. В исследовании 3713 женщин в возрасте 50–79 лет без сердечно-сосудистых заболеваний, рака и СД оценка суточного потребления магния была обратно пропорциональна уровням СРБ (p=0,003), интерлейкина-6 (p<0,0001) и таких маркеров воспаления, как ФНО-α-R2 (p=0,0006) и VCAM-1 (p=0,06). Во всех исследованных этнических группах увеличение потребления магния на каждые 100 мг/сут. приводило к снижению СРБ на 0,23±0,07 мг/л (p=0,002) и интерлейкина-6 на 0,14±0,05 пг/мл (p=0,004) [26].

В исследовании 4497 человек 18–30 лет без СД в начале исследования в течение 20 лет наблюдений было зарегистрировано 330 случаев СД. С поправкой на другие факторы риска риск диабета для участников с самым высоким потреблением магния (верхний квинтиль) был снижен почти в 2 раза (ОР 0,53, 95% ДИ 0,32–0,86; p<0,01). Повышение потребления магния соответствовало снижению уровней СРБ, интерлейкина-6 и фибриногена [27].

Молекулярные механизмы воздействия дефицита магния на углеводный и липидный метаболизм

В нашей предыдущей работе были приведены результаты систематического анализа молекулярных механизмов воздействия дефицита магния и пиридоксина на патофизиологию глюкозотолерантности и СД [28]. Анализ позволил выделить около 40 магниевых-зависимых белков, относящихся к метаболизму сахаров (глюконеогенез и гликолиз), сигнальному пути рецептора инсулина и метаболизму жиров. Дислипидемия – неотъемлемый компонент МС и ожирения. В эксперименте магниевая дефицитная диета приводит к разнообразным нарушениям липидного метаболизма. У животных после 23 сут. гипомagneмической диеты уровни общего холестерина и ТГ плазмы были увеличены, в то время как уровень холестерина ЛПВП снизился [29].

Современный метод биоинформационного анализа (анализ функциональных взаимосвязей [30]) позволил установить 30 магниевых-зависимых белков, нарушение активности которых будет приводить к аномалиям липидного метаболизма и способствовать развитию МС. Эти белки относятся собственно к метаболизму липидов, регуляции метаболизма липидов и к передаче катехоламинового сигнала. Данные, полученные в результате проведенного биоинформационного анализа, полностью соответствуют резуль-

татам экспериментальных и клинических исследований. Прежде всего отметим, что низкое содержание ионов магния в печени способствует формированию дисфункции печени и МС. Печень является центральным органом метаболизма жиров. Клетки линии HepG2, культивируемые в условиях низких уровней внеклеточного Mg²⁺, характеризовались повышенной выработкой кортизола в эндоплазматическом ретикулуме, что способствует усилению резистентности к инсулину и дальнейшим нарушениям метаболизма печени [31].

Ион магния – неотъемлемый компонент активных центров ферментов, относящихся к нескольким важным сигнальным каскадам и метаболическим путям, регулирующим синтез и распад жиров. В частности, на фоне гипомagneмией происходит увеличение уровней ТГ плазмы (вследствие сниженной активности ACSM1, 2, 3, 4, 5, 6; ACSL1, 2, 3, 4, 5; LPIN2, 3) и снижение уровней ЛПВП (снижение активности LCAT; PPAR4, B, C, D; PRKAA1, 2), что действительно наблюдается при МС. Магний необходим для активности ферментов, известных как «КоА-лигазы длинноцепочечных жирных кислот» (длинноцепочечные-ацил-КоА синтетазы, англ. ACSL), которые играют ключевую роль в синтезе и деградации клеточных липидов с помощью P-окисления. Ферменты типа ACSL локализованы в микросомах, внешних мембранах митохондрий, пероксисомальной мембране

и катализируют первую реакцию в метаболизме жирных кислот – присоединение жирной кислоты к коферменту А. Магний является составной частью активного центра «жирная кислота – КоА-лигаза». Активность этой группы ферментов зависит от концентрации ионов Mg²⁺; при внутриклеточном дефиците магния ACSL-активность падает более чем в 3 раза [32].

Ионы магния необходимы для поддержания активности фермента лецитинхолестеринацилтрансферазы (ЛХАТ). Фермент ЛХАТ является центральным ферментом метаболизма липопротеинов плазмы. Достаточный уровень активности магний-зависимой ЛХАТ необходим для поддержания нормальных уровней ТГ и ЛПВП [33, 35–37]. Будучи синтезированной в печени, ЛХАТ секретируется в плазму, где связывается с липопротеидными частицами ЛПВП. Магний-зависимый фермент ЛХАТ преобразует свободный холестерин в эфиры холестерина, которые затем поглощаются ядром липопротеидной частицы. Дефекты в гене LCAT приводят к врожденной недостаточности ЛХАТ (код по ОМIM 245900), характеризующейся недостаточной этерификацией холестерина плазмы и формированием холестериновых отложений. Уровни активности ЛХАТ обратно пропорциональны уровням лептина и наличию ожирения [34].

Фермент дельта-6-десатураза является еще одним магний-зави-

мым ферментом, участвующим в метаболизме липидов. Десатуразы катализируют первый шаг в преобразовании незаменимых жирных кислот (омега-3 линолевой кислоты и омега-6 линолевой кислоты) в простагландины [35, 38]. Экспериментальный дефицит магния (безмагниева диета, 23 сут.) приводила к замедлению скорости превращения линолевой кислоты в арахидоновую кислоту в микросомах клеток печени, что соответствует снижению уровней и активности дельта-6-десатуразы [39].

Клинико-эпидемиологические исследования

Результаты крупных эпидемиологических исследований указывают, что диетарная обеспеченность магнием значительно влияет на проявление компонентов МС [40–42]. В проведенном в США крупномасштабном эпидемиологическом исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) была установлена дозозависимая корреляция между потреблением магния с пищей и риском развития МС. Данные о 7669 участниках (возраст ≥20 лет) включили информацию о компонентах МС (по критериям NCEP-III) и оценку диетарного потребления магния по суточному дневнику диеты. Наблюдалась отчетливая дозозависимая корреляция между квинтилями оценки диетар-

ного магния и риском МС. При сравнении с самым нижним квинтилем потребления магния риск МС уменьшался при повышении потребления магния: 2-й квинтиль (ОР 0,84, 95% ДИ 0,58–1,23), 3-й квинтиль (ОР 0,76, 95% ДИ 0,54–1,07), 4-й квинтиль (ОР 0,62, 95% ДИ 0,40–0,98) и 5-й квинтиль (ОР 0,56, 95% ДИ 0,34–0,92, p=0,029). Таким образом, работа исследовательской группы NHANES предоставила серьезный эпидемиологический аргумент в доказательство того, что адекватное потребление магния (прежде всего, в форме богатой магнием диеты) важно для поддержания кардиометаболического здоровья [41]. Мета-анализ 9 исследований (n=31 876) ассоциации между диетическим потреблением магния и МС показал, что более высокий уровень потребления магния (в среднем более 300 мг/сут.) связан со снижением риска развития МС на 27% (ОР 0,73, 95% ДИ 0,62–0,86, p<0,001) [42] (рис. 1). В 8 из 9 вошедших в мета-анализ исследований были измерены уровни магния в сыворотке (n=3487). Мета-анализ показал, что уровни магния в сыворотке были в среднем на 0,19 мг/дл ниже у пациентов по сравнению с участниками из группы без МС (95% ДИ -0,36...+0,03, p=0,023) [42] (рис. 2).

Анализ популяционной выборки с использованием дневников диеты (n=9148) показал, что более высокое потребление магния (>355 мг/сут.) по сравнению с недостаточным по-

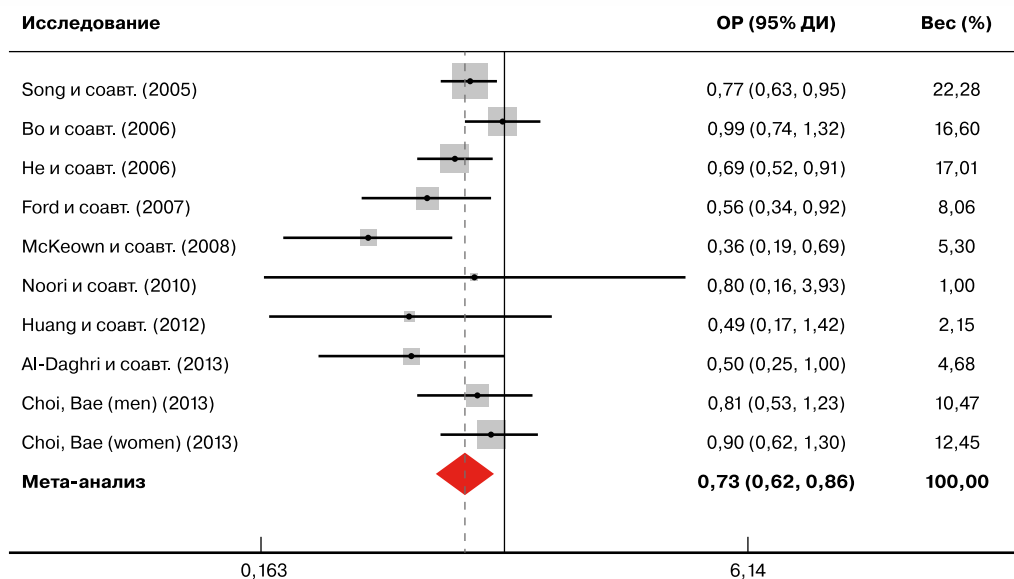


Рисунок 1. Мета-анализ исследований ассоциации потребления магния и риска МС

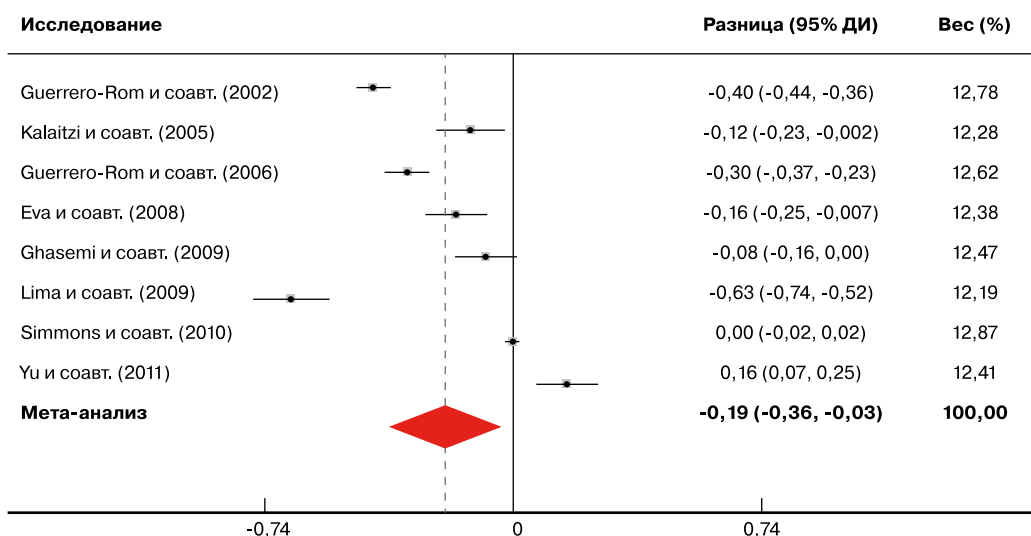


Рисунок 2. Мета-анализ исследований по изучению уровня магния в сыворотке крови у пациентов с МС

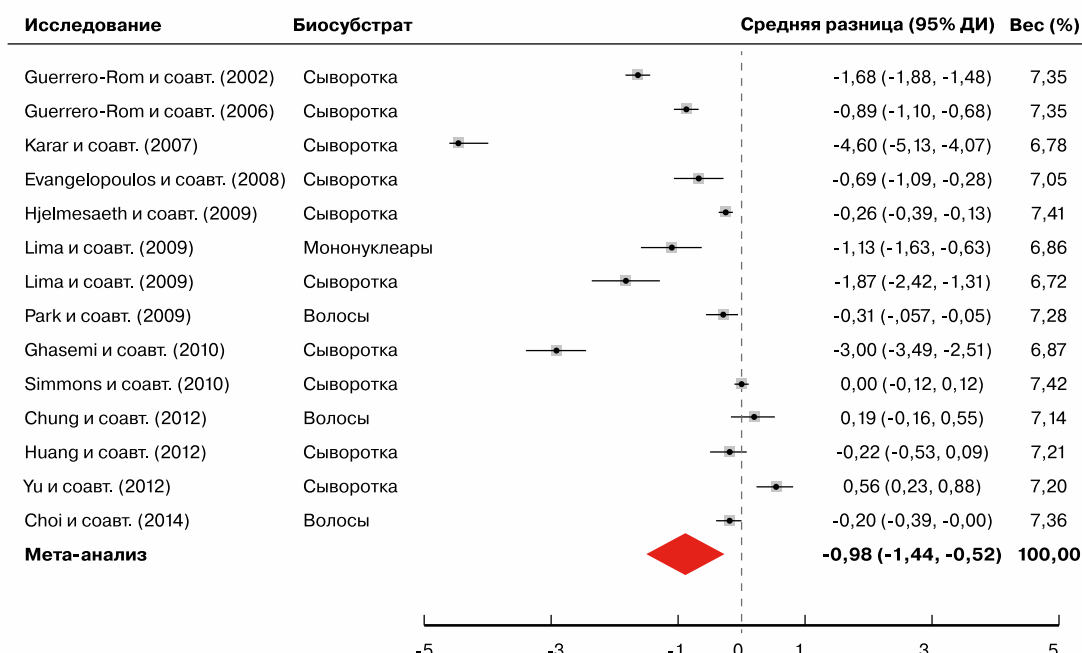


Рисунок 3. Мета-анализ уровней магния у пациентов с МС

треблением магния (<197 мг/сут.) соответствует снижению риска МС на 30% (ОР 0,70, 95% ДИ 0,57–0,86). Наибольшее снижение риска (на 41%) отмечалось у женщин с высокой обеспеченностью магнием (310–320 мг/сут.) и кальцием (1000–1200 мг/сут., (ОР 0,59, 95% ДИ 0,45–0,76) [43]. Мета-анализ 13 исследований (n=5496) подтвердил, что уровни магния в сыворотке крови и других биосубстратах (волосы, мононуклеарные клетки) были значительно ниже у взрослых пациентов с МС, чем в контроле (стандартизированная средняя разница составила -0,98, 95% ДИ -1,44... -0,52, что соот-

ветствует приблизительно разнице в 0,25 ммоль/л для уровней магния в сыворотке крови) [44] (рис. 3).

Мета-анализ 8 кросс-секционных исследований показал, что относительный риск МС снижается на 12% при увеличении суточного потребления магния на каждые 150 мг/сут. (ОР 0,88, 95% ДИ 0,84–0,93) [45]. Мета-анализ 6 кросс-секционных исследований (n=24 473) показал, что более высокое потребление магния (>330 мг/сут.) было ассоциировано с более низким риском развития МС (ОР 0,69, 95% ДИ 0,59–0,81, p<0,01) по сравнению с низким потреблением магния (<250 мг/сут.). При

увеличении суточного потребления магния на каждые 100 мг/сут. риск МС снижался на 17% (ОР 0,83, 95% ДИ 0,77–0,89) [46] (рис. 4, 5).

О применении препаратов магния для профилактики и терапии метаболического синдрома

Прием препаратов магния способствует нормализации метаболизма жиров. В группе из 4–8 человек с легкой формой АГ пациенты были рандомизированы на прием 600 мг пидолата магния в течение 12 нед. или в группу контроля. Помимо значимого снижения АД, в группе

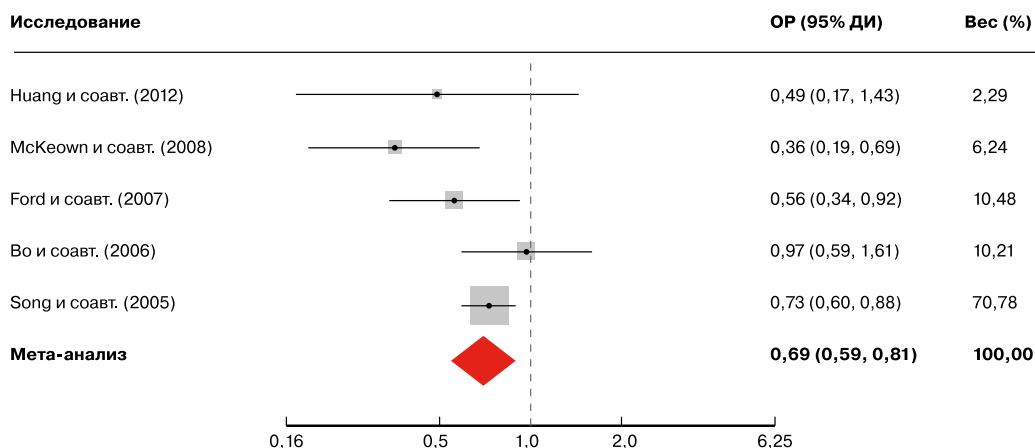


Рисунок 4. Риск МС у участников с высоким потреблением магния (>330 мг/сут.) по сравнению с участниками с пониженным потреблением магния (<250 мг/сут.)

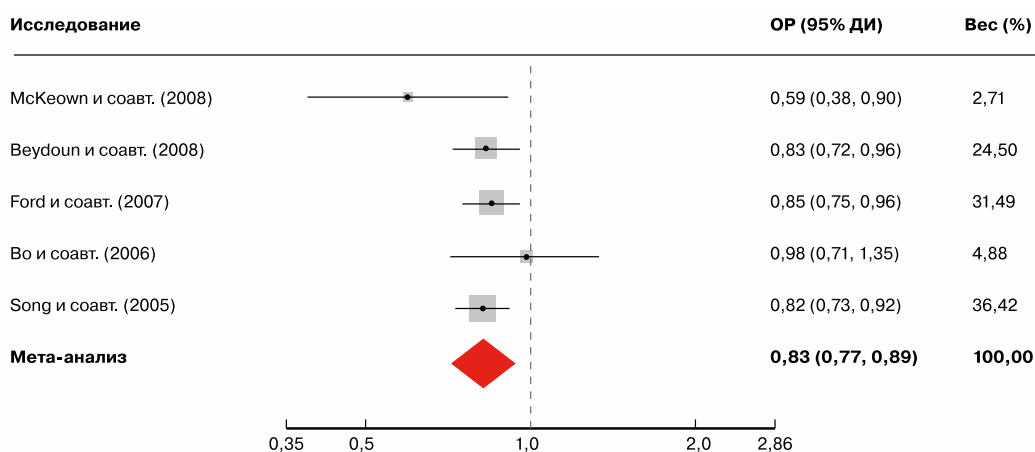


Рисунок 5. Снижение ОР МС при увеличении суточного потребления магния на каждые 100 мг/сут.

принимавших препарат органического магния наблюдались значимое снижение общего холестерина, липопротеина низкой плотности (ЛПНП), ТГ, сопровождавшиеся увеличением уровней ЛПВП [47].

Более высокое потребление магния связано с пониженным риском характерных для МС метаболических нарушений. Эффекты энтерального приема препаратов магния были изучены в группе 14 здоровых добровольцев с избыточным весом (ИМТ ≥ 25 кг/м²), которые были рандомизированы для получения цитрата магния (500 мг/сут. элементарного магния) или плацебо в течение 4 нед. Применение препарата органического магния способствовало значительному снижению уровней провоспалительного С-пептида, отражающего степень эндотелиального воспаления (-0,4 нг/мл, $p=0,004$) и концентрации инсулина натощак (-2,2 мкЕд/мл, $p=0,025$) [48]. При-

ем препаратов магния приводит к улучшению липидного профиля сыворотки крови (в частности, через активацию фермента ЛХАТ), сопровождавшееся нормализацией уровней холестерина ЛПВП и аполипопротеина-А1 [49]. Прием препаратов органического магния способствует снижению гипергликемии – одного из основных компонентов МС. Мета-анализ рандомизированных исследований органических препаратов магния суммарно включил 370 пациентов с СД 2 типа. Средняя продолжительность приема препаратов составила 12 нед., средняя дозировка – 360 мг/сут. в расчете на элементарный магний. Прием препаратов магния способствовал достоверному снижению уровня глюкозы натощак в среднем на 0,56 ммоль/л (95% ДИ 0,01–10, $p=0,02$) по сравнению с плацебо [50].

Пероральный прием препаратов органического магния (аспартата ги-

дрохлорида) в течение 6 мес. пациентами с избыточным весом улучшает чувствительность к инсулину, даже если у них исходно наблюдались нормальные уровни магния в плазме крови [51]. Напомним, что нормальные уровни магния в плазме крови могут наблюдаться у пациентов со сниженными уровнями магния в эритроцитах [52]. В рандомизированном слепом контролируемом исследовании из 374 пациентов (мужчины 25–63 лет) 206 пациентов с МС были рандомизированы в группу, получавшую богатую магнием диету, а 168 пациентов находились на обычной диете в течение 6 нед. После 6 нед. соблюдения диеты, обогащенной магнием, наблюдалось значительное падение общего холестерина сыворотки (229 ± 46 мг/дл, контроль 243 ± 58 мг/дл), холестерина ЛПНП (147 ± 76 мг/дл, контроль 157 ± 78 мг/дл) и ТГ (144 ± 41 мг/дл, контроль 157 ± 60 мг/дл) [53].

Представляется важным также рассмотреть результаты исследования общеизвестной Фрамингемской когорты, в котором было установлено, что потребление синтетических безалкогольных напитков (в странах Северной Америки такие напитки известны под обобщенным названием «кола» и принадлежат к т.н. junk food, т.е. «мусорной еде») соответствовало увеличению риска развития кардиометаболических факторов риска и МС. Эти напитки содержат значительное количество сахара и изготавливаются из многочисленных синтетических компонентов (красители, улучшители вкуса и т.п.). Взаимосвязь частоты встречаемости МС и его компонентов с потреблением синтетических безалкогольных напитков была изучена в подвыборке Фрамингемской когорты (n=6039, средний возраст 53 года). МС диагностировался как наличие 3 признаков и более по критериям NCEP-III. На момент начала исследования у участников не было установлено МС. В течение 4 лет МС был диагностирован у 1150 участников. Лица, потреблявшие синтетические напитки 1 раз в день и более, имели более высокую распространенность МС (ОР 1,48, 95% ДИ 1,30–1,69), ожирения (ОР 1,31, 95% ДИ 1,02–1,68), нарушений гликемии натощак (ОР 1,25; 95% ДИ 1,05–1,48), повышения АД (ОР 1,18, 95% ДИ 0,96–1,44), гипертриглицеридемии (ОР 1,25, 95% ДИ 1,04–1,51) [54]. Следует отметить, что синтетические напитки, помимо значительных количеств рафинированного сахара, часто содержат вещества, являющиеся сильнейшими антагонистами магния (разнообразные производные анилиновых красителей и т.д.). Поэтому потребление таких напитков неизбежно будет способствовать возникновению гипомagneзмии, провоцируя и усугубляя МС.

Пиридоксин, глюкозотолерантность и метаболический синдром

Пиридоксин известен как универсальный переносчик магния, способствующий всасыванию магния в желудочно-кишечном тракте и транспорту магния внутрь клеток.

Пиридоксин и его производные пиридоксаль и пиридоксамин необходимы для метаболизма углеводов, белков и жиров. Пиридоксин также принимает участие в поддержании натрий-калиевого баланса, уменьшает уровни гомоцистеина в крови и необходим для синтеза нейротрансмиттеров серотонина, допамина, норадреналина и адреналина. В ряде экспериментальных и клинических исследований была показана взаимосвязь между обеспеченностью витамином В₆, СД и МС. Пиридоксин играет важную роль в регуляции синтеза и секреции инсулина [55]. Было отмечено, что содержание пиридоксина в печени (которая является депо витамина В₆) у животных с моделью диабета было таким же высоким, как и в контроле [56]. Пиридоксальфосфат, поддерживая секрецию инсулина и снижая оксидативный стресс, способствовал защите клеток островков Лангерганса [57].

В клинических исследованиях подтвердилась взаимосвязь между риском СД 2 типа и снижением уровня пиридоксина [58]. В частности, наблюдения за группами женщин с гестационным диабетом в поздней беременности показали, что прием пиридоксина (100 мг/сут.) даже в течение относительно короткого срока (2 нед.) способствовал статистически значимому улучшению кривой толерантности к глюкозе [59, 60].

Гипергомоцистеинемия – один из факторов риска сосудистой патологии, МС и СД. Обычно повышенные уровни гомоцистеина связывают только с недостатком активных фолатов в пище. Однако повышенный гомоцистеин также является результатом дефицита других витаминов группы В (прежде всего, В₆ и В₁₂) и также возникает вследствие дефицита магния. Это обусловлено участием пиридоксина в цикле обмена фолатов. Избыток гомоцистеина является независимым фактором риска атеросклероза, АГ и МС. В крупномасштабных эпидемиологических исследованиях увеличение гомоцистеина плазмы на каждые 5 мкмоль/л было связано с увеличением систолического/диастолического

АД на 0,7/0,5 мм рт.ст. у мужчин и на 1,2/0,7 мм рт.ст. у женщин. Эффекты избыточного гомоцистеина на АД вызваны, вероятно, вазоконстрикцией, нарушениями функции почек и увеличением задержки натрия, повышением жесткости стенок артерий вследствие атеросклеротических изменений. Известно, что антигомоцистеиновая терапия, включающая фолаты и фолат-синергисты пиридоксин (В₆) и цианкобаламин (В₁₂), способствует снижению АД [61]. Молекулярные механизмы, обуславливающие описанные выше эффекты пиридоксина, связаны не только с влиянием пиридоксина на фолатный обмен, но и на метаболизм аминокислот, углеводов и катехоламинов (которые регулируют расщепление липидов и липогенез в жировой ткани). В частности, ряд пиридоксин-зависимых ферментов вовлечены в процессы метаболизма аминокислот. К ним относятся аспаратаминотрансферазы (гены GOT1, GOT2), взаимно конвертирующие аспарат в глутамат и оксалоацетат; аланинаминотрансфераза (GPT), катализирующая взаимопревращения аланина, пирувата и глутамата и участвующая в глюконеогенезе; метаболизирующая аланин-глиоксилат аминотрансфераза (AGXT) и L-серин дегидратаза (SDS), катализирующая взаимопревращения серина и пирувата. Пиридоксин-зависимые гликогенфосфорилазы (гены PYGB, PYGM) участвуют в глюконеогенезе. Дефекты генов гликогенфосфорилаз являются причиной болезни накопления гликогена (коды 232700 и 232600 по OMIM) [62]. Пиридоксин-зависимая декарбоксилаза ароматических L-аминокислот (ген DDC) участвует в биосинтезе катехоламинов, катализируя декарбоксилирование 3- и 4-диоксифенилаланина (ДОФА) в дофамин, а 5-гидрокситриптофана – в серотонин. Дефекты гена DDC приводят к врожденной недостаточности декарбоксилазы ароматических аминокислот (код 608643 по OMIM), связанной с задержкой физического и психомоторного развития, вялостью, гипотермией и расстройствами желудочно-кишечного тракта [62].

Таким образом, представляется перспективным использование пиридоксина, фармакокинетического синергиста магния, в профилактике и терапии МС. Для данной цели могут быть использованы препараты на основе органических солей магния (лактат, пидолат, цитрат магния и др.). Препараты линии Магне В₆ (Магне В₆ в таблетках – 48 мг Mg²⁺ и 5 мг пиридоксина; Магне В₆ в ампулах и Магне В₆ Форте – 100 мг Mg²⁺ и 10 мг пиридоксина) характеризуются достаточной доказательной базой и применяются для компенсации недостаточной обеспеченности магнием, сопровождающей широкий круг заболеваний, в т.ч. СД, ожирение и МС.

О взаимосвязи метаболического синдрома у детей и подростков с дефицитом магния

Малоподвижный образ жизни у детей и отнюдь «не детское» жирное и высококалорийное питание в последние годы привело к резкому взлету встречаемости ожирения и других компонентов МС у детей и подростков. При переходе в подростковый возраст избыточная масса тела, сформировавшаяся в детском возрасте, нормализуется лишь у части подростков (т.н. «израстание»). У многих же подростков детское ожирение трансформируется в ожирение взрослых, отягчающееся инсулинорезистентностью, гиперлипидемией и АГ – т.е. МС. Во всем мире численность детей с ожирением удваивается каждые 30 лет [63]. В России от избыточной массы тела страдает 8,5% детей, проживающих в городах, и 5,5% – в сельской местности [64]. Динамика роста встречаемости ожирения у детей также настораживает. Например, в Томске и в Томской области с 2000 по 2008 г. детское ожирение выросло в 1,8 раза. Была выявлена негативная динамика роста распространенности данной патологии среди мальчиков (3,7 на 100 тыс. детского населения в 2000 г. и 6,4 – в 2008 г.) и менее – у девочек (в 2000 г. – 6,3, а в 2008 г. – 6,6 на 100 тыс. детского населения) [65].

Хронический дефицит магния у детей встречается достаточно часто и ассоциирован с широким спек-

тром детских патологий. Например, при изучении распространенности выраженной гипомagneмии (магний сыворотки <0,74 ммоль/л) в группе 910 новорожденных и детей гипомagneмия была установлена у 22% детей. При этом гипомagneмия была ассоциирована с диареей, преждевременными родами в анамнезе, судорогами, заболеваниями почек, метаболическим ацидозом, идиопатическим апноэ и тахикардией [66]. Дефицит магния усугубляется к подростковому возрасту. Так, при обследовании в Мексике 5060 детей в возрасте от 1 года до 11 лет низкий уровень магния в сыворотке крови был обнаружен всего у 12% детей в возрастном диапазоне от 1 года до 4 лет. В другом крупном исследовании (Мексика) в когорте 2447 подростков 12–19 лет при измерении уровней микронутриентов в сыворотке крови было показано, что дефицит магния уже был лидирующим и наблюдался у 40% девочек и 35% мальчиков. Дефицитные по магнию дети и подростки отличались более высоким ИМТ, уровнем стресса, у девочек чаще имелись расстройства менструальной функции [67].

Рассмотренные выше фундаментальные механизмы участия магния в процессах метаболизма углеводов на молекулярном уровне в полной мере объясняют наблюдаемые в клинической практике корреляции между дефицитом магния и избыточной массой тела/ожирением у детей. Например, наблюдения за группой из 25 детей 8–16 лет с ожирением и СД 2 типа показали, что уровни магния в сыворотке крови были ниже у детей с ожирением (160 ± 65 мкмоль/л) и с СД (140 ± 30 мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой (330 ± 28 мкмоль/л) [68]. В другом исследовании сывороточные уровни магния натощак у детей 4–14 лет были значительно ниже в группе с избыточной массой тела ($2,12 \pm 0,33$ мг/дл) по сравнению с контрольной ($2,56 \pm 0,24$ мг/дл, $p < 0,001$). Уровни магния в сыворотке были обратно пропорциональны индексу массы тела, систолическому и диастолическому АД, окружности талии и уровню инсулина натощак [69].

Пероральный прием препара-

тов органического магния улучшает чувствительность к инсулину у пациентов с избыточным весом, даже если у них наблюдаются нормальные уровни магния в плазме [51]. Использование для компенсации дефицита магния у детей только богатых магнием продуктов питания не всегда может являться эффективной и безопасной процедурой компенсации дефицита магния. Например, в крупномасштабном исследовании NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004 гг.) было показано, что, несмотря на частичную компенсацию дефицита, регулярный прием орехов (не менее 10 г/сут.) по-разному влиял на показатели массы тела. Когорта участников ($n=24\ 385$) была разделена на подгруппы детей 2–11 лет, подростков 12–18 лет и взрослых (19 лет и старше). Во всех возрастных группах регулярное потребление орехов было ассоциировано с более высоким потреблением энергии, мононенасыщенных и полиненасыщенных жирных кислот, пищевых волокон, меди и магния и более низким потреблением углеводов, холестерина и натрия. Однако в подгруппе детей в возрасте 2–11 лет более высокое потребление орехов было ассоциировано с более высокой распространенностью избыточной массы тела и ожирения. В то же время в возрастной группе 12–18 лет потребление орехов было ассоциировано с меньшим риском избыточной массы тела и ожирения [70]. Таким образом, не каждый магнийсодержащий продукт питания подходит для компенсации дефицита магния у детей 2–11 лет.

Заключение

МС как совокупность комплексных нарушений углеводного и жирового обмена обусловлен не только гиподинамией, но и тяжелыми нарушениями обмена магния. Магний регулирует микронутриентный баланс и участвует в метаболизме сахаров и жиров как кофактор многочисленных ферментов. Магний способствует снижению асептического воспаления гипоталамуса, характерного для МС [2].

В настоящей работе приведены результаты систематического ана-

лиза молекулярных механизмов воздействия дефицита магния и его синергиста пиридоксина на характерные для МС нарушения углеводного и жирового обмена. Показано, что достаточные уровни магния необходимы для поддержки более 30 белков и ферментов, которые вовлечены непосредственно в метаболизм липидов. Магний и его синергист пиридоксин также способствуют снижению системного воспаления, что оказывает дополнительное положительное влияние на состояние клеток поджелудочной железы и эндотелия сосудов.

Таким образом, магний является одним из важнейших нутрициальных факторов, определяющих эффективность метаболизма жиров и углеводов, нормальное физиоло-

гическое протекание которых является существенным компонентом профилактики МС. По данным клинико-эпидемиологических исследований, адекватная обеспеченность населения магния значительно снижает риск развития МС. Клинические испытания в рамках доказательной медицины показывают перспективность использования пероральных препаратов органического магния и его синергиста пиридоксина, органических солей магния (лактат, пидолат, цитрат магния, например, в составе препаратов Магне В₆, Магне В₆ Форте, Магне В₆ в растворе для питья) в терапии и профилактике избыточной массы тела и МС и у взрослых, и у детей. При этом компенсация дефицита и восполнение депо

магния лучше всего достигается при длительном назначении препаратов органического магния. Использование пидолата магния с пиридоксином в растворе (ампульная форма Магне В₆ в растворе для питья) разрешено с 1 года; лактата и цитрата магния – с 6 лет. Цитрат магния (Магне В₆ Форте) рекомендуется для восполнения дефицита магния детям с ацидозом (или со сдвигом в сторону ацидоза) и оксалатурией/мочекаменной болезнью. Рекомендуется запивать препарат цитрата магния достаточным количеством чистой питьевой воды (150–300 мл). Напомним, что недостаточное потребление воды детьми и подростками приводит к задержке эндотоксинов в организме и способствует развитию ожирения. ■

Список литературы

1. Ожирение и избыточный вес. Информационный бюллетень ВОЗ, июнь 2016 г. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/ru/>, обращение к сайту 14.02.2017 [Obesity and overweight. WHO newsletter. 2016 (in Russ.)]
2. Dominguez L.J., Barbagallo M. The biology of the metabolic syndrome and aging. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2016; 19 (1): 5–11.
3. Клиническая эндокринология. Руководство. Под ред. Н.Т. Старковой. 3-е изд., перераб. и доп. СПб: Питер, 2002. – 576 с. [Clinical endocrinology. Guide. Ed. N.T. Starkova. 3rd edition, revised and enlarged. St. Petersburg: Piter, 2002. – 576 p. (in Russ.)]
4. П. Уоткинс. Сахарный диабет (ABC of Diabetes). – М.: Бином, 2006. – 134 п. [P. Watkins. Diabetes mellitus (ABC of Diabetes). – M.: Binom, 2006. – 134 p. (in Russ.)]
5. Grundy S.M., Brewer H.B. Jr, Cleeman J.I., Smith S.C. Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National heart, lung, and blood institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation.* – 2004; 109 (3): 433–8.
6. Potenza M.V., Mechanick J.I. The metabolic syndrome: definition, global impact, and pathophysiology. *Nutr. Clin. Pract.* – 2009; 24 (5): 560–77.
7. Khosravi-Boroujeni H., Ahmed F., Sarrafzadegan N. Is the association between vitamin D and metabolic syndrome independent of other micronutrients. *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* – 2016; 20 (1): 1–16.
8. Soltani N., Keshavarz M., Minaei B., Mirershadi F., Zahedi Asl S., Dehpour A.R. Effects of administration of oral magnesium on plasma glucose and pathological changes in the aorta and pancreas of diabetic rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2005; 32 (8): 604–10.
9. Belin R.J., He K. Magnesium physiology and pathogenic mechanisms that contribute to the development of the metabolic syndrome. *Magnes Res.* – 2007; 20 (2): 107–29.
10. He K., Song Y., Belin R.J., Chen Y. Magnesium intake and the metabolic syndrome: epidemiologic evidence to date. *J. Cardiometab. Syndr.* – 2006; 1 (5): 351–5.
11. Olatunji L.A., Soladoye A.O. Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology.* – 2007; 14 (1): 11–5.
12. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тапильская Н.И. Протеомный анализ магний-зависимых белков в системе «мать-плод-ребенок». *Медицинский совет.* – 2017; 1: 66–76. [Gromova O.A., Torshin I.Yu., Tapilskaya N.I. Proteomic analysis of magnesium-dependent proteins and children's health. *Medical Council.* – 2017; 1: 66–76. (In Russ.)]
13. Evangelopoulos A.A., Vallianou N.G., Panagiotakos D.B., Georgiou A., Zacharias G.A., Alevra A.N., Zalokosta G.J., Vogiatzakis E.D., Avgerinos P.C. An inverse relationship between cumulating components of the metabolic syndrome and serum magnesium levels. *Nutr. Res.* – 2008; 28 (10): 659–63.
14. Wang J., Persuette G., Olendzki B.C., Wedick N.M., Zhang Z., Merriam P.A., Fang H., Carmody J., Olendzki G.F., Ma Y. Dietary magnesium intake improves insulin resistance among non-diabetic individuals with metabolic syndrome participating in a dietary trial. *Nutrients.* – 2013; 5 (10): 3910–9.
15. Huerta M.G., Roemmich J.N., Kington M.L., Bovbjerg V.E., Weltman A.L., Holmes V.F., Patrie J.T., Rogol A.D., Nadler J.L. Magnesium deficiency is associated with insulin resistance in obese children. *Diabetes Care.* – 2005; 28 (5): 1175–81.
16. Park S.H., Kim S.K., Bae Y.J. Relationship between serum calcium and magnesium concentrations and metabolic syndrome diagnostic components in middle-aged Korean men. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2011; 146 (1): 35–41.

17. Ghasemi A., Zahediasl S., Syedmoradi L., Azizi F. Low serum magnesium levels in elderly subjects with metabolic syndrome. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2010; 136 (1): 18–25.
18. Guerrero-Romero F., Rodriguez-Moran M. Low serum magnesium levels and metabolic syndrome. *Acta. Diabetol.* – 2002; 39 (4): 209–13.
19. Mirmiran P., Shab-Bidar S., Hosseini-Esfahani F., Asghari G., Hosseinpour-Niazi S., Azizi F. Magnesium intake and prevalence of metabolic syndrome in adults: Tehran lipid and glucose study. *Public Health Nutr.* – 2012; 15 (4): 693–701.
20. Ohira T., Peacock J.M., Iso H., Chambless L.E., Rosamond W.D., Folsom A.R. Serum and dietary magnesium and risk of ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities study. *Am. J. Epidemiol.* – 2009; 169 (12): 1437–44.
21. Park S.B., Choi S.W., Nam A.Y. Hair tissue mineral analysis and metabolic syndrome. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2009; 130 (3): 218–28.
22. Kelishadi R., Ataei E., Motlagh M.E., Yazdi M., Tajaddini M.H., Heshmat R., Ardalan G. Association of serum concentrations of magnesium and some trace elements with cardiometabolic risk factors and liver enzymes in adolescents: the CASPIAN-III Study. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2015; 163 (1–2): 97–102.
23. Choi W.S., Kim S.H., Chung J.H. Relationships of hair mineral concentrations with insulin resistance in metabolic syndrome. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2014; 158 (3): 323–9.
24. Choi M.K., Bae Y.J. Relationship between dietary magnesium, manganese, and copper and metabolic syndrome risk in Korean adults: the Korea national health and nutrition examination survey (2007–2008). *Biol. Trace Elem. Res.* – 2013; 156 (1–3): 56–66.
25. Guerrero-Romero F., Bermudez-Pena C., Rodriguez-Moran M. Severe hypomagnesemia and low-grade inflammation in metabolic syndrome. *Magnes Res.* – 2011; 24 (2): 45–53.
26. Chacko S.A., Song Y., Nathan L., Tinker L., de Boer I.H., Tyllavsky F., Wallace R., Liu S. Relations of dietary magnesium intake to biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction in an ethnically diverse cohort of postmenopausal women. *Diabetes Care.* – 2010; 33 (2): 304–10.
27. Kim D.J., Xun P., Liu K., Loria C., Yokota K., Jacobs D.R. Jr, He K. Magnesium intake in relation to systemic inflammation, insulin resistance, and the incidence of diabetes. *Diabetes Care.* – 2010; 33 (12): 2604–10.
28. Громова О.А., Федотова Л.Э., Гришина Т.Р., Торшин И.Ю., Калачева А.Г., Лиманова О.А. Роль магния в формировании метаболического синдрома, коррекции избыточного веса и ожирения у детей и подростков. *Педиатрия.* – 2014; 2: 123–33. [Gromova O.A., Fedotova L.E., Grishina T.R., Torshin I.Yu., Kalacheva A.G., Limanova A.O. Role of magnesium in the formation of metabolic syndrome, correction of overweight and obesity in children and adolescents. *Pediatrics.* – 2014; 2: 123–33 (in Russ.)]
29. Nielsen F.H. Dietary fatty acid composition alters magnesium metabolism, distribution, and marginal deficiency response in rats. *Magnes Res.* – 2009; 22 (4): 280–8.
30. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. *Nova Biomedical Books*, NY, USA, 2009. In «Bioinformatics in the Post-Genomic Era» series, ISBN 1-60692-217-0.
31. Voma C., Etwebi Z., Soltani D.A., Croniger C., Romani A. Low hepatic Mg²⁺ content promotes liver dysmetabolism: implications for the metabolic syndrome. *J. Metab. Syndr.* – 2014; 3 (4): pii: 165.
32. Weis M.T., Bercute A. Comparison of long-chain fatty acyl-CoA synthetases from rabbit heart and liver: substrate preferences and effects of Mg²⁺ *Biochem. J.* – 1997; 322 (Pt. 2): 649–54.
33. Inoue I. [Lipid metabolism and magnesium]. *Clin. Calcium.* – 2005; 15 (11): 65–76.
34. Bajnok L., Seres I., Varga Z., Jeges S., Peti A., Karanyi Z., Juhasz A., Csongradi E., Mezosi E., Nagy E.V., Paragh G. Relationship of endogenous hyperleptinemia to serum paraoxonase 1, cholesteryl ester transfer protein, and lecithin cholesterol acyltransferase in obese individuals. *Metabolism.* – 2007; 56 (11): 1542–9.
35. Rosanoff A., Seelig M.S. Comparison of mechanism and functional effects of magnesium and statin pharmaceuticals. *J. Am. Coll. Nutr.* – 2004; 23 (5): 501S–505S.
36. Gueux E., Rayssiguier Y., Piot M.C., Alcindor L. Reduction of plasma lecithin-cholesterol acyltransferase activity by acute magnesium deficiency in the rat. *J. Nutr.* – 1984; 114 (8): 1479–83.
37. Nozue T., Ide N., Okabe H., Narui K., Kobayashi A. Correlation of serum HDL-cholesterol and LCAT levels with the fraction of ionized magnesium in children. *Magnes Res.* – 1999; 12 (4): 297–301.
38. Das U.N. Delta 6 desaturase as the target of the beneficial actions of magnesium. *Med. Sci. Monit.* – 2010; 16 (8): LE11–2.
39. Mahfouz M.M., Kummerow F.A. Effect of magnesium deficiency on delta 6 desaturase activity and fatty acid composition of rat liver microsomes. *Lipids.* – 1989; 24 (8): 727–32.
40. McKeown N.M., Jacques P.F., Zhang X.L., Juan W., Sahyoun N.R. Dietary magnesium intake is related to metabolic syndrome in older Americans. *Eur. J. Nutr.* – 2008; 47 (4): 210–6.
41. Ford E.S., Li C., McGuire L.C., Mokdad A.H., Liu S. Intake of dietary magnesium and the prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Obesity (Silver Spring).* – 2007; 15 (5): 1139–11.
42. Sarrafzadegan N., Khosravi-Boroujeni H., Lotfizadeh M., Pourmogaddas A., Salehi-Abargouei A. Magnesium status and the metabolic syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Nutrition.* – 2016; 32 (4): 409–17.
43. Moore-Schiltz L., Albert J.M., Singer M.E., Swain J., Nock N.L. Dietary intake of calcium and magnesium and the metabolic syndrome in the National Health and Nutrition Examination (NHANES) 2001–2010 data. *Br. J. Nutr.* – 2015; 114 (6): 924–35.
44. La S.A., Lee J.Y., Kim do H., Song E.L., Park J.H., Ju S.Y. Low magnesium levels in adults with metabolic syndrome: a meta-analysis. *Biol. Trace Elem. Res.* – 2016; 170 (1): 33–42.
45. Ju S.Y., Choi W.S., Ock S.M., Kim C.M., Kim D.H. Dietary magnesium intake and metabolic syndrome in the adult population: dose-response meta-analysis and meta-regression. *Nutrients.* – 2014; 6 (12): 6005–19.
46. Dibaba D.T., Xun P., Fly A.D., Yokota K., He K. Dietary magnesium intake and risk of metabolic syndrome: a meta-analysis. *Diabet Med.* – 2014; 31 (11): 1301–9.

47. Hadjistavri L.S., Sarafidis P.A., Georgianos P.I., Tziolas I.M., Aroditis C.P., Hitoglou-Makedou A., Zebekakis P.E., Pikilidou M.I., Lassaridis A.N. Beneficial effects of oral magnesium supplementation on insulin sensitivity and serum lipid profile. *Med. Sci. Monit.* – 2010; 16 (6): CR307–CR312.
48. Chacko S.A., Sul J., Song Y., Li X., LeBlanc J., You Y., Butch A., Liu S. Magnesium supplementation, metabolic and inflammatory markers, and global genomic and proteomic profiling: a randomized, double-blind, controlled, crossover trial in overweight individuals. *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011; 93 (2): 463–73.
49. Itoh K., Kawasaka T., Nakamura M. The effects of high oral magnesium supplementation on blood pressure, serum lipids and related variables in apparently healthy Japanese subjects. *Br. J. Nutr.* – 1997; 78 (5): 737–50.
50. Song Y., He K., Levitan E.B., Manson J.E., Liu S. Effects of oral magnesium supplementation on glycaemic control in Type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized double-blind controlled trials. *Diabet Med.* – 2006; 23 (10): 1050–6.
51. Mooren F.C., Kruger K., Volker K., Golf S.W., Wadepuhl M., Kraus A. Oral magnesium supplementation reduces insulin resistance in non-diabetic subjects – a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Diabetes Obes. Metab.* – 2011; 13 (3): 281–4.
52. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Рудаков К.В., Грустливая У.Е., Юдина Н.В., Егорова Е.Ю., Лиманова О.А., Федотова Л.Э., Грачева О.Н., Никифорова Н.В., Сатарина Т.Е., Тоголева И.В., Гришина Т.Р., Курамшина Д.Б., Новикова Л.Б., Лисицына Е.Ю., Керимкулова Н.В., Владимировна И.С., Чекмарева М.Н., Лялякина Е.В., Шалаева Л.А., Талепоровская С.Ю., Силинг Т.Б., Прозорова Н.В., Семенов В.А., Семенова О.В., Назарова Н.А., Галустян А.Н., Сардарян И.С. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России. *Фарматека.* – 2013; 6: 114–29. [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Rudakov K.V., Grustlivaya U.Ye., Yudina N.V., Egorova Ye.Yu., Limanova O.A., Fedotova L.Ye., Gracheva O.N., Nikiforova N.V., Catarina T.Ye., Gogoleva I.V., Grishina T.R., Kuramshina D.B., Novikova L.B., Lisitsyn Ye.Yu., Kerimkulova N.V., Vladimirova I.S., Chekmareva M.N., Lyalyakina Ye.V. Shalaeva L.A., Taleporovskaya S.Yu., Siling T.B., Prozorova N.V., Semenova V.A., Semenova O.V., Nazarova N.A., Galustyan A.N., Sardaryan I.S. 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: 114–29 (in Russ.)]
53. Singh R.B., Rastogi S.S., Mani U.V., Seth J., Devi L. Does dietary magnesium modulate blood lipids? *Biol. Trace Elem. Res.* – 1991; 30 (1): 59–64.
54. Dhingra R., Sullivan L., Jacques P.F., Wang T.J., Fox C.S., Meigs J.B., D'Agostino R.B., Gaziano J.M., Vasan R.S. Soft drink consumption and risk of developing cardiometabolic risk factors and the metabolic syndrome in middle-aged adults in the community. *Circulation.* – 2007; 116 (5): 480–8.
55. Abraham P.M., Kuruvilla K.P., Mathew J., Malat A., Joy S., Paulose C.S. Alterations in hippocampal serotonergic and INSR function in streptozotocin induced diabetic rats exposed to stress: neuroprotective role of pyridoxine and Aegle marmelose. *J. Biomed. Sci.* – 2010; 17:78.
56. Okada M., Shibuya M., Yamamoto E., Murakami Y. Effect of diabetes on vitamin B₆ requirement in experimental animals. *Diabetes Obes. Metab.* – 1999; 1 (4): 221–5.
57. Kiran S.G., Dorisetty R.K., Umrani M.R., Boindala S., Bhonde R.R., Chalsani M., Singh H., Venkatesan V. Pyridoxal 5' phosphate protects islets against streptozotocin-induced beta-cell dysfunction – *in vitro* and *in vivo*. *Exp. Biol. Med (Maywood).* – 2011; 236 (4): 456–65.
58. Шарафетдинов Х.Х., Мещерякова В.А., Плотникова О.А. К проблеме витаминной обеспеченности больных инсулиннезависимым сахарным диабетом. *Клиническая медицина.* – 1999; 4: 26–8. [Sharafetdinov Kh.Kh., Plotnikova O.A., Meshcheriakova V.A., Kodentsova V.M., Vrzhesinskaia O.A., Spirichev V.B., Shatniuk L.N. Vitamin supply in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Klin. Med. (Mosk).* – 1999; 77 (4): 26–8 (in Russ.)]
59. Spellacy W.N., Buih W.C., Birk S.A. Vitamin B₆ treatment of gestational diabetes mellitus: studies of blood glucose and plasma insulin. *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1977; 127 (6): 599–602.
60. Bennink H.J., Schreurs W.H. Improvement of oral glucose tolerance in gestational diabetes by pyridoxine. *Br. Med. J.* – 1975; 3 (5974): 13–5.
61. Stehouwer C.D., van Guldener C. Does homocysteine cause hypertension? *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2003; 41 (11): 1408–11.
62. Torshin I., Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinical practice. Nova Biomedical Publishers. NY, 2011. – 210 p.
63. Livingstone B. Epidemiology of childhood obesity in Europe. *Eur. J. Pediatr.* – 2000; 159 (Suppl. 1): 14–34.
64. Петеркова В.А., Ремизов О.В. Ожирение в детском возрасте. Ожирение и метаболизм. – 2004; 1: 17–23. [Peterkova V.A., Remizov O.V. Obesity in childhood. *Obesity and metabolism.* – 2004; 1: 17–23 (in Russ.)]
65. Кравец Е.Б., Самойлова Ю.Г. Клинические лекции по детской эндокринологии. Томск: Поиск, 2010. – 360 с. [Kravets Ye.B., Samoilova Yu.G. Clinical lectures on pediatric endocrinology. Tomsk: Search, 2010. – 360 p. (in Russ.)]
66. Ahsan S.K., al-Swoyan S., Hanif M., Ahmad M. Hypomagnesemia and clinical implications in children and neonates. *Indian J. Med. Sci.* – 1998; 52 (12): 541–7.
67. De la Cruz-Gongora V., Gaona B., Villalpando S., Shamah-Levy T., Robledo R. Anemia and iron, zinc, copper and magnesium deficiency in Mexican adolescents: National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud. Publica Mex.* – 2012; 54 (2): 135–45.
68. Takaya J., Yamato F., Kuroyanagi Y., Higashino H., Kaneko K. Intracellular magnesium of obese and type 2 diabetes mellitus children. *Diabetes Ther.* – 2010; 1 (1): 25–31.
69. Jose B., Jain V., Vikram N.K., Agarwala A., Saini S. Serum magnesium in overweight children. *Indian Pediatr.* – 2012; 49 (2): 109–12.
70. O'Neil C.E., Keast D.R., Nicklas T.A., Fulgoni V.L. 3rd. Out-of-hand nut consumption is associated with improved nutrient intake and health risk markers in US children and adults: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Nutr. Res.* – 2012; 32 (3): 185–94.

Впервые опубликовано в журнале «Терапия», №3 (13), 2017 г., стр. 62–75.

Роль моксонидина в лечении артериальной гипертензии



Г.А. Барышникова, С.А. Чорбинская, И.И. Степанова
Центральная государственная медицинская академия, г. Москва

В статье представлены данные об антигипертензивной эффективности агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина, о возможностях его применения в составе комбинированной терапии артериальной гипертензии. Рассмотрены механизмы антигипертензивного действия препарата, его влияние на углеводный обмен, чувствительность тканей к инсулину. Моксонидин обладает органопротективным действием, а благодаря своей способности снижать инсулинорезистентность рекомендован для лечения артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом, сахарным диабетом, ожирением.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, агонисты имидазолиновых рецепторов, моксонидин, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

G.A. Baryshnikova, S.A. Chorbinskaya, I.I. Stepanova
Central State Medical Academy

A role of moxonidine in treatment of arterial hypertension

Here we present the data on anti-hypertensive efficacy of imidazoline receptor agonist moxonidine and opportunities of its use in a combination therapy of arterial hypertension. We discuss mechanisms of anti-hypertensive action of moxonidine, its impact on carbohydrate metabolism, and tissue sensitivity to insulin. Moxonidine has organ-protective activity, and owing to its ability to lower insulin resistance, it is recommended for treatment of arterial hypertension in patients with metabolic syndrome, diabetes mellitus, and obesity.

Keywords: arterial hypertension, imidazoline receptor agonists, moxonidine, metabolic syndrome, insulin resistance.

Артериальная гипертензия (АГ) является серьезной проблемой здравоохранения и входит в перечень социально значимых заболеваний, поскольку велика ее распространенность (до 40% среди взрослого населения России) и вклад в повышение риска сердечно-сосудистых осложнений. Заболеваемость АГ увеличивается с возрастом и у лиц старше 60 лет достигает 50–60% [1].

Согласно последним национальным рекомендациям и рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC), основная цель лечения АГ – максимальное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений и тем самым сердечно-сосудистой смертности [2, 3].

Для реализации поставленной цели необходимо достичь целевого уровня артериального давления (АД), снизить выраженность имею-

щихся у пациента модифицируемых факторов риска или устранить их (курение, дислипидемия, ожирение и др.), добиться регресса выявленного поражения органов-мишеней и, наконец, эффективно лечить сопутствующие заболевания, прежде всего ишемическую болезнь сердца (ИБС) и сахарный диабет (СД). Наличие ИБС и СД 2 типа у больных АГ означает высокий либо очень высокий сердечно-сосудистый риск. Поэтому выбираемая для этих пациентов антигипертензивная терапия как минимум не должна ухудшать течение сопутствующих заболеваний.

Ранее было отмечено увеличение риска развития инфаркта миокарда (для препаратов раувольфии) и критическое ухудшение периферического кровообращения у больных СД с макроангиопатиями в ответ на применение неселективных бе-

та-адреноблокаторов. Кроме того, некоторые эффективно снижающие АД антигипертензивные препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие на углеводный и липидный обмен (неселективные бета-адреноблокаторы, тиазидные диуретики в высоких дозах).

Более десяти лет в России реализовывалась программа борьбы с АГ, и именно с успехами в лечении АГ связывают достигнутое в последние годы снижение сердечно-сосудистой смертности. Однако частота достижения целевого уровня АД (<140/90 мм рт.ст.) в среднем не превышает 25%, в то время как в Европе таковая составляет 57%.

Для лечения АГ в современных рекомендациях предложены пять основных классов препаратов: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА),

бета-адреноблокаторы, блокаторы медленных кальциевых каналов, диуретики. К дополнительным антигипертензивным препаратам относят селективные агонисты II-имидазолиновых рецепторов, в частности препарат моксонидин, и альфа-адреноблокаторы (доксазозин).

Поскольку в патогенезе АГ важную роль играет активация симпатической нервной системы (СНС), для лечения АГ целесообразно назначать препараты, способные снижать активность СНС, в первую очередь бета-адреноблокаторы. Однако у части больных их назначение невозможно из-за наличия абсолютных или относительных противопоказаний. В этой ситуации можно использовать препараты центрального действия второго поколения, такие как селективные агонисты II-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин).

Механизм действия моксонидина

Моксонидин является агонистом имидазолиновых рецепторов. Существует три типа имидазолиновых рецепторов [4–6]. Имидазолиновые рецепторы 1 типа локализованы в центральной нервной системе (в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентrolатеральной области продолговатого мозга). Их активация приводит к снижению активности симпатoadреналовой системы, уровня норадреналина и, следовательно, уровня АД за счет снижения периферического сосудистого сопротивления при одновременном уменьшении частоты сердечных сокращений. Имидазолиновые рецепторы 2 типа находятся в симпатических нервных окончаниях (регулируют высвобождение норадреналина и адреналина) и почках (при их стимуляции снижается уровень ренина плазмы, обеспечивается умеренный натрийуретический эффект). Имидазолиновые рецепторы 3 типа обнаружены в поджелудочной железе (регулируют секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса).

Свой вклад в антигипертензивное действие моксонидина также может вносить повышение уровня предсердного натрийуретического пептида [7].

Фармакокинетика

При приеме внутрь 90% моксонидина абсорбируется из желудочно-кишечного тракта, максимальная концентрация достигается через 60 минут [8]. Период полувыведения моксонидина и его метаболитов составляет 2,5 и 5 часов соответственно. Антигипертензивное действие при этом продолжается в течение суток благодаря прочному

Наличие ИБС и СД 2 типа у больных АГ означает высокий либо очень высокий сердечно-сосудистый риск. Поэтому выбираемая для этих пациентов антигипертензивная терапия как минимум не должна ухудшать течение сопутствующих заболеваний

связыванию с II-имидазолиновыми рецепторами в продолговатом мозге. Моксонидин экскретируется преимущественно с мочой (в течение 24 часов выводится более 90% препарата) путем клубочковой фильтрации и канальцевой секреции и не кумулируется при длительном применении, в том числе у больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью (клиренс креатинина менее 10 мг/мин.) концентрация моксонидина в плазме крови может оказаться в несколько раз выше по сравнению с больными с нормальной функцией почек.

Применение в клинической практике

Показанием к применению моксонидина считается АГ. Антигипертензивное действие после приема 0,2–0,4 мг препарата начинается через 30 минут, достигает максимума через 2–5 часов и продолжается до 24 часов. Моксонидин не вызывает чрезмерного снижения АД в ночные часы, в то же время эффективно предупреждает подъем АД в ранние утренние часы.

При лечении моксонидином отмечается снижение систолического АД на 20–30 мм рт.ст., диастоличе-

ского – на 10–20 мм рт.ст. Наибольший антигипертензивный эффект достигается через три недели терапии, его ускользания не наблюдается [9].

В отличие от препаратов центрального действия первого поколения (в частности, клонидина) при прекращении приема моксонидина не отмечается синдрома отмены в виде «рикошетной» гипертензии [10] – АД постепенно возвращается к исходному уровню.

Антигипертензивная эффективность моксонидина сопоставима с таковой диуретиков, бета-адреноблокаторов, антагонистов кальция

и ингибиторов АПФ [11–15]. Отношение остаточного снижения АД к максимальному у моксонидина составляет 70% [15]. Это очень важный показатель, характеризующий продолжительность антигипертензивного эффекта и, следовательно, возможность назначения препарата один раз в сутки. Работа W. Schwarz и соавт. продемонстрировала, что терапия моксонидином в дозе 0,2 мг/сут. у пациентов с АГ первой и второй степени способствует нормализации АД в 62% случаев. Еще у 36% больных нормализация АД была достигнута при увеличении дозы до 0,4 мг/сут. Максимальное снижение АД отмечается на третьей неделе терапии, полученный эффект сохраняется на протяжении года наблюдения [9].

После приема моксонидина АД снижается постепенно (не более 25% от исходного уровня), что является непременным условием безопасного лечения неосложненных гипертонических кризов

У пожилых пациентов с АГ моксонидин приводит к мягкому, постепенному снижению АД, при этом отмечается его хорошая переносимость [16]. Важно, что существен-

ных различий в эффективности и частоте побочных эффектов терапии у пожилых и более молодых больных не зафиксировано.

Моксонидин также может применяться в составе комбинированной антигипертензивной терапии. В исследовании TOPIC, проведенном в Великобритании, была изучена эффективность моксонидина как в виде монотерапии, так и в виде комбинированной терапии у 566 пациентов с АГ [17]. При монотерапии моксонидином в дозе 0,2–0,4 мг/сут. контроль АД был достигнут у 52% пациентов. При комбинированной терапии с гидрохлортиазидом (25 мг/сут.), амлодипином (5 мг/сут.) или эналаприлом наиболее эффективной оказалась комбинация со вторым препаратом.

J. Abellan и соавт. назначали моксонидин в дозе 0,4 мг 112 пациентам с АГ и ожирением, у которых предшествующая антигипертензивная терапия была неэффективной. Через шесть месяцев отмечено снижение систолического АД в среднем на 23 мм рт.ст., диастолического – на 12,9 мм рт.ст. При этом 63% участников исследования достигли целевого уровня систолического АД, 86% – диастолического [18].

Применение при неосложненных гипертонических кризах

Поскольку при назначении моксонидина при АГ более высокий исходный уровень АД ассоциируется с более сильным его снижением, активно изучалась возможность применения препарата для купирования гипертонических кризов [19, 20]. При сублингвальном приеме моксонидина в дозе 0,4 мг значительное снижение АД наблюдалось у 90% пациентов [19]. Существенное снижение систолического и диастолического АД после однократного приема моксонидина фиксировалось через 20 минут и достигало максимума через 1,5 часа. Согласно результатам исследования AVES, моксонидин при однократном приеме в дозе 0,4 мг достоверно снижает уровень АД через 30 минут [21]. Важно, что после приема моксонидина АД уменьшается постепенно

(не более 25% от исходного уровня), что является неременным условием безопасного лечения неосложненных гипертонических кризов. При этом эффект сохраняется 12 часов (в отличие от каптоприла, продолжительность действия которого не превышает 6 часов) [22, 14].

Органопротективное действие

Моксонидин может способствовать регрессу гипертрофии левого желудочка. Данный эффект был установлен при лечении моксонидином в течение шести месяцев больных АГ, при этом фракция выброса существенно не изменилась [23]. Уменьшение гипертрофии левого желудочка было подтверждено в экспериментальных исследованиях. Механизм воздействия моксонидина на миокард может быть объяснен активацией имидазолиновых рецепторов, локализующихся в сердце, регуляцией процессов апоптоза и стабилизацией ДНК [24].

В группе больных эссенциальной АГ и микроальбуминурией (n=56) была исследована эффективность монотерапии моксонидином. Пациенты получали препарат в дозе 0,3–0,4 мг/сут. в течение шести месяцев. Моксонидин способствовал достоверному снижению АД, уменьшению выраженности альбуминурии, концентрации тромбомодулина плазмы крови и ингибитора активатора плазминогена. Динамику уровней этих маркеров авторы исследования связывали с нормализацией состояния эндотелия на фоне лечения [25]. Клиническую и фармакоэкономическую эффективность моксонидина и нитрендипина сравнивали в проспективном рандомизированном исследовании. В него были включены больные АГ, страдавшие хронической почечной недостаточностью. За три года наблюдения у получавших нитрендипин терминальная хроническая почечная недостаточность развилась в 38% случаев, у получавших моксонидин – в 7%. Общая стоимость лечения моксонидином оказалась в четыре раза ниже стоимости лечения нитрендипином [26].

Ренопротективные свойства моксонидина подтверждены

J. Radermacher и соавт. [27]. У 601 пациента, перенесшего аллотрансплантацию почки, терапия моксонидином приводила к снижению риска недостаточности аллотрансплантата на 70%. Установлено, что применение моксонидина также может уменьшить частоту и продолжительность пароксизмов мерцательной аритмии. Так, 56 больных пароксизмальной мерцательной аритмией получали моксонидин или плацебо в течение шести недель (использовался перекрестный дизайн) под контролем 48-часового мониторирования электрокардиографии. На фоне лечения моксонидином отмечено достоверное снижение диастолического АД и уменьшение средней продолжительности эпизодов мерцательной аритмии за сутки с 28 до 16 минут. Авторы предположили, что антиаритмический эффект моксонидина связан с его симпатолитической активностью [28].

Метаболические эффекты

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия – ведущие звенья патогенеза метаболического синдрома. Способность моксонидина влиять на чувствительность тканей к инсулину изучалась в нескольких исследованиях [29]. Так, G. Derosa и соавт. сравнили эффективность моксонидина в виде монотерапии и в комбинации с ирбесартаном у 99 больных АГ и СД. В течение трех месяцев все пациенты получали моксонидин в дозе 0,2 мг, затем одним из них дозу препарата удвоили, другим – добавили ирбесартан в дозе 150 мг/сут. В обеих группах зафиксировано достоверное снижение АД, однако только у принимавших моксонидин в дозе 0,4 мг/сут. установлено снижение уровня глюкозы крови, гликированного гемоглобина, улучшение индекса чувствительности к инсулину, а также достоверное повышение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности [30].

Моксонидин модулирует все три типа имидазолиновых рецепторов, оказывая таким образом комплексное воздействие на уровень АД и метаболический профиль.

Влияние моксонидина на метаболический статус продемонстрировано в исследовании ALMAZ. Показано, что чувствительность тканей к инсулину повышалась одинаково и при назначении моксонидина, и при назначении метформина [31, 32]. Терапия моксонидином сопровождалась улучшением параметров углеводного и липидного обмена, снижением уровня лептина, улучшением функции эндотелия, уменьшением массы тела. Эффективность и безопасность моксонидина у пациентов с АГ и метаболическим синдромом оценены в крупном многоцентровом международном исследовании MERSY. В нем принимала участие и Россия (272 пациента с АГ и метаболическим синдромом, в том числе женщины в постменопаузе). Почти у половины участников исследования после добавления к терапии моксонидина отмечен целевой уровень АД, причем эффективность антигипертензивной терапии была выше у женщин с сохраненной менструальной функцией, чем у женщин в постменопаузе (целевой уровень АД достигнут в 73 и 41% случаев соответственно). У всех пациентов наблюдалось достоверное улучшение показателей, характеризующих углеводный и липидный обмен. Особенно впечатляющим оказалось снижение уровня триглицеридов – на 24% [33].

Влияние моксонидина на инсулинорезистентность связывают с воздействием на симпатическую активность, что сопровождается снижением гидролиза жиров, содержания жирных кислот, доли инсулинорезистентных (тип IIB) волокон в скелетных мышцах, ускорением метаболизма глюкозы в тканях как в исследовании MERSY, так и в исследовании ALMAZ.

Применение моксонидина способствует активации липолиза жировой ткани и снижению массы тела. Это было показано в большом открытом исследовании SAMUS. 4005 больных АГ, кото-

Влияние моксонидина на инсулинорезистентность связывают с воздействием на симпатическую активность, что сопровождается снижением гидролиза жиров, содержания жирных кислот, доли инсулинорезистентных (тип IIB) волокон в скелетных мышцах, ускорением метаболизма глюкозы в тканях

рые также страдали ожирением или метаболическим синдромом, получали моксонидин в виде монотерапии и в составе комбинированной терапии. Помимо гипотензивного эффекта моксонидин достоверно уменьшал массу тела. При этом степень ее снижения зависела от исходного индекса массы тела. За восемь недель наблюдения на фоне терапии моксонидином масса тела пациентов в среднем по группе снизилась на 1,4 кг, в то время как у пациентов с ожирением третьей степени – на 4 кг [34]. Исходя из полученных данных, Минздрав России рекомендовал моксонидин для лечения АГ у данной категории больных [35].

Моксонидин и хроническая обструктивная болезнь легких

Моксонидин эффективно снижает АД у больных хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), у которых нередко возникают проблемы при назначении бета-адреноблокаторов и ингибиторов АПФ. Первые ухудшают бронхиальную проходимость, вторые провоцируют кашель и усиливают бронхиальную обструкцию. Так, на фоне терапии моксонидином у 40 пациентов, страдавших АГ и ХОБЛ, систолическое и диастолическое АД снизилось на 15,4 и 17,4% соответственно, при этом большая часть больных достигла целевого уровня АД. Кроме того, улучшилась гемодинамика в большом и малом кругах кровообращения [36].

Безопасность и переносимость

Моксонидин по сравнению с препаратами центрального дей-

ствия первого поколения (резерпин, клонидин, гуанфацин, альфа-метилдопа) обладает существенно меньшей аффинностью с альфа-2-адренорецепторами в стволе мозга, в связи с чем при его применении значительно реже развиваются такие побочные эффекты, как сухость во рту и седация. При этом их выраженность через несколько недель уменьшается. Безопасность и переносимость моксонидина проанализированы по результатам 74 клинических исследований (370 тыс. пациенто-лет). Наиболее частые (более чем у 2% больных) побочные эффекты моксонидина – сухость во рту, головная боль и слабость. Частота других побочных эффектов не превышала 1%. Отмена препарата из-за развития побочных эффектов произведена менее чем в 4% случаев [37].

Заключение

Селективный ингибитор 11-имидазолиновых рецепторов моксонидин может рассматриваться в качестве универсального антигипертензивного препарата, эффективного как для длительного лечения АГ, так и для купирования неосложненных гипертонических кризов.

Моксонидин обладает органопротективным действием, удобен в применении (один раз в день утром), его отличает хорошая переносимость, в том числе у пожилых больных. Положительное влияние моксонидина на углеводный и липидный обмен делает его препаратом выбора у пациентов, страдающих СД и метаболическим синдромом. Препарат можно применять в виде монотерапии, а также в сочетании с ингибиторами АПФ, БРА, антагонистами кальция, диуретиками. ■

Список литературы

1. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Российской Федерации (ДАГ 1) // В мире лекарств: клиническая фармакология и фармакотерапия. – 2000. – №3. – С. 5–30.
2. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (IV пересмотр). Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Всероссийское научное общество кардиологов. – М., 2010.
3. ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension. 2013 Practice guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and the European Society of Cardiology (ESC): ESH/ESC Task Force for the Management of Arterial Hypertension // J. Hypertens. – 2013. – Vol. 31. – №10. – P. 1925–1938.
4. Head G.A., Mayorov D.N. Imidazoline receptors, novel agents and therapeutic potential // Cardiovasc. Hematol. Agents Med. Chem. – 2006. – Vol. 4. – №1. – P. 17–32.
5. Farsang C., Kapocsi J. Imidazoline receptors: from discovery to antihypertensive therapy (facts and doubts) // Brain Res. Bull. – 1999. – Vol. 49. – №5. – P. 317–331.
6. Ernsberger P. Pharmacology of moxonidine: an I1-imidazoline receptor antagonist // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 2000. – Vol. 35. – №7. – Suppl. 4. – P. S27–S41.
7. Cao C., Kang C.W., Kim S.Z., Kim S.H. Augmentation of moxonidine-induced increase in ANP release by atrial hypertrophy // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – Vol. 287. – №1. – P. H150–H56.
8. Theodor R., Weimann H.J., Weber W., Michaelis K. Absolute bioavailability of moxonidine // Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet. – 1991. – Vol. 16. – №2. – P. 153–159.
9. Schwarz W., Kandziora J. Long-term experiences with moxonidine, a new antihypertensive agent // Fortschr. Med. – 1990. – Vol. 108. – №32. – P. 616–620.
10. Rupp H., Maisch B., Brilla C.G. Drug withdrawal and rebound hypertension: differential action of the central antihypertensive drugs moxonidine and clonidine // Cardiovasc. Drugs Ther. – 1996. – Vol. 10. – Suppl. 1. – P. 251–262.
11. Prichard B.N.C., 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. – Vol. 20. – P. 45–49.
12. Wolf R. The treatment of hypertensive patients with a calcium antagonist or moxonidine: a comparison // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1992. – Vol. 20. – P. 42–44.
13. Lotti G., Gianrossi R. Moxonidine vs. captopril in minor to intermediate hypertension. Double-blind study of effectiveness and tolerance // Fortschr. Med. – 1993. – Vol. 111. – №27. – P. 429–432.
14. Kraft K., Vetter H. Twenty-four-hour blood pressure profiles in patients with mild-to-moderate hypertension: moxonidine versus captopril // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1994. – Vol. 24. – Suppl. 1. – P. S29–S33.
15. Ktippers H.E., Jager B.A., Luszick J.H. et al. Placebo-controlled comparison of the efficacy and tolerability of once-daily moxonidine and enalapril in mild-to-moderate essential hypertension // J. Hypertens. – 1997. – Vol. 15. – №1. – P. 93–97.
16. Martin U., Hill C., O'Mahony D. Use of moxonidine in elderly patients with resistant hypertension // J. Clin. Pharm. Ther. – 2005. – Vol. 30. – №5. – P. 433–437.
17. 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. – Vol. 2. – №2. – P. 219–224.
18. Abellan J., Leal M., Hernandez-Menarguez F. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients // Kidney International. – 2005. – Vol. 67. – Suppl. 93. – P. S20–S24.
19. Руксин В.В., Гришин О.В. Неотложная помощь при повышении артериального давления, не угрожающем жизни // Кардиология. – 2011. – №2. – С. 45–51.
20. Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р., Бараташвили В.Л., Терещенко С.Н. Гипертонические кризы: лечебно-диагностическая тактика на догоспитальном этапе // Фарматека. – 2012. – №20.
21. Терещенко С.Н., Гапонова Н.И., Абдрахманов В.Р. и др. Рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности моксонидина у больных с неосложненным гипертоническим кризом (AVES) // Артериальная гипертензия. – 2011. – Т. 17. – №4. – С. 316–324.
22. Van Onzenoort H.A., Bussink M., Menheere P.P. et al. The effect of sublingual captopril versus intravenous enalaprilat on angiotensin II plasma levels // Pharm. World Sci. – 2006. – Vol. 28. – №3. – P. 131–134.
23. Haczynski J., Spring A., Przewlocka-Kosmala M., Flasiński J. Effect of moxonidine on left ventricular hypertrophy in hypertensive patients // J. Clin. Basic Cardiol. – 2001. – Vol. 4. – №1. – P. 61–65.
24. Paquette P.A., Duguay D., El-Ayoubi R. et al. Control of left ventricular mass by moxonidine involves reduced DNA synthesis and enhanced DNA fragmentation // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 153. – №3. – P. 459–467.
25. 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. – Vol. 12. – №5. – P. 463–467.
26. Littlewood K.J., Greiner W., Baum D., Zoellner Y. Adjunctive treatment with moxonidine versus nitrendipine for hypertensive patients with advanced renal failure: a cost-effectiveness analysis // BMC Nephrol. – 2007. – Vol. 8. ID 9.
27. Radermacher J., Mengel M., Ellis S. et al. The renal arterial resistance index and renal allograft survival // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 349. – №2. – P. 115–124.
28. Deftereos S., Giannopoulos G., Kossyvakis C. et al. Effectiveness of moxonidine to reduce atrial fibrillation burden in hypertensive patients // Am. J. Cardiol. – 2013. – Vol. 112. – №5. – P. 684–687.

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология», №28 (2), 2016 г., стр. 42–47.

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 K25, кросповидон,
магния стеарат,
состав оболочки: гипромеллоза 6 mPas,
этилцеллюлоза 30% водная дисперсия
(в пересчете на сухое вещество), макро-
гол 6000, тальк, железа (III) оксид крас-
ный (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-адреноремиметики центральные, производные имидазолина. Моксонидин.
Код АТХ C02AC05

Фармакологические свойства

Фармакокинетика

Абсорбция. При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью (Т_{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 α₂-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

Физиотенз[®] 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 Физиотенз[®] с другими гипотензивными средствами происходит взаимное усиление действия. Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием Физиотенз[®] 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[®] уси-

ливает 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 большим 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 Физиотенз[®] 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 Физиотенз[®] 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 быстроты 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 расстройство 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

Информация предназначена для медицинских или фармацевтических работников.

Регистрационное удостоверение

PK-ЛС-5№018402,

PK-ЛС-5№018401

Действительны бессрочно

KZ-3KZ-PHS170291



Применение небиволола в комплексной терапии больных ИБС с хронической сердечной недостаточностью



А.Г. Евдокимова, А.Э. Радзевич, О.И. Терещенко, Е.В. Коваленко, Т.А. Пичугина
Московский государственный медико-стоматологический университет, г. Москва

В последние десятилетия идея блокады нейрогуморальных систем приобрела ведущую роль в решении вопросов патогенетической терапии ХСН [5, 6, 7]. Сейчас бета-адреноблокаторы (БАБ), наряду с ингибиторами АПФ, являются основными средствами лечения больных с ХСН.

Уже накоплен большой научный и клинический опыт применения бисопролола, карведилола и метопролола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН [8–12].

Однако не все БАБ улучшают функцию сердца и качество жизни, а также снижают риск смерти и количество госпитализаций больных ХСН. В частности, буциндолол слабо влиял на уровень смертности, а прием ксамотерола даже увеличивал ее [13, 14]. Предполагается, что эффективность блокады катехоламинов связана с липофильностью БАБ и отсутствием у них внутренней симпатомиметической активности.

Установлено, что в возникновении и прогрессировании ХСН важнейшую роль играет эндотелиальная дисфункция (ЭДФ) [15]. Под ЭДФ понимают дисбаланс между биологически активными веществами, которые продуцируются эндотелием сосудов [16]. Наиболее важным из них является оксид азота (NO) – свободный радикал, образующийся в эндотелии из аминокислоты аргинина под действием фермента NO – синтазы [17]. Предполагается, что дефицит NO прямо пропорционален степени тяжести ХСН [18].

Поэтому особый интерес вызывает применение нового БАБ – небиволола (Небилет 5 мг, фирма «Берлин-Хеми/Группа Менарини», Италия-Германия). Препарат представляет собой рацематное соединение энантиомеров dl-небиволола [19, 20]. С энантиомером d-небиволола связана высокая кардиоселективность БАБ ($b_1/b_2=293$). L-небиволол обладает уникальным механизмом – модуляцией синтеза NO эндотелием сосудов с последующей физиологической вазодилатацией [21].

В настоящее время применение небиволола в терапии больных с ХСН изучается в рамках международного исследования SENIORS

[22]. Целью проведенного нами исследования явилось изучение клинической эффективности применения небиволола и его комбинации с каптоприлом в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II–III функционального класса (ФК).

Материал и методы

Обследовано 74 больных с постинфарктным кардиосклерозом в возрасте 47–73 лет (средний возраст – $58,3 \pm 2,3$ года), из них 54 мужчин и 20 женщин. У всех больных имелись признаки недостаточности кровообращения по классификации NYHA: II ФК – у 34 больных (46%); III ФК – у 40 больных (54%). Для наблюдения отбирались больные с фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ) ниже 45% по данным эхокардиографии.

Методом слепой рандомизации были выделены 2 группы больных: первую группу составили 38 больных (26 мужчин и 12 женщин, средний возраст – $57,8 \pm 4,6$ лет), которые получали небиволол в дозе 5 мг в сутки в дополнение к комплексной терапии, включавшей диуретики, сердечные гликозиды, каптоприл в дозе 12,5–25 мг в сутки (в среднем – $24,1 \pm 1,4$ мг) и нитраты по показани-

ям; вторую (контрольную) группу – 36 больных (28 мужчин и 8 женщин, средний возраст – $59,6 \pm 3,8$ года), получавших традиционную терапию ХСН, включавшую диуретики, сердечные гликозиды, каптоприл в дозе 12,5–50 мг в сутки (в среднем – $31,8 \pm 4,6$ мг) и нитраты по показаниям. Как видно из таблицы 1, больные обеих групп по основным клиническим и гемодинамическим параметрам были сопоставимы.

Исследование параметров центральной гемодинамики осуществлялось методом трансторакальной эхокардиографии на аппарате «General electric RT-X 400» (США) датчиком с дозированной решеткой частоты 2,5 МГц по стандартной методике. Определялись следующие параметры: индексы конечно-систолического и конечно-диастолического объемов (ИКСО и ИКДО) левого желудочка (ЛЖ), ударный объем (УО), ФВ ЛЖ. Проводилось исследование параметров ремоделирования ЛЖ с оценкой миокардиального стресса в систолу и диастолу (МСС и МСД); индекса относительной толщины (ИОТ) ЛЖ и индекса массы миокарда (ИММ) ЛЖ. Выполнялся анализ нарушений локальной сократимости с расчетом индекса асинергии (ИАС).

Для определения реологических свойств крови и плазмы использовали вискозиметр ротационного типа АКР-2.

Агрегация тромбоцитов изучалась по методу G. Vorn в модификации В.Г. Лычева. Липидный состав крови определялся ферментативным методом. (Исследования проводились в лаборатории отделения кардиореанимации ГКБ №52).

Оценка качества жизни пациентов проводилась с использованием Миннесотского опросника «Жизнь с сердечной недостаточностью» (MLHFQ); переносимость физической нагрузки определялась в тесте с 6-минутной ходьбой; суточное мониторирование ЭКГ и АД – на приборе CardioTens (Meditech, Венгрия).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением пакета программ «Statistica 5». Она включала расчет средних значений, стандартной ошибки. Парные групповые сравнения проводились непараметрическим методом Манн-Уитни. При анализе зависимых выборок использовался критерий Вилкоксона.

Небиволол назначался после стабилизации клинического состояния больного в составе комплексной те-

рапии в начальной дозе 2,5 мг 1 раз в сутки с последующим ее увеличением через 2 недели до 5 мг в сутки однократно. При исходной гипотонии использовалось более медленное титрование: начальная доза составила 1,25 мг 1 раз в сутки, увеличивался интервал между этапами титрования. Такой подход к назначению препарата позволял избежать развития гипотонии и не приводил к редуцированию показателей центральной гемодинамики.

Результаты и обсуждение

За время наблюдения небиволол хорошо переносился всеми больными, не вызывая побочных реакций. Отказов от приема препарата не было.

Через 4 месяца наблюдения число приступов стенокардии и потребность в сублингвальном нитроглицерине в неделю снизилось в 1-й группе на 43% и 38%, соответственно, во 2-й группе – на 18,6% и 16,5%, соответственно. Общая длительность эпизодов безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и число эпизодов ББИМ за сутки снизились в 1-й группе на 43,4% и 46,8%, а во 2-й группе – на 14,3% и 13,8%, соответственно.

К концу наблюдения положи-

тельная динамика по показателям ФК ХСН, качества жизни, толерантности к физической нагрузке отмечалась в обеих группах (табл. 2).

Анализируя полученные результаты показателей центральной гемодинамики, следует отметить, что более эффективной оказалась комбинированная терапия небивололом и каптоприлом (1-я группа), при этом отмечалось клиническое улучшение состояния больных: уменьшились отеки, одышка, частота дыхания снизилась с 21 ± 2 в мин. до 17 ± 1 в мин. ($p < 0,05$), достоверно уменьшилась частота сердечных сокращений в покое (ЧСС) на 22% и составила $67,9 \pm 1,8$ уд./мин. Систолическое и диастолическое артериальное давление (САД и ДАД) снизилось на 10% и 9,7%, соответственно, но не ниже нормы. Отмечалось уменьшение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС), в основном за счет снижения прекапиллярного сосудистого тонуса и улучшения текучести крови.

Изменения показателей центральной гемодинамики и параметров ремоделирования миокарда через 4 месяца наблюдения представлены в табл. 3.

Таблица 1. Характеристика больных ИБС с ХСН, получавших традиционную терапию и в сочетании с небивололом

Показатель	1-я группа	2-я группа
Количество больных	38	36
Мужчины	26	28
Женщины	12	8
Средний возраст, лет	$57,8 \pm 4,6$	$59,6 \pm 3,8$
Длительность ХСН, мес.	$29,3 \pm 6,8$	$30,5 \pm 5,7$
Средний ФК ХСН	$2,5 \pm 0,1$	$2,61 \pm 0,11$
Средний балл качества жизни	$54,6 \pm 6,3$	$57,3 \pm 7,0$
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324 ± 35	347 ± 42
ФВ ЛЖ, %	$36,3 \pm 4,8$	$35,1 \pm 1,1$

Таблица 2. Изменение основных показателей клинического состояния больных ИБС с ХСН II-III ФК на фоне терапии небивололом (M±m)

Показатель	1 группа (n=38)			2 группа (n=36)		
	исходно	4 мес.	Δ%	исходно	4 мес.	Δ%
ФК ХСН (по NYHA)	$2,5 \pm 0,1$	$1,7 \pm 0,1$	-37,9*	$2,61 \pm 0,11$	$2,1 \pm 0,2$	-21,2*
Средний балл (по MLHFQ)	$54,6 \pm 6,3$	$27,8 \pm 5,6$	-38,1*	$57,3 \pm 7,0$	$40,7 \pm 8,1$	-29,0
Проба с 6-минутной ходьбой (м)	324 ± 35	469 ± 42	44,8*	347 ± 42	458 ± 47	32,3*

Примечание: * $p < 0,05$ – достоверность изменений относительно исходных данных, Δ% – изменение показателя относительно исходного уровня.

Таблица 3. Сравнительные изменения показателей гемодинамики и ремоделирования миокарда левого желудочка через 4 месяца лечения больных ИБС с ХСН II–III ФК (M±m)

Показатель	1 группа (n=26) Небиволол + каптоприл			2 группа (n=36) Каптоприл		
	исходно	через 4 месяца	% Δ M	исходно	через 4 месяца	% Δ M
ЧСС	87,0±2,0	67,9±1,8	-22,0**	89,0±3,0	84,4±2,1	-5,2
САД	129,0±3,0	116,1±2,7	-10,0*	135,8±3,4	123,1±3,2	-9,4*
ДАД	83,0±2,0	74,9±1,9	-9,7*	83,0±1,9	75,4±1,6	-9,2*
ИКДО	131,0±8,3	109,1±6,6	-16,7*	142,2±8,0	108,8±10,2	-12,4
ИКСО	81,2±5,6	59,0±3,3	-27,6*	81,0±5,5	66,1±7,5	-19,4*
ФВ	36,3±4,8	43,6±4,1	+20,1*	35,1±1,1	40,8±1,9	+16,2*
ИММ	110,1±13,9	103,1±10,8	-6,4	128,9±8,7	115,7±6,0	-9,2
ИОТ	0,35±0,09	0,39±0,08	+12,3*	0,33±0,09	0,35±0,07	+5,9
МС (диастола)	224,2±14,6	179,2±12,5	-20,1**	247,95±12,6	203,1±11,3	-18,1*
МС (систола)	115,7±8,7	88,6±7,7	-23,4**	120,5±6,0	91,8±5,7	-23,8**
ИАС	1,81±0,08	1,55±0,08	-14,1*	1,84±0,08	1,69±0,08	-8,3

Примечания: различия достоверны внутри групп наблюдения от исходного уровня при $p < 0,05$ – *; $p < 0,01$ – **.

Как видно из таблицы 3, в 1-й группе отмечалось достоверное уменьшение индексов КСО и КДО, существенный и достоверный прирост ФВ, превосходившие однонаправленные изменения во 2-й группе.

Средние значения показателя ИОТ, отражающие нагрузку на диастолические механизмы компенсации, достоверно увеличились только в 1-й группе.

Абсолютные средние значения показателей МС в систолу и диастолу к окончанию периода наблюдения в обеих группах не достигли уровня нормальных значений, но существенно и достоверно уменьшились, отражая снижение нагрузки на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о способности небиволола замедлять и/или блокировать процессы дезадаптивного ремоделирования миокарда ЛЖ как за счет уменьшения перегрузки сердца объемом и давлением, так и путем «миокардиальной» разгрузки в результате подавления гиперактивации симпатико-адреналовой системы (САС).

ХСН при ИБС, формируясь вследствие ишемической кардиомиопатии и/или рубцовых полей, характеризуется обширной диссинергией ЛЖ, а именно, снижением локальной сократимости в 2-х и большем количестве сегментов. Как интегральный показатель локальной

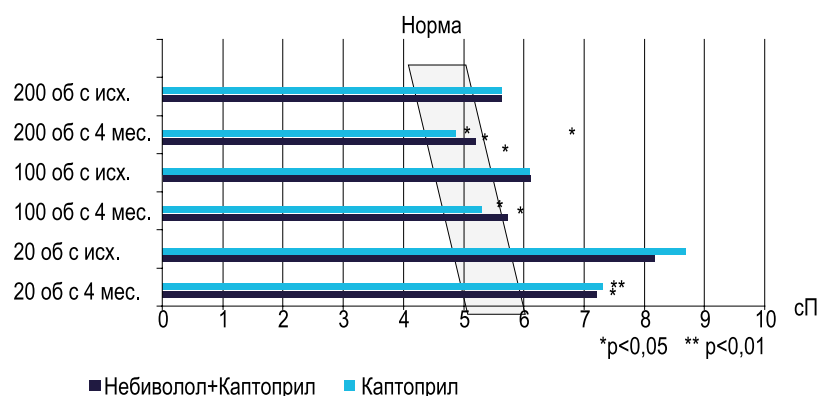


Рисунок 1. Изменение показателей вязкости крови у больных ИБС с ХСН II–III ФК на фоне лечения

сократимости оценивался ИАС, который в 1-й группе достоверно и значительно уменьшился на 14,1% к концу наблюдения за счет сокращения зон гипокинезии.

Основываясь на полученных данных, можно отметить, что лечение небивололом больных ИБС с ХСН в составе комплексной терапии сопровождается отчетливым улучшением показателей центральной гемодинамики и приводит к замедлению процессов структурно-геометрической перестройки миокарда ЛЖ.

При анализе результатов реологических исследований в обеих группах больных отмечено снижение исходно повышенных показателей вязкости крови при различных скоростях сдвига (рис. 1).

У больных обеих групп вязкость крови снизилась при всех скоростях сдвига на 10–12%, что сопровождалось

достоверным уменьшением индекса агрегации эритроцитов на 4,5%. Следует отметить, что вязкость крови при больших и средних скоростях сдвига, соответствующих реологической ситуации кровотока в крупных и средних артериях, нормализовалась, в то время как при скорости сдвига 20 об.с. существенно улучшилась, не достигнув нормальных значений. Выявленные изменения реологических свойств крови в группах наблюдения, на наш взгляд, связаны с улучшением показателей центральной гемодинамики (гидродинамический фактор) и уменьшением агрегации эритроцитов (клеточный фактор).

Показатели спонтанной и АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов были исходно повышены. Через 4 месяца лечения отмечалось достоверное снижение показателей,

более выраженное в группе небиволола с каптоприлом – на 9–10%, чем в контрольной группе. Полученные результаты, по всей видимости, объясняются способностью а-небиволола модулировать образование NO. Известно, что NO предотвращает адгезию, агрегацию тромбоцитов, влияет на структуру сосуда, защищая сосудистую стенку [16, 17, 20].

Большинство пациентов (77%) имели исходно нарушенный липидный спектр крови. При применении сочетания небиволола с каптоприлом отмечено достоверное, более значимое, чем во 2-й группе, снижение общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и липопротеидов очень низкой плотности, составившее 17%, 24%, 24% и 36%, соответствен-

но. Уровень липопротеидов высокой плотности практически не менялся. Индекс атерогенности, по сравнению с контрольной группой, имел более выраженную тенденцию к снижению, однако эти изменения были недостоверны ($p > 0,05$). Выявленное, уникальные для БАБ, антиатерогенное действие можно объяснить высвобождением NO, что оказывает антиоксидантное действие, замедляет пролиферацию и миграцию гладкомышечных клеток сосудистой стенки [16, 17, 20].

Выводы

1. Включение небиволола – суперселективного β -адреноблокатора, обладающего вазодилатирующим действием, в состав комплексной терапии больных ИБС с ХСН II–III ФК повышает эффективность лечения,

улучшая их клиническое состояние и качество жизни, уменьшает количество и продолжительность эпизодов ББИМ.

2. Применение небиволола в составе комплексной терапии больных ИБС с ХСН II–III ФК существенно улучшает параметры центральной гемодинамики, в первую очередь – за счет уменьшения КСО и КДО и увеличения ФВ, замедляет процессы дезадаптивного ремоделирования сердца и сосудов, предотвращая прогрессирование заболевания.

3. Небиволол улучшает исходно нарушенные показатели тромбоцитарного гемостаза, реологии крови и липидного спектра.

4. Небиволол снижает потребность в сублингвальном нитроглицерине. ■

Список литературы

- Gillum R.F. Epidemiology of heart failure in the United States // *Am. Heart. J.* – 1993. – 126. – P. 1042–1047.
- Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Диагностика и лечение хронической сердечной недостаточности. – М.: «Пренсид-Альянс», 2002. – 298 с.
- Bourassa M.G., Gurne O., Bangdiwala S.I. et al. Natural History and patterns of current practice in heart failure. The Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Investigators // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1993. – 22 (Suppl A). – P. 14A–19A.
- Беленков Ю.Н., Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т. Медикаментозные пути улучшения прогноза больных хронической сердечной недостаточностью. – М.: Инсайт, 1997. – 80 с.
- Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure. ACC/AHA Task Force Report // *Circulation.* – 1993. – 88. – P. 107–115.
- Международное руководство по сердечной недостаточности / под ред. С.Дж. Болла, Р.В.Ф. Кемпбелла, Г.С. Френсиса. – М.: Медиа сфера, 1998. – 96 с.
- Мареев В.Ю., Беленков Ю.Н. Перспективы в лечении хронической сердечной недостаточности // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – №3. – С. 109–114.
- Packer M. Beta-adrenergic blockade in chronic heart failure: principles, progress, and practice // *Prog. Cardiovasc. Dis.* – 1998. – 41. – P. 39–52.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study-II (CIBIS-II): a randomised trial // *Lancet.* – 1999. – 353. – P. 9–13.
- MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF) // *Lancet.* – 1999. – 353. – P. 2001–7.
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure // *N. Eng. J. Med.* – 1996. – 334. – P. 1349–1355.
- Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischemic heart disease. Australia – New Zealand Heart Failure Research Collaborative Group // *Lancet.* – 1997. – V. 349. – N.9049. – P. 375–380.
- Domanski M.J., BEST Investigators. Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2000. – 35. – P. 202–3A.
- Xamoterol in Severe Heart Failure Study Group. Xamoterol in severe heart failure // *Lancet.* – 1990. – 336. – P. 1–6.
- Haynes W.G., Ferro C.E., Webb D.J. Physiologic role of endothelin in maintenance of vascular tone in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 1995; 26: Suppl 3: 183–185.
- Карпов Ю.А. Роль нейрогуморальных систем в развитии и прогрессировании хронической сердечной недостаточности: эндотелиальные факторы // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – №1. – С. 22–24.
- Ивашкин В.Т., Драпкина О.М. Клиническое значение оксида азота и белков теплового шока. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. – 88 с.
- Cooke J.P. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc. Med.* – 2000; 5: 49–53.
- Janssen P.A.J.: Nebivolol – a new form of cardiovascular therapy? *Drug Investigation* 3 (Suppl. I): 1–2, 1991.
- Janssens W. et al. Pharmacology of Nebivolol: a review of existing data up to August 1994. JRF Preclinical Research Report on R67555. December 1994.
- Satoh K., Takeda S., Kaneta S., Inagami T., Ichigara K. Effects of nebivolol on ischemia-induced metabolic changes in dog hearts // *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.* – 2003 Apr 1. – №23 (4). – P. 615–21.
- Shibata M., Flather M., Bohm M., Borbola J., Cohen-Solal A., Dumitrascu D. et al. Study of the Effects of Nebivolol Intervention on Outcomes and Rehospitalisation in Seniors with Heart Failure (SENIORS). Rationale and design // *Int. J. Cardiol.* – 2002. – 86. – P. 77.

Впервые опубликовано в «Российском кардиологическом журнале», №4 (48), 2004 г., стр. 45–48.

К вопросу доклинической диагностики офтальмологических проявлений при ревматоидном артрите



Е.Ю. Пономарева¹ – аспирант, Л.Ф. Руднева¹ – д.м.н., профессор, Н.А. Коновалова¹ – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой, М.Н. Пономарева¹ – д.м.н., профессор, И.М. Патрикеева² – заведующая отделением, С.В. Сахарова^{1,3} – к.м.н., ассистент, О.А. Андриевских¹ – врач-интерн

¹ ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России, г. Тюмень

² ГБУЗ ТО ОКБ №1, г. Тюмень

³ 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, аутофлюоресценция 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 потери 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 помощью 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 скотом 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 переднезадней оси глаза, состояние стекловидного тела осуществлялось на ультразвуковом аппарате Ocuscan R×P 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 -0,75 Д = 1,0), повышение ВГД – 25/26 мм рт.ст., поле зрения в норме. При биомикроскопии переднего отрезка глаза и стекловидного тела выявлены изменения

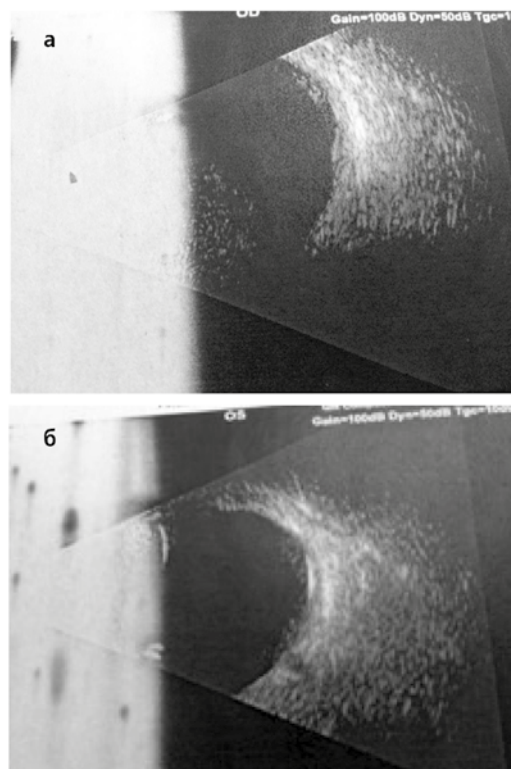


Рисунок 1. Ультрасонограммы глазного яблока: а) OD; б) OS пациентки Д., 51 год

(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, 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 парамакулярной области – ишемический «клинически незначимый» отек макулярной области (рис. 3).

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. ■

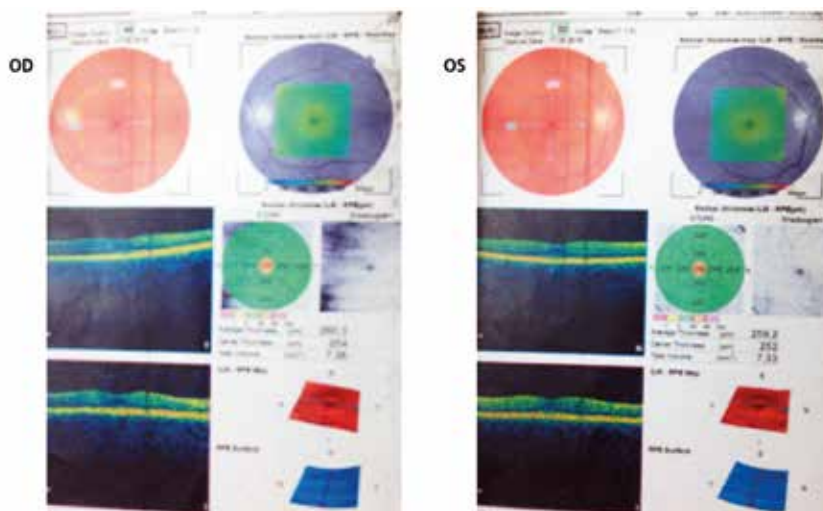


Рисунок 2. ОСТ макулярной области (протокол GCC) пациентки Д., 51 год

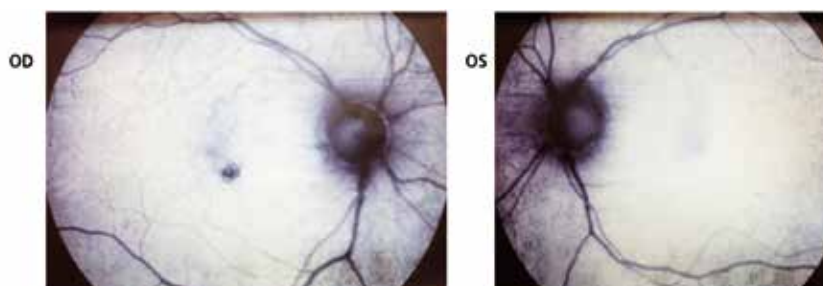


Рисунок 3. ОСТ данные аутофлюоресценции пациентки Д., 51 год

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>.
6. Федеральные клинические рекомендации. Лабораторная диагностика ревматических заболеваний [Электронный ресурс]. – 2015. URL: <https://www.fedlab.ru>.
7. Федеральные клинические рекомендации. Подагра [Электронный ресурс]. – 2015. URL: <https://rheumatolog.ru>.
8. Fonollosa A., Adan A. Uveitis: a multidisciplinary approach // Arch. Soc. Esp. Oftalmol. – 2011. – №86 (12). – P. 393–394.
9. Koike R., Yamada M., Matsunaga T., Yoshida S., Tsukagoshi H. Polyarteritis nodosa (PN) complicated with unilateral exophthalmos // Intern. Med. – 1993. – №32 (3). – P. 232–6.
10. Zlatanovic G., Veselinovic D., Cekic S., Zivkovic M., Dordevic-Jocic J., Zlatanovic M. Ocular manifestation of rheumatoid arthritis-different forms and frequency // Bosn. J. Basic. Med. Sci. – 2010. – №10 (4). – P. 323–327.

DOI: 10.18087/cardio.2380

Безопасность и эффективность длительного применения различных форм АСК у больных со стабильной ИБС и высоким риском развития гастропатий по данным одномоментного поперечного исследования



А.А. Некрасов¹, Е.С. Тимошенко², И.С. Петелина², Е.В. Карпухина¹

¹ ФГБОУ ВО «НижГМА» МЗ РФ, г. Нижний Новгород

² ГБУЗ НО «ГКБ №5», г. Нижний Новгород

Цель. Изучить показатели эффективности, безопасности и приверженности к лечению при применении различных препаратов АСК (Аспирин-Кардио, Кардиомагнил, Тромбо-Асс) при стабильной ИБС. **Материалы и методы.** Проведено одномоментное открытое исследование, в ходе которого были сопоставлены три группы по 200 больных, имевших стабильную ИБС и повышенный риск желудочно-кишечных расстройств, которые длительно получали антиагрегантную монотерапию одним из препаратов АСК (1-я группа – Аспирин-Кардио, 2-я – Тромбо-Асс, 3-я – Кардиомагнил). Эффективность, безопасность и приверженность к лечению оценивали с помощью стандартных тестов и аналоговых шкал; для оценки симптомов диспепсии была дополнительно разработана специальная анкета. **Результаты.** На фоне Аспирин-Кардио были ниже средний балл выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования (в 1,4–1,6 раза, $p=0,001$), нуждаемость в назначении ингибиторов протонной помпы ($p=0,002$) и в эндоскопии в период приема АСК ($p=0,001$), а также доля неприверженных к терапии лиц по тесту Мориски ($p=0,0001$). По данным ROC-анализа, средний балл по анкете желудочно-кишечных симптомов ≥ 3 предсказывал факт неприверженности или недостаточной приверженности к терапии с диагностической чувствительностью 58,9% и специфичностью 56,3% ($p=0,002$), что делает это значение пороговым в плане постановки вопроса о модификации лечения. **Выводы.** Аспирин-Кардио характеризуется большей безопасностью в плане влияния на желудочно-кишечную симптоматику, лучшими показателями приверженности к лечению на фоне длительной профилактической терапии. Предложенная анкета оценки желудочно-кишечных симптомов может быть использована для уточнения показаний к модификации тактики лечения пациента.

Ключевые слова: препараты ацетилсалициловой кислоты, безопасность, комплаентность, желудочно-кишечные расстройства.

A.A. Nekrasov¹, E.S. Timoshchenko², I.S. Petelina², E.V. Karpukhina¹

¹ Nizhny Novgorod State Medical Academy, Nizhny Novgorod

² Municipal Clinical Hospital #5, Nizhny Novgorod

Safety and efficacy of long-term treatment with different ASA forms in patients with stable IHD and a high risk for development of gastropathy by data from a cross-sectional study

Aim. To study indexes of efficacy, safety and compliance for different ASA forms (Aspirin-Cardio, Cardiomagnyl, Thrombo ASS) used in stable IHD. **Materials and methods.** An open, cross-sectional study compared three groups of patients consisting of 200 patients each who had stable IHD and a high risk of gastrointestinal disorders and who received a long-term antiaggregant monotherapy with one of ASA drugs (group 1, Aspirin Cardio; group 2, Thrombo ASS; group 3, Cardiomagnyl). Efficacy, safety and compliance with the treatment were evaluated using standard tests and analogue scales; dyspepsia symptoms were evaluated using a special, additionally developed questionnaire. **Results.** The Aspirin-Cardio treatment reduced the mean score of GI symptom severity from the questionnaire (1,4–1,6 times, $p=0,001$), requirement for proton pump inhibitors ($p=0,002$) and endoscopy during the ASA treatment ($p=0,001$), and proportion of non-compliant patients according to the Morisky test ($p=0,0001$). The ROC analysis showed that the mean score of GI symptom questionnaire ≥ 3 predicted non-compliance or insuf-

ficient compliance with a diagnostic sensitivity of 58,9% and specificity of 56,3% ($p=0,002$), which makes this value a threshold for considering a modification of the treatment. **Conclusion.** Aspirin-Cardio is characterized by better safety in respect of GI symptoms and better compliance with the treatment during long-term prophylactic therapy. The proposed questionnaire for evaluation of GI symptoms can be used for specifying indications and modifying the treatment tactics.

Keywords: *acetylsalicylic acid preparations, safety, compliance, gastrointestinal disorders.*

Атеротромбоз является одной из главных причин инвалидизации и преждевременной смертности, его развитие наиболее актуально у пациентов с уже имеющимся ССЗ [1–3]. В основе профилактики повторных коронарных событий лежит антитромбоцитарная терапия, направленная на предотвращение образования тромба в артериях.¹

Наиболее полно изучено и доказано положительное действие ацетилсалициловой кислоты (АСК), эффективность которой в снижении риска ишемических событий доказана в многочисленных рандомизированных клинических испытаниях и крупных мета-анализах [4].

В исследовании ISIS-2 впервые была убедительно продемонстрирована способность аспирина снижать риск повторного ИМ и СС смерти на 45 и 23% соответственно у пациентов, перенесших ОКС [5].

У стабильных пациентов с ИБС и стенокардией назначение АСК также приводит к значительному снижению риска осложнений ССЗ, что было продемонстрировано в таких исследованиях, как American Physicians Health Study и SAPAT (Swedish Angina Pectoris Trial) [6–8].

АСК является незаменимым компонентом двойной антиагрегантной терапии в сочетании с блокаторами P2Y₁₂ (клопидогрелом, прасургрелом, тикагрелором) у пациентов после ОКС вне зависимости от стратегии ведения пациентов [9–11].

Однако вторичная профилактика осуществляется длительно, в идеале – в течение десятков лет. И это одно из главных отличий реальной практики от клинических исследований, где срок наблюдения всегда существенно ограничен. В то же время длительный период приема лекарств диктует необходимость повышения безопасности их

применения и не должен оказывать выраженного негативного влияния на качество жизни, так как это приведет к неизбежной отмене препарата.

Известно, что при использовании АСК развивается ряд побочных эффектов со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Развитие их связано как с местнораздражающим действием АСК, так и с необратимым ингибированием фермента циклооксигеназы – ЦОГ-1 (PGH-синтетаза), участвующим в биосинтезе простагландинов и других эйкозаноидов, снижение уровня которых нарушает цитопротективные свойства слизистой оболочки ЖКТ, что характерно и для большей части других НПВП [12–14]. Основными проблемами являются диспепсические нарушения. К НПВП-ассоциированной диспепсии относят все неприятные симптомы, возникающие со стороны верхних отделов ЖКТ, кроме изжоги и рефлюкса, и эрозивно-язвенные поражения: гастро-, дуодено- и энтеропатии, ассоциированные с приемом НПВП [15, 16]. Причем, несмотря на то что эрозивные поражения ЖКТ выглядят более значимо, для того чтобы отказаться от приема АСК и значительно увеличить свой риск осложнений ССЗ, пациенту вполне достаточно диспепсии. Она не угрожает жизни больных, но существенно влияет на ее качество и является основным субъективным критерием переносимости НПВП [17, 18]. Таким образом субъективно неприятные, но неопасные симптомы могут косвенно, через отказ от приема АСК, негативно влиять на прогноз жизни, особенно если учесть, что диспепсия – наиболее частое осложнение, связанное с приемом любых НПВП, которое возникает или усиливается у 20–30% больных, регулярно принимающих НПВП, в т.ч. АСК [16].

Согласно результатам крупного российского наблюдательно-исследования наиболее частой (47,1%) причиной отказа пациентов, перенесших ОКС, от терапии АСК были опасение или развитие проявлений гастропатии [19]. В Европе ситуация немногим лучше: по данным популяционного исследования Nova Scotia Health Service Survey, лишь 55% больных, перенесших ИМ, принимают АСК [20].

Представляется естественным, что мотивация к постоянному приему АСК будет еще ниже у стабильных больных, особенно без предшествующего ИМ. Изучение особенностей применения АСК в этой группе представляется актуальным.

Есть вопросы и в оценке риска возможных осложнений, прежде всего со стороны ЖКТ, у пациентов, длительно принимающих АСК. Безусловно, риск развития гастропатии выше у лиц с ФР НПВП-гастропатии, к которым традиционно относят наличие в анамнезе язвенной болезни, возраст старше 65 лет, сопутствующий прием кортикостероидов [21]. С другой стороны, ФР неравноценны: одни ассоциируются с умеренной, другие – с высокой (язвенный анамнез, наличие в анамнезе желудочно-кишечных (ЖК) кровотечений) вероятностью развития осложнений. Понятно, что именно последние будут иметь наибольшее значение при планировании стратегии применения АСК. Но в соответствии с современными клиническими рекомендациями ежедневный прием малых доз АСК сам по себе уже предполагает высокий риск развития ЖК осложнений [16]. Риск осложнений может быть существенно снижен при использовании ингибиторов протонной помпы (ИПП). Однако их следует использовать лишь при наличии четких показаний, поскольку они имеют собственные «класс-специфические»

¹ Здесь и далее по тексту выделено АО «БАЙЕР»

побочные эффекты [22]. Для дополнительной безопасности созданы разные формы АСК, имеющие защитную, растворимую в кишечнике оболочку, а также комбинации АСК с невсасывающимся антацидом – гидроксидом магния.

Выделение из когорты пациентов со стабильной стенокардией лиц с наибольшим риском развития побочных эффектов и изучение тактики применения АСК с определением наиболее благоприятной для этих больных лекарственной формы были главными задачами проведенного исследования.

Целью работы явилось изучение показателей эффективности, безопасности и приверженности к лечению при применении различных препаратов АСК (Аспирин-Кардио, Кардиомагнил, Тромбо-Асс) у больных со стабильной ИБС.

Материалы и методы

Дизайн работы предполагал проведение открытого сравнительного исследования, которое включало поперечную и проспективную фазы. В данной части работы представлены результаты одномоментного поперечного исследования, посвященного оценке эффективности, безопасности и приверженности к лечению больных стабильной ИБС в условиях длительного приема различных лекарственных форм АСК.

В исследовании участвовали 3 группы пациентов по 200 больных в каждой: в группе 1 все больные получали Аспирин-Кардио, в группе 2 – Тромбо-Асс и в группе 3 – Кардиомагнил в стандартных дозировках. Все больные находились на амбулаторном лечении и имели подтвержденный диагноз ИБС, стабильной стенокардии II–III ФК и/или перенесенный не менее чем 12 месяцев назад ИМ в анамнезе. Все они постоянно получали антиагрегантную монотерапию по стандартной схеме одним из перечисленных препаратов АСК. Все пациенты имели повышенный риск развития ЖК расстройств в силу выявления хотя бы 1 из следующих критериев: наличия в анамнезе язвенной болезни желудка или

12-перстной кишки (ЯБ), гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), хронического гастрита (ХГ), ЖК кровотечения любого генеза, диспепсических явлений при несистемном применении НПВС, ревматоидного артрита с приемом НПВС, глюкокортикостероидов или метотрексата; возраст старше 75 лет, курение, сопутствующий СД, повышение ИМТ. Критериями исключения из исследования были повышенная чувствительность к АСК; ИМ в анамнезе менее чем за 12 месяцев до начала исследования; острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 3 месяца до начала исследования; онкологические и лимфопролиферативные заболевания, тяжелые декомпенсированные соматические болезни; беременность; лактация; наркотическая или алкогольная зависимость; участие в другом клиническом исследовании; нежелание или невозможность применения пациентами обоих полов методов контрацепции.

Оценка эффективности исследуемого препарата в ходе одномоментного поперечного исследования проводилась по показателям удовлетворенности общим состоянием здоровья и проводимым лечением, а также по критериям комплаентности и приверженности к терапии на фоне длительного профилактического приема АСК. Для определения комплаентности и удовлетворенности лечением была использована 10-балльная визуальная аналоговая шкала (ВАШ 1), при помощи которой пациенты указывали, насколько строго они соблюдают режим приема препарата (0 баллов – не руководствовался предписаниями лечащего врача; 10 баллов – полностью соблюдал все предписания и рекомендации лечащего врача). Аналогичным образом пациенту предлагалось оценить общее состояние своего здоровья (ВАШ 2). Для оценки приверженности пациентов к терапии был использован стандартный вариант теста Мориски.

Безопасность терапии оценивали по ЖК проявлениям, включая частоту ЖК осложнений и оценку

выраженности ЖК симптомов. При этом для оценки симптомов диспепсии была разработана специальная анкета. Она была построена на основании описания пациентом тяжести ЖК симптомов по аналоговой шкале от 0 до 3 баллов (боль, дискомфорт в эпигастральной области, вздутие живота, отрыжка, расстройство стула, изжога, тошнота, рвота, другие ЖК проявления). Анкета заполнялась следующим образом: 0 баллов – симптома нет; 1 балл – симптом слабый; 2 балла – симптом средней силы; 3 балла – симптом выражен. Рассчитывался средний суммарный балл как по отдельным симптомам, так и в целом по всем симптомам диспепсии. Дополнительными критериями безопасности терапии были шкалы риска кровотечений CRUSADE и HAS-BLED, которые оценивались у части пациентов (CRUSADE – у 291 больного – 84, 92 и 115 пациентов в группах 1, 2 и 3 наблюдения соответственно), HAS-BLED – у 332 больных (115, 104 и 113 человек в группах 1, 2 и 3 соответственно).

При сравнении выборок использовали статистический метод Крускала-Уоллиса для количественных показателей и критерий χ^2 для качественных параметров. Для определения порогового суммарного балла выраженности ЖК симптомов, связанного с риском неэффективности и неприверженности к терапии, использовали ROC-анализ; при этом «точка отсечения» должна была характеризоваться приемлемой диагностической специфичностью, чувствительностью, площадью под кривой и статистической значимостью. При проведении корреляционного анализа использовали метод Спирмена. Для описания выборок применяли среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Согласно представленным в таблице 1 данным, пациенты, получавшие различные лекарственные формы АСК, были сопоставимы по возрасту, полу и антропометриче-

Таблица 1. Клиническая характеристика 3 основных групп наблюдения

Признак	Группа 1 (Аспирин-Кардио) n=200	Группа 2 (Тромбо-Асс) n=200	Группа 3 (Кардиомагнил) n=200	p
Возраст, лет	63,5±9,75	64,1±8,77	62,7±9,61	0,33
Пол (абс., %)				
мужской	96 (48,0%)	94 (47,0%)	98 (49,0%)	0,92
женский	104 (52,0%)	106 (53,0%)	102 (54,0%)	
ИМТ, кг/м ²	27,8±3,56	27,9±3,08	28,0±3,33	0,64
ФК стенокардии	2,4±0,48	2,4±0,49	2,3±0,47	0,65
ФК недостаточности кровообращения	1,4±0,57	1,5±0,58	1,4±0,56	0,59
Прием АСК (лет)	2,3±1,93	2,5±2,86	2,2±1,84	0,50
CRUSADE (балл)	31,2±8,40	33,9±10,33	32,4±10,16	0,30
HAS-BLED (балл)	1,9±0,45	2,0±0,52	1,8±0,58	0,28
Мед. анамнез (абс., %)				
• Сердечно-сосудистые события в анамнезе	96 (48,0%)	78 (39,0%)	102 (51,0%)	0,043
• Инсульт	2 (1,0%)	6 (3,0%)	8 (4,0%)	0,16
• ИМ	92 (46,0%)	64 (32,0%)	85 (42,5%)	0,012
• АГ	190 (95,0%)	187 (93,5%)	199 (99,5%)	0,006
• СД 2 типа	22 (11,0%)	28 (14,0%)	23 (11,5%)	0,62
Болезни ЖКТ (абс., %)				
• ЯБ	23 (11,5%)	25 (12,5%)	27 (13,5%)	0,83
• ГЭРБ	8 (4,0%)	16 (8,0%)	12 (6,0%)	0,24
• Дуоденит	4 (2,0%)	27 (13,5%)	20 (10,0%)	0,001
• Гастрит	116 (58,0%)	127 (63,5%)	122 (61,0%)	0,52
Гематокрит, %	40,2±5,10	38,8±3,31	38,6±2,79	0,057
Тромбоциты, 10 ⁹ /л	231,3±36,05	229,3±36,26	235,7±28,82	0,070
Креатинин, мкмоль/л	91,1±15,05	89,2±15,58	93,1±17,87	0,13
Болезни ЖКТ в период приема АСК (абс., %)	22 (11,0%)	57 (28,5%)	26 (13,0%)	0,001
Эндоскопия (абс., %)	44 (22,0%)	60 (30,0%)	74 (37,0%)	0,005
• во время пр. АСК	3 (1,5%)	20 (10,0%)	5 (2,5%)	0,001
Прием ИПП (абс., %)	89 (44,5%)	124 (62,0%)	100 (50,0%)	0,002

ским данным, включая ИМТ. Между ними не было выявлено статистически значимых межгрупповых различий по длительности предшествующей антитромбоцитарной терапии препаратами АСК, продолжительность которой в среднем составила 2,2–2,5 года, при значительных индивидуальных колебаниях (от 6 месяцев до 26 лет). Лица, получавшие разные препараты АСК, не имели существенных отличий по ФК стенокардии и недостаточности кровообращения (ФК стенокардии и ФК недостаточности кровообращения; $p > 0,05$), что подтверждает определенное сходство течения основных заболеваний – стабильной формы ИБС и ХСН. На

момент включения в исследование пациенты всех групп имели сопоставимые риски осложнений по индексу «крупных» кровотечений CRUSADE и по шкале HAS-BLED; оценка их средних групповых и индивидуальных значений говорила об умеренном риске кровотечений у большинства больных. Группы наблюдения не различались и по основным лабораторным данным, включая прогностически важные для определения риска осложнений уровни креатинина, гематокрита и содержания тромбоцитов (табл. 1). Сопоставимость групп наблюдения по тяжести стенокардии и ХСН, срокам профилактической терапии, общеклиническим показате-

лям и исходному риску кровотечений была важной предпосылкой для последующего сравнения эффективности и безопасности различных препаратов АСК у лиц со стабильным течением ИБС.

При оценке данных медицинского анамнеза учитывались все кардиоваскулярные заболевания и их осложнения, имевшие место в течение жизни больного (а не только ограниченные сроками приема определенной лекарственной формы АСК). Согласно полученным результатам среди пациентов, принимавших Аспирин-Кардио и Кардиомагнил, было больше лиц с артериальной гипертензией ($p = 0,006$) и острыми сердечно-со-

Таблица 2. Показатели приверженности к терапии, выраженности ЖК симптомов и удовлетворенности лечением в 3 основных группах наблюдения

Признак	Группа 1 (Аспирин-Кардио) n=200	Группа 2 (Тромбо-Асс) n=200	Группа 3 (Кардиомагнил) n=200	p
Сумм. балл ЖКТ	1,8±1,47	2,8±1,54	2,5±1,52	0,0001
Боль в животе, %	89 (44,5%)	144 (70,0%)	123 (61,5%)	0,0001
Боль в животе, балл	0,48±0,567	0,87±0,768	0,68±0,627	0,001
Чувство тяж., %	34 (17,0%)	72 (36%)	69 (34,5%)	0,001
Чувство тяж., балл	0,14±0,347	0,53±0,825	0,46±0,728	0,001
Вздутие, %	48 (24,0%)	73 (36,5%)	60 (30,0%)	0,024
Вздутие, балл	0,23±0,422	0,38±0,525	0,34±0,532	0,018
Изжога, %	87 (43,5%)	113 (56,5%)	126 (63,0%)	0,001
Изжога, балл	0,80±0,852	0,83±0,828	0,88±0,803	0,46
Отрыжка, %	15 (7,5%)	17 (8,5%)	28 (14,0%)	0,066
Отрыжка, балл	0,08±0,264	0,09±0,304	0,16±0,402	0,067
Тест Мориски, балл	3,5±0,87	3,1±1,29	3,2±1,26	0,002
% по рез. Мориски				
1-2 – неприверж.	27 (13,5%)	58 (29,0%)	55 (27,5%)	0,0001
3 – недост. прив.	17 (8,5%)	10 (5,0%)	5 (2,5%)	0,027
4 – приверж.	156 (78,0%)	132 (66,0%)	140 (70,0%)	0,026
ВАШ 1 (удовл. леч.)	70,3±10,29	67,6±10,58	69,7±11,13	0,014
ВАШ 2 (здоровье)	70,7±11,47	65,4±11,74	68,7±11,09	0,001

судистыми событиями (p=0,043), особенно с ИМ, перенесенным почти половиной больных 1-й группы наблюдения (p=0,010). Последнее указывало на высокую частоту постинфарктного кардиосклероза и не исключало негативного влияния на результаты лечения АСК.

Распространенность заболеваний ЖКТ была сходной во всех группах (кроме дуоденита, который чаще выявлялся на фоне приема Тромбо-Асса и Кардиомагнила; p=0,001). При этом доля лиц с кровотечениями и операциями на органах ЖКТ в анамнезе была небольшой (всего 5 больных, все во 2-й группе наблюдения). Среди иной значимой соматической патологии следует отметить болезни почек с ХПН 0-1 [2 (1,0%), 15 (7,5%) и 8 (4,0%), p=0,010 в группах 1, 2 и 3 соответственно] и гепатит В без проявлений печеночной недостаточности (по 2 пациента (1,0%) в каждой группе наблюдения; p=1,0).

Можно сделать заключение, что группы лиц, получавших профилактическую терапию разными препаратами АСК, при всем сход-

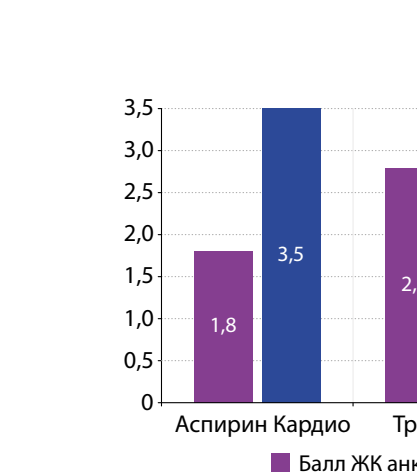


Рисунок 1. Суммарные баллы выраженности желудочно-кишечных симптомов по результатам анкетирования и показатели теста Мориски в 1, 2 и 3-й группах наблюдения

стве общих клинических данных, тяжести основного заболевания и сроков лечения, различались по некоторым важным аспектам медицинского анамнеза. Из них наиболее значимым представляется увеличение доли больных с постинфарктным кардиосклерозом в 1-й и 3-й группах, что могло негативно повлиять на исходы. Тем не менее уже предварительные данные срав-

нительного анализа на поперечном этапе исследования выявили противоположные тенденции: на фоне Аспирина-Кардио реже возникали ЖК осложнения (p=0,001), были меньше потребность в эндоскопии (p=0,001) и потребность в ИПШ (p=0,002). Перечисленные особенности косвенно подтверждали большую безопасность Аспирина-Кардио в плане риска развития за-

болеваний ЖКТ. В первую очередь обращает на себя внимание достоверная разница по показателю суммарной выраженности симптомов, связанных с нарушением функции ЖКТ, в пользу больных, находившихся на длительной терапии препаратом Аспирин-Кардио (средний балл выраженности симптомов по результатам анкетирования в 1,4–1,6 раза меньше, чем в группах сравнения; $p=0,001$). В 1-й группе были закономерно меньшими как выраженность отдельных жалоб со стороны ЖКТ, так и доля больных, которые эти жалобы предъявляли: в таблице 2 приведены данные по показателям интенсивности и частоты таких жалоб, как абдоминальная боль, дискомфорт, вздутие, отрыжка и изжога. Прочие симптомы со стороны ЖКТ оказались более редкими и во всех случаях характеризовались небольшой интенсивностью: например, легкая тошнота периодически беспокоила 2 (1%) пациентов в 1-й группе и 10 (5%) – во 2-й группе наблюдения, эпизоды диареи отмечали 6 (3%) и 2 (1%) больных соответственно. Тот факт, что в ходе поперечного исследования минимальная выраженность ЖК симптомов, а также их наименьшая распространенность выявлялась в 1-й группе, подтверждает относительно большую безопасность препарата Аспирин-Кардио при назначении длительной профилактической терапии АСК.

Как следует из таблицы 2, больные, принимавшие Аспирин-Кардио, также имели значимо лучшие показатели приверженности

к лечению по тесту Мориски и по шкале ВАШ для оценки удовлетворенности лечением ($p<0,05$ как для средних баллов, так и для долей пациентов с недостаточной приверженностью к терапии). При этом доля лиц, неприверженных к терапии по тесту Мориски, среди них была в 2 раза ниже, чем в обеих группах сравнения. С учетом результатов анкетирования и теста Мориски представляются закономерными и достоверно более высокие показатели индекса ВАШ 2 для общей оценки состояния здоровья в группе Аспирина-Кардио ($p=0,001$).

При анализе результатов представлялась очевидной взаимосвязь выраженности ЖК симптомов, с одной стороны, и показателей приверженности и удовлетворенности терапией – с другой (рис. 1). В частности, по данным корреляционного анализа, средний балл выраженности жалоб со стороны ЖКТ был обратно взаимосвязан с баллом приверженности к терапии по Мориски ($R=-0,20$; $p<0,0001$), с индексом удовлетворенности лечением ВАШ 1 ($R=-0,33$; $p<0,00001$) и с показателем общей оценки состояния здоровья по ВАШ 2 ($R=-0,44$; $p<0,000001$). Такая взаимосвязь создает предпосылки для более широкого использования анкеты по оценке симптомов ЖКТ в практике врача-кардиолога: высокий балл, по данным анкетирования, предполагает значительную вероятность низкой приверженности больного к терапии и его неудовлетворенность лечением. Соответственно, для повышения

эффективности профилактической терапии АСК может быть целесообразной смена препарата либо дополнительное назначение ИПП. При этом, по данным ROC-анализа, средний балл по анкете ЖК симптомов ≥ 3 предсказывал факт неприверженности и/или недостаточной приверженности к терапии по тесту Мориски с диагностической чувствительностью 58,9%, специфичностью 56,3%, при площади под кривой 0,602 и $p=0,002$. Таким образом, суммарный балл анкетирования ≥ 3 можно считать пороговым для принятия врачом решения по модификации тактики лечения пациента.

Можно сделать заключение, что все препараты АСК характеризуются близкой эффективностью по данным медицинского анамнеза и по результатам оценки общего состояния здоровья пациента. В то же время препарат Аспирин-Кардио отличается большей безопасностью с точки зрения влияния на ЖК симптоматику и риск развития патологии ЖКТ. Кроме того, он характеризуется лучшими показателями приверженности к лечению и комплаентности на фоне длительной профилактической терапии. Предложенная анкета оценки выраженности симптомов со стороны ЖКТ может быть использована для уточнения показаний к переводу пациента на прием препарата Аспирин-Кардио. Суммарный балл анкетирования ≥ 3 можно считать пороговым для принятия врачом решения по модификации тактики лечения пациента. ■

Список литературы

1. Шальнова С.А., Деев А.Д., Оганов Р.Г. Факторы, влияющие на смертность от сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2005; 4 (1): 4–9 [Sha'nova S.A., Deev A.D., Oganov R.G. Faktory, vliyayushhie na smertnost' ot serdechno-sosudisty'x zabolevanij v rossijskoj populyaczii. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. – 2005; 4 (1): 4–9].
2. Лепяхин В.К. Фармакология и лекарственная терапия. – М.: Эксмо, 2009. – 464 с. [Lepaxin V.K. Farmakologiya i lekarstvennaya terapiya. – М.: E'ksmo, 2009. – 464 s.].
3. Косарев В.В., Бабанов С.А., Вербовой А.Ф. Справочник клинического фармаколога. Ростов-на-Дону: Феникс, 2011. – 477 с. [Kosarev V.V., Babanov S.A., Verbovoj A.F. Spravochnik klinicheskogo farmakologa. Rostov-na-Donu: Feniks, 2011. – 477 s.].
4. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ. – 2002; 324 (7329): 71–86.
5. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17 187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. Lancet. – 1988; 2 (8607): 349–60.

6. Говорин А.В., Филев А.П. Ацетилсалициловая кислота в профилактике атеротромбоза. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2012; 8 (2): 237–41 [Govorin A.V., Filyov A.P. Acetilsali cizilovaya kislota v profilaktike aterotromboza. *Racziional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* – 2012; 8 (2): 237–41].
7. Ridker P.M., Manson J.E., Gaziano J.M., Buring J.E., Hennekens C.H. Low-dose aspirin therapy for chronic stable angina. A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* – 1991; 114 (10): 835–9.
8. Juul-Moller S., Edvardsson N., Jahnmatz B., Rosen A., Sorensen S., Omblus R. Double-blind trial of aspirin in primary prevention of myocardial infarction in patients with stable chronic angina pectoris. The Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (SAPAT) Group. *Lancet.* – 1992; 340 (8833): 1421–5.
9. Ежов М.В. Преимущества длительного применения клопидогрела у больных ишемической болезнью сердца. РМЖ. – 2009; 17 (18): 1140–3 [Ezhov M.V. Preimushhestva dlitel'nogo primeneniya klopidoгрeла u bol'ny'x ishемической боlеzньu serdca. *RMZh.* – 2009; 17 (18): 1140–3].
10. Roffi M., Patrono C., Collet J.-P., Mueller C., Valgimigli M., Andreotti F. 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 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320.
11. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *European Heart Journal.* – 2014; 35 (37): 2541–619. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu278.
12. Hawkey C.J., Langman M.J.S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut.* – 2003; 52 (4): 600–8.
13. Яковенко Э.П., Иванов В.А., Яковенко А.В., Агафонова Н.А., Овчинникова Н.И., Алдиярова М.А. и др. Пептические язвы, патогенетические подходы к терапии. *Фарматека.* – 2008; (13): 62–8 [Yakovenko E.P., Ivanov V.A., Yakovenko A.V., Agafonova N.A., Ovchinnikova N.I., Aldiyarova M.A. i dr. Pepticheskie yazvy, patogeneticheskie podxody k terapii. *Farmateka.* – 2008; (13): 62–8].
14. Takeuchi K. Pathogenesis of NSAID-induced gastric damage: importance of cyclooxygenase inhibition and gastric hypermotility. *World J. Gastroenterol.* – 2012; 18 (18): 2147–60. DOI: 10.3748/wjg.v18.i18.2147.
15. Feldman M, editor. *Sleisenger & Fortran's Gastrointestinal and Liver Disease: in 2 vol. 6th ed.* Philadelphia: Saunders. – 1998. – 2046 p.
16. Karateev A.E., Nasonov E.L., Yakhno N.N., Ivashkin V.T., Chichasova N.V., Alekseeva L.I. et al. Clinical guidelines «Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in clinical practice». *Modern Rheumatology Journal.* – 2015; (1): 4. DOI: 10.14412/1996-7012-2015-1-4-23.
17. Mallen S.R., Essex M.N., Zhang R. Gastrointestinal tolerability of NSAIDs in elderly patients: a pooled analysis of 21 randomized clinical trials with celecoxib and nonselective NSAIDs. *Curr Med Res Opin.* – 2011; 27 (7): 1359–66. DOI: 10.1185/03007995.2011.581274.
18. Lanan A. A review of the gastrointestinal safety data – a gastroenterologist's perspective. *Rheumatology (Oxford).* – 2010; 49 Suppl 2: ii3-10. DOI: 10.1093/rheumatology/keq058.
19. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования. *Кардиология.* – 2012; 52 (9): 22–8 [Baglikov A.N., Rafal'skij V.V. Znachenie priverzhennosti paczientov k lecheniyu pri dlitel' nom prieme acetilsaliczilovoj kisloty' u paczientov, perenesshix ostry'j koronarny'j sindrom: rezul'taty' issledovaniya. *Kardiologiya.* – 2012; 52 (9): 22–8].
20. Rojas-Fernandez C.H., Kephart G.C., Sketris I.S., Kass K. Underuse of acetylsalicylic acid in individuals with myocardial infarction, ischemic heart disease or stroke: data from the 1995 population-based Nova Scotia Health Survey. *Can. J. Cardiol.* – 1999; 15 (3): 291–6.
21. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Козырева В.А., Курочкина С.Д., Муротова С.А. Возможности снижения развития гастродуоденальных осложнений при длительном использовании препаратов ацетилсалициловой кислоты. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2010; 9 (4): 41–4 [Bulaxova E.Yu., Korennova O.Yu., Kozy'reva V.A., Kurochkina S.D., Murotova S.A. Vozmozhnosti snizheniya razvitiya gastroduodenal'ny'x oslozhnenij pri dlitel'nom ispol'zovanii preparatov acetilsaliczilovoj kisloty'. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* – 2010; 9 (4): 41–4].
22. Каратеев А.Е. Шесть ножей в спину ингибиторам протонной помпы. *Научно-практическая ревматология.* – 2013; 51 (3): 332–40 [Karateev A.E. Shest' nozhej v spinu ingibitoram protonnoj pompy'. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* – 2013; 51 (3): 332–40].

Впервые опубликовано в журнале «Кардиология», №57 (S3), 2017 г., стр. 24–31.



АСПИРИН КАРДИО®

СЕРДЕЧНЫЙ АСПИРИН



Для профилактики инфарктов и инсультов

Торговое название: Аспирин Кардио®. **Международное непатентованное название:** Ацетилсалициловая кислота. **Лекарственная форма:** Таблетки, покрытые кишечнорастворимой оболочкой, 100 мг или 300 мг. **Показания к применению:** Для снижения риска развития острого инфаркта миокарда при наличии сердечно-сосудистых факторов риска (например, сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст), для снижения риска заболеваемости и смертности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, для вторичной профилактики инсульта, для снижения риска развития транзиторной ишемической атаки, для снижения заболеваемости и смертности при стабильной и нестабильной стенокардии, для профилактики тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, артериовенозное шунтирование), для профилактики тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии при длительной иммобилизации (например, после большого хирургического вмешательства). **Способ применения и дозы:** Для приема внутрь. Таблетки Аспирина кардио следует принимать перед едой, запивая большим количеством жидкости. 100–300 мг/сутки. **Побочные эффекты:** диспепсия, абдоминальные боли и боли в желудочно-кишечной области, воспаление ЖКТ, язвы слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки, крайне редко приводящие к желудочно-кишечным кровотечениям и перфорациям; кожная сыпь, крапивница, отеки, кожный зуд, головокружения и звон в ушах. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к АСК и другим салицилатам, или к любому из вспомогательных веществ препарата, бронхиальная астма в анамнезе, индуцированная приемом салицилатов и НПВП, острые язвы ЖКТ, геморрагический диатез, тяжелая почечная недостаточность, тяжелая печеночная недостаточность, тяжелая сердечная недостаточность, сочетанное применение с метотрексатом в дозе 15 мг в неделю и более, последний триместр беременности, период лактации, детский возраст (до 18 лет). **Применять с осторожностью при следующих состояниях:** при гиперчувствительности к анальгетикам, противовоспалительным, противоревматическим средствам и при других видах аллергии, при наличии в анамнезе язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, при совместном применении с антикоагулянтами, при нарушении функции почек или кровообращения, при нарушении функции печени. Факторами риска являются наличие бронхиальной астмы в анамнезе, сенильной лихорадки, полипоза носа, хронических заболеваний дыхательной системы, а также аллергических реакций на другие вещества. **Форма выпуска и упаковка:** По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой. По 2 или 3 контурных упаковки вместе с инструкцией по применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку. **Условия отпуска из аптек:** Без рецепта. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия.

PK-ЛС- 5N°013404 от 17.02.2014. PK-ЛС- 5N°013405 от 17.02.2014.

Разрешение № KZ66VBV00000352 от 05.08.2014

Перед применением ознакомьтесь с инструкцией.

За информацией обращайтесь по адресу:

ТОО «Байер КАЗ»

ул. Тимирязева, 42, бизнес-центр «Экспо-Сити», пав. 15

050057 Алматы, Республика Казахстан, тел.: +7 727 258-80-40,

факс: +7 727 258 80 39, e-mail: kz.claims@bayer.com



Science For A Better Life

Ревматическая лихорадка: полувековой опыт изучения проблемы. Размышления ревматолога



Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.С. Белов
ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», г. Москва

Представлены основные вехи многолетнего изучения динамики течения острой ревматической лихорадки (ОРЛ) у российского контингента больных разных возрастных групп, результаты исследования клинических вариантов болезни, разработки и внедрения методов ее диагностики, лечения, программ реабилитации и профилактики. Освещен путь успехов и разочарований в борьбе с ОРЛ, путь, на котором за каждым ответом следовал новый вопрос.

Ключевые слова: острая ревматическая лихорадка, диагностика, лечение, профилактика.

N.N. Kuzmina, L.G. Medyntseva, B.S. Belov

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow

Rheumatic fever: semicentennial experience in studying the problem. Reflections of a rheumatologist

The paper presents the main milestones of a long-term study of the time course of acute rheumatic fever (ARF) in a Russian contingent of patients from different age groups, the results of studying of the clinical types of the disease, developing, and introducing methods for its diagnosis, treatment, rehabilitation and prevention programs. It highlights a path of successes and disappointments in the control of ARF, the way in which every answer is followed by a new question.

Keywords: acute rheumatic fever, diagnosis, treatment, prevention.

Все меняется, ничто не исчезает.

Публий Овидий Назон

История развития учения о болезни в своем поступательном движении шла от простого к сложному. Знания о причинах острой ревматической лихорадки (ОРЛ) формировались от механистической гуморальной теории истечения из мозга едкой жидкости, распространяющейся по всему организму («rheuma» – течение, поток), активным представителем которой был римский врач Гален, к представлению о ней как о заболевании простудном. Выдвигались гипотезы о нервном происхождении ОРЛ, обсуждались метаболические нарушения вследствие избыточного скопления в организме кислот, а также возможность энтерального происхождения болезни – вследствие всасывания токсичных ве-

ществ из кишечника. Значительно позже было высказано предположение о роли инфекции в возникновении ОРЛ. Действительно, ряд клинических особенностей, свойственных ОРЛ (связь с ангиной, острое начало болезни, протекающее с высокой температурой, нарушением общего состояния больного), очень сближал его с другими инфекционными заболеваниями. Предпринимались попытки выделения возможного возбудителя. Часть исследователей получали при этом отрицательный результат, другие находили самые разнообразные микробы: стрептококки, стафилококки, кишечную палочку и др. Длительно существовала вирусологическая и вирусно-стрептококковая теория развития болезни,

сторонниками которой были известные российские ученые Г.Д. Залесский и Н.Н. Воробьева.

Не менее сложным был путь клинического осмысления болезни. Еще Гиппократ, живший в 460–377 гг. до н.э., которого часто называют «отцом медицины», в своих трудах подробно описал картину острого ревматического мигрирующего поражения суставов и заметил факт преимущественного возникновения заболевания у лиц молодого возраста.

Длительное время ОРЛ рассматривалась как болезнь суставов, пока российский ученый Г.И. Сокольский и французский интернист Буйо независимо друг от друга (1835–1838) не установили связь ревматизма с поражением сердца, и



долго это заболевание заслуженно называлось «болезнью Сокольско-го-Буй», а крылатое выражение Э.Ш. Ласега: «Ревматизм лижет суставы, а кусает сердце» вплоть до наших дней отражает драматизм течения болезни и его социальную значимость.

В дальнейшем ОРЛ оставалась предметом глубокого изучения большой плеяды отечественных и зарубежных исследователей-интернистов: Л. Ашоффа, В.Т. Талаева, М.Л. Скворцова, А.А. Киселя, Х.Д. Jones, Н.Д. Стражеско, С.П. Боткина, О.Д. Соколовой-Пономаревой, А.И. Нестерова, J.M. Stollerman, E.D. Kaplan, В.А. Насоновой, А.В. Долгополовой, Н.Н. Кузьминой, D. Zabrlick и др.

В процессе продолжительных научных изысканий, практических наблюдений и исследований была доказана этиологическая принадлежность ОРЛ. В настоящее время ОРЛ является одной из немногих болезней ревматологического круга с четко установленным этиологическим агентом – β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА) – и, по мнению академика А.И. Нестерова, представляет собой «своеобразный клинический вариант стрептококковой инфекции» [1].

ОРЛ проявляет себя как постинфекционное осложнение А-стрептококкового тонзиллита (ангины) или фарингита в виде системного воспалительного заболевания соединительной ткани с преимущественной локализацией процесса в сердечно-сосудистой системе (кардит), суставах (мигрирующий полиартрит), мозге (хорея) и коже (кольцевидная эритема, ревматические узелки), развивающееся у предрасположенных лиц, главным образом молодого возраста (7–15 лет), в связи с аутоиммунным ответом организма на антигены стрептококка и перекрестной реактивностью со схожими аутоантигенами поражаемых тканей человека (феномен молекулярной мимикрии) [2].

Являясь, по мнению ведущих зарубежных исследователей XX в.,

уникальным сердечно-сосудистым заболеванием, ОРЛ таит в себе много сюрпризов и загадок, которые касаются ее эпидемиологии, изменчивости клинических проявлений как в острой, так и в подострой стадии болезни, формирования и течения приобретенных ревматических пороков сердца, своеобразия неврологических нарушений и исходов, что на протяжении долгого времени волновало умы клиницистов и ученых.

Таким образом, проблема ОРЛ, одного из древнейших заболеваний человечества, сохраняет свою актуальность и в настоящее время, оставаясь в центре внимания врачей, ученых и органов здравоохранения.

Что мы знаем об острой ревматической лихорадке?

Касаясь эпидемиологических аспектов ОРЛ, необходимо отметить, что она регистрируется во всех климатогеографических зонах, поражая преимущественно детское население. Наибольшие показатели распространенности и заболеваемости ОРЛ были зарегистрированы в довоенные и послевоенные годы. Однако исключительно интересен тот факт, что в годы войны (1941–1945) эти показатели значительно уменьшились и ОРЛ фактически в тот период не встречалась. Тем не менее в послевоенные годы первичная заболеваемость ОРЛ вновь достигла прежних значений, а ревматические пороки сердца (РПС) оставались в эти годы основной причиной смертности лиц молодого возраста.

В дальнейшем заболеваемость ОРЛ, по сведениям Всемирной организации здравоохранения, в экономически развитых странах начала снижаться, причем наиболее быстрыми темпами это происходило во второй половине XX в., и в 80-е годы она составила 5 на 100 тыс. населения. Среди детей распространенность ОРЛ и хронической ревматической болезни сердца (ХРБС) была зафиксирована на уровне 0,3–18,6 на 1000

школьников. Эти показатели в Российской Федерации в целом имели такие же закономерности снижения, держась в пределах 0,3 на 1000 детского населения с колебаниями в различных регионах от 0,2 до 0,8 в расчете на тот же показатель.

По данным Московского детского кардиоревматологического диспансера, распространенность ОРЛ в 1999 г. в Москве составила 0,07, а первичная заболеваемость – 0,01 на 1000 детского населения. Это были самые низкие показатели по России.

В положительной эволюции заболевания, безусловно, большую роль сыграли широкое использование современных методов лечения и профилактики. **По мнению ведущих ревматологов, проблема ОРЛ была близка к разрешению.**

Однако дальнейшая динамика статистических данных вновь показала новые не совсем понятные особенности развития ОРЛ. Вспышки болезни, неожиданно возникшие в конце XX в. в США и других странах мира, в том числе и в России [3–5], озадачили врачебное сообщество. Сообщалось, что рост заболеваемости ОРЛ в экономически развитых странах не был заранее спрогнозирован и стал полной неожиданностью не только для врачей широкого профиля, но и для ревматологов. Хотелось бы обратить внимание на тот факт, что хорошо известное в медицине правило влияния социальных факторов на возникновение и развитие вспышек ОРЛ в последние десятилетия было кардинально нарушено, так как заболевали в основном представители средних слоев населения.

Это позволило F.W. Denny [6] назвать ОРЛ «загадочным, интригующим заболеванием». В целом неожиданный подъем заболеваемости можно считать одним из «сюрпризов» ОРЛ.

Зарубежные исследователи рассматривали этот феномен как следствие многих факторов, в том числе:

- драматического роста распространенности стрептококковой инфекции;

- ослабления настороженности к последствиям рециркуляции вирулентных штаммов БГСА;
- отсутствия теоретических подходов к прогнозированию постстрептококковых заболеваний, в частности ОРЛ;
- недостаточности знания врачами клинической симптоматики активной фазы ОРЛ вследствие ее редкой встречаемости в последнее время.

В течение последних десятилетий глобальная отягощенность ОРЛ среди детей 5–14 лет насчитывает 336 тыс. новых случаев ежегодно. При экстраполяции на все возрастные категории данный показатель повышается до 471 тыс. в год. Настораживает то, что количество ежегодно выявляемых больных с ХРБС во всем мире в значительной степени опережает число новых случаев ОРЛ и колеблется от 15,6 до 19,6 млн. Общемировая ежегодная летальность от ХРБС составляет 1,5%, достигая максимума в странах Азиатского региона – 3,3% [7].

В Российской Федерации в 2014 г. первичная заболеваемость ОРЛ составила 1,8 на 100 тыс. детей в возрасте 0–14 лет и 2,7 на 100 тыс. всего населения. Распространенность ХРБС в 2014 г. достигла в указанных возрастных категориях 11,8 и 118,4 на 100 тыс. населения соответственно [8], т.е. и здесь наблюдается значительный разрыв между вновь выявленными острыми и вновь выявленными хроническими формами ОРЛ. Следовательно, на протяжении многих десятилетий, несмотря на успехи в лечении и профилактике ОРЛ, острая фаза болезни диагностируется значительно реже, чем ее последствия.

Анализ результатов проведения многоцентровых исследований, осуществляемых под эгидой Американской кардиологической ассоциации (АКА), Всемирной федерации сердца (WHF), выполненных в последние годы, позволяет утверждать, что ОРЛ (по прежней терминологии – ревматизм) по-прежнему остается одной из акту-

альных проблем для большинства стран мира.

Нельзя не согласиться с постулатом J. Rotta [9] о том, что это заболевание не исчезнет, пока циркулирует стрептококк группы А, а популяция нашей планеты не может быть избавлена от него в течение нескольких последующих десятилетий.

В любом случае ясно, что ОРЛ и РПС по-прежнему будут привлекать пристальное внимание исследователей.

Прежде чем перейти к клиническим проявлениям заболевания и его диагностике, хотелось бы напомнить, каковы сущность и морфология ОРЛ.

Сущность ревматического процесса заключается в развитии сложного каскада изменений, при котором разворачиваются различные по интенсивности и значимости воспалительные и пролиферативные процессы. В основе тканевых нарушений при ОРЛ лежит системная дезорганизация соединительной ткани в сочетании со специфическими пролиферативными и неспецифическими экссудативно-пролиферативными реакциями, а также поражение сосудов микроциркуляторного русла. Основным плацдармом патологических проявлений следует считать соединительную ткань, в первую очередь сердца.

Представители отечественной патоморфологической школы (В.Г. Талалаев, А.И. Струков, Н.Н. Грицман, М.А. Скворцов и др.) различали 4 фазы патологического процесса при ОРЛ: **мукоидное набухание, фибриноидные изменения, пролиферативные реакции и фазу склероза.**

Постулировалась возможность обратного развития патологического процесса в фазе мукоидного набухания, в то время как фибриноидные изменения представляли собой уже необратимую дезорганизацию соединительной ткани. Вот почему чрезвычайно важна ранняя диагностика ОРЛ, которая дала бы возможность быстрого подключения интенсивного терапевти-

ческого воздействия, способного обеспечить благоприятный исход заболевания.

Пролиферативная стадия болезни проявлялась формированием ревматических ашофф-талалаевских гранулем, которые чаще всего располагались в периваскулярной соединительной ткани, интерстиции миокарда левого желудочка, сосочковых мышц, перегородки, а также в эндокарде, реже в наружной оболочке сосудов.

Согласно исследованиям М.А. Скворцова, крупнейшего патоморфолога, глубоко изучившего педиатрические аспекты заболевания, важным морфологическим субстратом поражения сердца при ОРЛ у детей считался неспецифический экссудативно-пролиферативный компонент воспаления, определявший в первую очередь клинические проявления заболевания и прямо пропорциональный степени активности патологического процесса и выраженности кардита. Именно у детей это нередко проявлялось наличием клинически значимых симптомов кардита, вальвулита митрального и аортального клапанов, ревматического артрита, неврологических нарушений.

По результатам исследований последних лет отмечены достаточно значимые изменения в динамике формирования основных морфологических фаз заболевания. Так, наблюдения исследователей 80–90-х годов прошлого века (Г.Н. Богданова, Т.Е. Ивановская и др.) показали, что гранулемы в эти годы стали обнаруживаться значительно реже, а цикл формирования и рубцевания гранулем сократился с 5–6 до 3–4 мес. Возможно, это и нашло отражение в модификации клинического «облика» ОРЛ, изменив так называемый патоморфоз заболевания.

Таким образом, сложный по своей структуре морфологический процесс, разворачивающийся на фоне измененной реактивности организма, обуславливал многообразие клинических проявлений болезни. Кроме того, каждый времен-



ной период накладывал отпечаток на течение заболевания, его клинический симптомокомплекс.

Роль отечественных ученых

Хотелось бы подчеркнуть, что в изучение проблемы ОРЛ огромный вклад внесли отечественные терапевты: С.П. Боткин, Н.Д. Стражеско, М.П. Кончаловский, В.И. Талалаев, А.И. Нестеров, В.А. Насонова, Е.С. Мясоедов, М.А. Скворцов, В.В. Анохин, Н.А. Шостак и их школы, педиатры: А.А. Кисель, В.П. Бисярина, О.Д. Соколова-Пономарева, Д.Д. Лебедев, А.В. Долгополова, А.Б. Воловик и их ученики, а также многие другие исследователи XX в.

Так, бесспорный приоритет в разработке диагностических критериев ОРЛ принадлежит крупнейшему отечественному педиатру А.А. Киселю, который в 1940 г. в своей монографии «Ревматизм у детей» дал блестящее описание основных проявлений ревматизма, назвав их абсолютным симптомокомплексом болезни. К ним относятся: полиартрит, поражение сердца, хорей, анулярная эритема, ревматические узелки.

Несколько позднее, в 1944 г., критерии для распознавания ОРЛ были сформулированы и опубликованы американским исследователем T.D. Jones. Основные положения критериев с успехом используются педиатрами и терапевтами на протяжении многих лет.

Существенные дополнения в диагностические критерии были сделаны в 1961 г. А.И. Нестеровым, который внес в число основных признаков наличие ревматического анамнеза и положительных результатов терапии *ex juvantibus*, а также расширил группы дополнительных критериев за счет показателей С-реактивного белка (СРБ), α -2, γ -глобулинов, сывороточных мукопротеинов, стрептококковых антител и др. В таком виде критерии много лет применялись в нашей стране, являясь уникальным диагностическим инструментом.

Однако В.А. Насонова и И.А. Бронзов еще в 1978 г. отме-

чали, что «описанные критерии сыграли и несомненно играют большую роль в разработке более четких требований к диагностике ревматизма, в его дальнейшем обособлении из группы сходных синдромов и заболеваний. Вместе с тем имеются и справедливые указания на то, что рекомендуемые сочетания синдромов и симптомов не всегда гарантируют достоверность диагностики» [10].

Необходимо отметить, что критерии Джонса также подвергались АКА неоднократной модификации в связи с изменчивостью течения болезни, появлением новых научных сведений об этиопатогенезе ОРЛ. Такие пересмотры были осуществлены в 1956, 1965, 1982, 1992 гг.

Результаты исследований последних лет побудили экспертов АКА к очередному пересмотру критериев, итоги которого и были опубликованы в мае 2015 г. [11].

Основанием для этого явились:

- эпидемиологическая ситуация с ОРЛ в разных странах,
- клинический полиморфизм заболевания,
- повсеместное внедрение эхокардиографии (ЭхоКГ) в широкую клиническую практику.

Следует признать заслугу разработчиков – экспертов АКА, отметив, что данный вариант пересмотренных критериев является несомненным шагом вперед в плане совершенствования распознавания ОРЛ; однако имеется ряд позиций, которые, на наш взгляд, требуют коррекции.

Какие же моменты мы считаем положительными?

Безусловно, это указание на необходимость определения риска развития ОРЛ у каждого пациента, с обязательным учетом эпидемиологической ситуации в регионе его проживания; доказанность связи особенностей клинической картины заболевания с перенесенной инфекцией глотки, вызванной БГСА, подтвержденной микробиологическими и/или иммунологическими методами; обязательность верифи-

кации вальвулита как проявления клапанного поражения с помощью доплеровской ЭхоКГ и, в частности, выделение категории субклинического кардита.

Согласно представлению АКА, **субклинический кардит** может быть диагностирован в тех случаях, когда классическая аускультативная симптоматика отсутствует или не распознается врачом, а симптомы клапанного поражения выявляются только при проведении доплеровской ЭхоКГ.

Нам чрезвычайно импонирует этот раздел модифицированных критериев АКА в силу того, что значение доплеровской ЭхоКГ при диагностике ревматического поражения сердца было высоко оценено российской школой ревматологов с первых лет ее применения.

Еще в 1983–1985 гг. Г.И. Сторожакковым, Н.М. Ворониной, Е.И. Полубенцевой и соавт. разработаны и внедрены ЭхоКГ-характеристики клапанного поражения при ОРЛ. Уже в 2003 г. признаки митральной и аортальной регургитации, выявляемые при доплеровской ЭхоКГ, были включены в состав **малых диагностических критериев ОРЛ, модифицированных Общероссийской общественной организацией «Ассоциация ревматологов России» (АРР)**.

Вместе с тем, при анализе переработанных критериев возникло несколько замечаний. Первое касается различного подхода к диагностике ОРЛ в зависимости от степени риска в популяции. Конечно, понятно стремление авторов к устранению гипердиагностики в популяциях с низкой частотой ОРЛ и гиподиагностики в популяциях высокого риска. Однако в странах, где имеются достаточные различия по частоте ОРЛ и ХРБС, например, в Российской Федерации, применение вышеуказанного принципа представляется неоправданным; кроме того, на наш взгляд, патоморфоз ОРЛ в современных условиях заключается в изменении выраженности симптомов в рамках сохраняющегося клинического набора основных признаков болезни.

Выделение групп высокого и низкого риска требует применения дифференцированной тактики в обследовании этих категорий больных и определенного алгоритма их лечения.

Второе связано с некоторыми морфологическими характеристиками вальвулита, в частности, митрального клапана («болтающаяся митральная створка», разрыв хорд и т.д.). Подобная морфологическая ЭхоКГ-картина, согласно нашему опыту, свойственна пациентам с инфекционным эндокардитом, может также встречаться при миксоматозной дегенерации створок и подклапанных структур. Третье касается значимости результатов доплеровского ЭхоКГ-исследования в диагностике клапанных поражений при ОРЛ. Безусловно, подтверждением или опровержением наличия ревматического поражения клапанов сердца может служить только качественно выполненная доплеровская ЭхоКГ с точной интерпретацией результатов опытным специалистом.

Возвращаясь к истории, следует напомнить, что вторая половина XX в. ознаменовалась чрезвычайно тяжелым течением ОРЛ.

«Ревматизм не принадлежит к числу тех заболеваний, которые проносятся ураганом эпидемий, – писал А.И. Нестеров. – Он не поражает воображение статистикой смертельных катастроф, как инфаркт миокарда и гипертоническая болезнь. Это заболевание не привлекает всеобщего внимания в связи с кажущейся безнадежностью... как злокачественные опухоли. Эти обстоятельства, трудности диагностики и несовершенство современного учета приводят к недооценке действительной опасности и тяжелейших последствий ревматизма для здоровья народа» [1].

Действительно, у подавляющего большинства больных в тот период болезнь приводила к раннему формированию сложных (сочетанных и комбинированных), зачастую некурабельных пороков сердца, протекающих с выраженной не-

достаточностью кровообращения, приводящих нередко к летальному исходу как у взрослых, так и у детей.

Социальная значимость ревматизма нашла свое отражение в создании в 1958 г. по инициативе академика А.И. Нестерова в РСФСР Научно-исследовательского института, получившего название **Института ревматизма**, ставшего впоследствии центром отечественной ревматологической науки.

Уникальность института заключалась в том, что наряду с терапевтическими койками было создано детское отделение. Таким образом, здесь могли одновременно лечиться пациенты самого разного возраста (от детей 3 лет до пожилых людей). Перед институтом встали крупномасштабные задачи теоретического и клинического плана, по разработке важнейших вопросов, касающихся различных аспектов ОРЛ, а именно – этиопатогенеза, клинических проявлений заболевания, его лечения и профилактики.

Хотелось бы подробнее остановиться на клинической картине ОРЛ в различные периоды XX в.

Выраженный клинический симптомокомплекс, т.е. истинную клиническую картину ОРЛ, мы наблюдали в 60-е и 70-е годы XX в.

Наш многолетний клинический опыт, а также опыт других отечественных и зарубежных исследователей позволил выявить четкую возрастную закономерность в развитии первичной ОРЛ. Двух- или трехлетние дети заболевали ОРЛ крайне редко. В более старшем возрасте заболеваемость ОРЛ возрастала, достигая максимума у детей 10–14 лет и подростков. Было установлено, что возрастная реактивность оказывает влияние не только на развитие заболевания, но и на формирование клинической картины в целом.

Наличие различной остроты патологического процесса и степени его выраженности, как у детей, так и у взрослых, позволило академику А.И. Нестерову выделить три степени активности: максимальную, умеренную и минимальную.

Степень активности определялась с учетом клинических данных, результатов функционального (электрокардиография – ЭКГ, фонокардиография, рентгенография) и лабораторного (показатели воспалительной активности) обследования. В зависимости от степени активности применялись дифференцированные терапевтические комплексы.

Основной отличительной чертой ОРЛ у детей всегда являлось наличие более отчетливого экссудативного компонента воспаления. Это находило отражение в клинических проявлениях заболевания, а именно – в более частом поражении сердечно-сосудистой системы, сопровождающемся выраженным ревмокардитом, протекающим с обширным поражением клапанного аппарата, перикарда, вовлечением в патологический процесс других серозных оболочек в виде полисерозита, поражения легких, почек, абдоминального синдрома и т.д. У таких больных нередко наблюдались недостаточность кровообращения, а процент исхода заболевания в порок сердца достигал 80–90. Чаще встречались экстракардиальные проявления, такие как полиартрит, хорея, аннулярная эритема, ревматические узелки, отражавшие высокую клиническую активность, были свойственны частые рецидивы заболевания. Характерно, что у пациентов раннего возраста болезнь рецидивировала чаще.

Изложенное позволяет утверждать, что ОРЛ в детском возрасте в 60–70-е годы XX в. характеризовалась многосимптомностью и полиморфизмом клинических проявлений, протекала тяжелее, чем в других возрастных группах с преобладающей максимальной активностью патологического процесса. На основании многолетних наблюдений более 4 тыс. пациентов были включены в научные программы по разработке вопросов клинических проявлений, особенностей течения заболевания в различных возрастных группах, их лечения и профилактики.



С целью повышения надежности распознавания, а также улучшения качества обработки постоянно возрастающего объема информации медицина стала все шире использовать достижения точных наук: математики, теории информации и кибернетики. К тому времени уже были накоплены сведения о распознавании ряда заболеваний с помощью программ медико-кибернетической диагностики. Это были работы Н.М. Амосова, М.Л. Быховского и А.А. Вишневого, Л.И. Беневоленской и соавт., а также многих других исследователей.

Логическая структура «машинного» диагноза не противоречила логике «живого» врачебного мышления, так как предполагала выполнение тех же процедур, а именно – получение и переработку информации, т.е. осуществлялась по определенному алгоритму. Нами был использован «распознающий алгоритм» «обобщенного портрета класса», разработанный в Институте проблем управления АН СССР.

В итоге большой работы были сформулированы рекомендации, которые уже не требовали использования электронно-вычислительных машин (ЭВМ) и математической подготовки врачей, были разработаны критерии для оценки степени выраженности кардита: ярко выраженный, умеренно выраженный и слабо выраженный. Знание этого вопроса давало нам основания для проведения адекватной терапии с прогнозируемым лучшим исходом. Несколько позднее, также с помощью кибернетических приемов и ЭВМ, были разработаны прогностические таблицы для предсказания исхода первичного ревмокардита.

Внедрение в практическое здравоохранение таблиц позволило улучшить распознавание первичного ревмокардита, снизить процент диагностических ошибок, а также уменьшить частоту формирования пороков сердца с помощью назначения оптимального лечения. Однако наличие «квалифицированного консультанта» в

виде таблиц не исключало решающей роли специалиста, распознающего наличие того или иного симптома или синдрома.

На обширном материале были выполнены серия докторских (Е.Н. Максакова, Н.Н. Кузьмина, Е.С. Лепская, Б.П. Шох, В.В. Шедов), а также ряд кандидатских диссертаций, результаты которых внедрены в практическое здравоохранение.

Материалы исследований широко освещались на конференциях, съездах, конгрессах в нашей стране и за рубежом. Была разработана программа противовоспалительной терапии, включая впервые использованные в 50-х годах XX в. именно при данной патологии глюкокортикоиды, что привело к значительному снижению выраженности системных поражений, исчезновению катастрофических форм кардита, тяжелого поражения центральной нервной системы – от распространенной малой хореи до «хореических бурь». Эрадикация БГСА в период острой фазы ОРЛ посредством применения препаратов пенициллинового ряда в совокупности с проведением в жизнь научно обоснованной первичной и вторичной бициллинопрофилактики, а также создание системы этапного наблюдения за больными (стационар, санаторий, поликлиника) резко изменили уровень первичной заболеваемости ОРЛ и более чем в 3,5 раза уменьшили частоту рецидивов.

Успехи были бесспорны. Однако все ли это можно связать только с научными достижениями? Несомненно, что и само заболевание внесло свои коррективы.

В клинических проявлениях ОРЛ во второй половине (80–90-е годы) XX в. наблюдалась положительная эволюция основных признаков.

Кардит

Как уже неоднократно указывалось, ведущим проявлением заболевания, определяющим тяжесть его течения и исход, всегда являлось поражение сердца – рев-

мокардит. Ревматический кардит встречался в эти годы еще у подавляющего числа детей (80–85%). При этом у 1/5 из них он протекал изолированно, в виде так называемой кардиальной формы, которая всегда была более сложной для диагностики, у остальных – сочетался с полиартритом или хореей [12].

Одной из важнейших проблем ОРЛ было изучение первичного ревмокардита. Его широкое исследование открывало перспективы раннего распознавания заболевания, назначения оптимального лечения, предупреждения формирования порока сердца в исходе болезни с целью достижения практического выздоровления ребенка. Это было нашим самым заветным желанием. Детская клиника прицельно занималась этой проблемой. Под нашим наблюдением находились 450 детей с первой атакой заболевания. Диапазон клинических проявлений первичного ревмокардита был очень широким: от слабовыраженного, протекающего с явлениями очагового миокардита или минимальными признаками эндокардита, что встречалось не часто, до ярко выраженного кардита с клинической картиной панкардита или сочетанным вовлечением клапанного аппарата сердца.

Каковы же были клинические проявления у этой категории больных?

Симптоматика ревмокардита во многом определялась преимущественным поражением той или иной оболочки сердца – миокарда, эндокарда, перикарда. Однако в связи с трудностями разграничения поражения отдельных оболочек сердца в клинической практике широкое распространение получил термин «ревмокардит». Его диагностика основывалась главным образом на объективных данных, так как субъективные жалобы в детском возрасте нередко отходили на второй план и только у 4–6% детей при тщательном расспросе выявлялись неприятные ощущения в области сердца в начале заболевания, а также повышенная утомляемость, особенно после школьных занятий.

К ранним симптомам первичного ревмокардита относились нарушение частоты сердечных сокращений в виде тахикардии (30–40%) или брадикардии (20–30%), у 80–85% больных в дебюте заболевания отмечалось умеренное расширение границ сердца, определяемое как клинически, так и рентгенологически, при аускультации у подавляющего большинства пациентов обнаруживалось ослабление (приглушение) тонов сердца. Достаточно часто при первичном ревматическом поражении сердца определялись дополнительные III (40–75%), реже – IV (15–25%) тоны.

К наиболее постоянным признакам заболевания относилось появление патологических шумов. В зависимости от преимущественного поражения миокарда или клапанного эндокарда шум имел различную локализацию, интенсивность, длительность, тембр и проводимость.

Необходимо подчеркнуть, что приоритетом отечественных педиатров явилось выделение в общей клинической картине первичного ревмокардита компонента клапанного поражения (А.Б. Воловик, Е.С. Лепская, Н.П. Варик, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина и др.). Это было принципиально важным, так как именно у детей с вальвулитом чаще всего формировались РПС. Особое значение в распознавании клапанного поражения всегда принадлежало качественной (звуковой) характеристике впервые появившегося шума. Так, при эндомиокардите с поражением митрального клапана систолический шум обычно был продолжительным, имел дующий оттенок, лучше всего прослушивался в зоне проекции митрального клапана и на верхушке, нередко проводился влево за пределы сердечной области, усиливаясь в положении на левом боку и после нагрузки. Эти звуковые особенности позволяли интерпретировать этот шум как эндокардиальный.

Следует отметить, что при митральном вальвулите одновремен-

но с систолическим шумом мог выслушиваться мезодиастолический шум, который появлялся в разгар ревмокардита и под влиянием активного лечения довольно быстро исчезал, что позволяло расценивать его как проявление первичного ревмокардита («шум текущего кардита»). Вальвулит аортального клапана клинически характеризовался так называемым льющим диастолическим шумом вдоль левого края грудины.

На ЭКГ при ревмокардите нередко регистрировались тахикардия, брадикардия и дыхательная аритмия; выявлялись миграция водителя ритма, удлинение атриоventрикулярной проводимости I и, значительно реже, II степени, интерференция с диссоциацией; нарушение биоэлектрических процессов в миокарде желудочков (70–75%).

У детей с выраженным вальвулитом митрального клапана на ЭКГ нередко отмечались признаки острой перегрузки левого предсердия с митрализацией зубцов Р. У части больных эти изменения сочетались с начальными симптомами увеличения левого желудочка. При вальвулите аортального клапана на ЭКГ нередко регистрировались признаки диастолической перегрузки левого желудочка.

Рентгенологическое исследование несомненно помогало диагностике. У пациентов с митральным вальвулитом оно выявляло «митральную» конфигурацию сердца за счет выполнения «тали» сердца ушком левого предсердия, увеличение размеров обеих левых сердечных камер. У отдельных больных имелись признаки нарушения легочной гемодинамики по типу венозного застоя при митральной и аортальной недостаточности и тенденции к артериальной гипертензии при митральном стенозировании. Для вальвулита аортального клапана были характерны горизонтальное положение и аортальная конфигурация сердца, преимущественное увеличение размеров левого желудочка, относительное усиление пульсации его и аорты.

С 1980 г. мы получили возможность выполнения ультразвукового исследования сердца (ЭхоКГ), которое позволяло объективизировать клапанное поражение (Г.И. Сторожаков, Н.Н. Кузьмина, Н.М. Воронина).

При вальвулите митрального клапана с помощью М-сканирования у 75% детей выявлялись утолщение и «рыхлость» эхосигнала от створок и хорд клапана. Примерно у 1/3 пациентов была ограничена подвижность задней створки, уменьшена систолическая экскурсия сомкнутых митральных створок. Нередко обнаруживалось небольшое пролабирование створок в конце систолы, свидетельствующее о поражении подклапанного аппарата. Ультразвуковое исследование в М-режиме выявляло мелкоамплитудное диастолическое трепетание митральных створок у 50% детей с аортальным вальвулитом. У части больных обнаруживалось утолщение эхосигнала от створок аортального клапана (Г.И. Сторожаков, Н.Н. Кузьмина, Н.М. Воронина, Л.Г. Медынцева и др.).

Использование аппаратуры нового поколения, а именно – для доплеровской ЭхоКГ, позволило Е.И. Полубенцевой в 1993–1995 гг. дополнить критерии ревматического эндокардита, которые с успехом могли быть применены в любой возрастной группе. Согласно ее наблюдениям, ревматический эндокардит митрального клапана включал следующие признаки: краевое булавовидное утолщение передней митральной створки; гипокинезию задней митральной створки; митральную регургитацию; преходящий куполообразный изгиб передней митральной створки.

При доплеровской ЭхоКГ аортального клапана отмечались ограниченное краевое утолщение створок, их преходящий пролапс и аортальная регургитация.

Кроме того, в 1995 г. Е.И. Полубенцевой были опубликованы результаты исследования группы больных, включающей пациентов детской клиники Института рев-



матологии РАМН, у которых был описан выявляемый при доплеровской ЭхоКГ симптомокомплекс **афоничного кардита**. Впервые даны гемодинамические характеристики такого поражения, при котором регургитация могла быть аускультативно не верифицирована даже опытным специалистом. Данный феномен был назван автором **ревматическим кардитом без органического шума**. Таким образом, по сути симптомокомплекс субклинического кардита, клинко-эхокардиографические признаки которого даны в публикации АКА (2015), был описан российскими специалистами значительно ранее.

В целом в 80–90-е годы XX в. мы наблюдали положительную эволюцию ОРЛ. Преобладало острое течение заболевания с высокой и умеренной степенью активности и значительной частотой экстракардиальных поражений, превышавшей 80%. Процент формирования пороков сердца в исходе ОРЛ был достаточно высоким (30,4), вместе с тем отмечено достоверное снижение частоты их развития у детей, имевших в острой фазе заболевания симптомокомплекс вальвулита (46,2%).

Высокий процент исхода ОРЛ в порок можно объяснить тем, что в нашей практике в научные разработки включались пациенты с абсолютно достоверным диагнозом ОРЛ, основным «большим» критерием которой был кардит. Вместе с тем внедрение в терапевтическую практику новых терапевтических комплексов, в частности дифференцированное использование глюкокортикоидов, позволило в значительной степени снизить частоту формирования РПС и степень их выраженности: с 80–90% в 60-е годы до 46,2% в 80–90-е годы.

В структуре клапанных поражений преобладал вальвулит митрального клапана с увеличением частоты вовлечения в процесс подклапанных структур в острой фазе заболевания (1/4 больных с вальвулитом митрального клапана) и формированием у 13% пролапса митрального клапана (ПМК) ревматической природы.

Катамнестическое наблюдение выявило медленное прогрессирование клапанных поражений у 1/3 больных с развитием митрального стеноза комиссурального типа и длительным сохранением компенсации порока. В этот период у 15% больных нами впервые было отмечено пролонгированное течение суставных поражений (до 2–3 нед.), потребовавших тщательного диагностического поиска [12].

Новой страницей в изучении ОРЛ явилась проблема **«солдатского ревматизма»**.

Из воспоминаний В.А. Насоновой: «...В 1970–80 гг. в армии наблюдались вспышки ОРЛ. Институт ревматизма подписал договор с военно-медицинским управлением Московского военного округа, и к нам начали госпитализировать заболевших солдат. Это была классическая картина ОРЛ, напоминая таковую у детей в прошлые годы».

В клинике Института пролечены 200 солдат-новобранцев в период 1978–1983 и 1989–1990 гг. (Б.С. Джузенова, В.А. Насонова). Клиническая картина ОРЛ характеризовалась особой яркостью симптоматики и максимальной выраженностью лабораторных показателей воспалительной активности процесса. У 86% больных ОРЛ обнаружены клинко-эпидемиологические и иммунологические доказательства перенесенной БГСА-инфекции. К особенностям суставного синдрома, по мнению авторов, следует отнести нередкое вовлечение в патологический процесс мелких суставов стоп и кистей, а также грудино-ключичных и крестцово-подвздошных сочленений, что свидетельствовало о генерализованном характере поражения опорно-двигательного аппарата. Кардит, наблюдавшийся у 96,5% больных, характеризовался сочетанием субъективных (боли в сердце, перебои, одышка) и объективных (систолический и мезодиастолический шумы, нарушения ритма и проводимости на ЭКГ) признаков. В то же время увеличения размеров сердца и

значительных гемодинамических нарушений не наблюдалось. На основании непосредственных и отдаленных результатов исследования была продемонстрирована высокая терапевтическая эффективность нестероидных противовоспалительных препаратов (индометацин, диклофенак), сопоставимая с таковой при лечении преднизолоном. Однако, несмотря на активную противовоспалительную терапию с первых дней развития болезни, у 20% больных не удалось предотвратить формирование пороков сердца при всех вариантах лечения.

В 1987 г. известный американский педиатр профессор F.W. Denny отметил: «Мы воспитали целое поколение молодых врачей, которые никогда не видели ни одного случая ОРЛ и, следовательно, не знают, как она выглядит, и имеют очень слабое представление о том, как ее диагностировать».

В то же время изучение проблемы ОРЛ у новобранцев «послужило для всех нас очень хорошей клинической школой и позволило значительно приблизиться к пониманию сущности этой болезни» (В.А. Насонова).

Таким образом, в 80–90 годы прошлого века в России, как и во многих странах мира, наблюдалась явная положительная динамика в течении ОРЛ. Смягчение клинических проявлений кардита улучшало прогноз заболевания, однако значительно усложняло его диагностику.

Хотелось бы сказать несколько слов о **диагностике РПС**.

В отличие от прошлых десятилетий, формирование пороков сердца после первичного ревматизма (ОРЛ) в 80–90-е годы XX в. встречалось в 2,5 раза реже, и частота развития РПС составляла в эти годы от 25 до 30% (Н.Н. Кузьмина, Л.Г. Медынцева, Б.П. Шох). Это можно было объяснить метаморфозами заболевания и положительной его эволюцией.

Многолетнее катамнестическое наблюдение, проведенное нами, позволяло констатировать два основ-

ных пути формирования порока сердца у детей:

1. порок сердца являлся следствием перенесенного вальвулита и развивался в течение ближайших 1–3 лет после ревматической атаки. Такой путь характерен для больных с ярко выраженным кардитом и высокой степенью активности патологического процесса;
2. формирование порока не зависело от характера перенесенной атаки и продолжалось спустя несколько лет после нее, что позволяло предположить в этом случае вторично-латентное (бессимптомное) течение ревматического процесса. Об этом свидетельствовали наличие светлого промежутка после первой атаки и отсутствие указаний на рецидивы за истекший период времени.

В спектре пороков сердца ведущее место в эти годы занимала резко выраженная недостаточность митрального клапана. В анамнезе у 5% пациентов происходило нивелирование ее симптоматики, что могло найти объяснение в возможности адаптационной перестройки внутрижелудочковой гемодинамики в период физического роста организма. Рецидивы заболевания усиливали проявления пороков и сопровождалась развитием их сложных и комбинированных форм.

Следует отметить, что в структуре РПС у детей в последнее время, как и в прежние годы, преобладали пациенты с изолированными их вариантами, прежде всего с митральной недостаточностью. Реже встречались недостаточность клапанов аорты, сочетанные митрально-аортальные пороки и митральный стеноз.

Примерно у 7–10% (а по данным некоторых авторов – до 25–27%) детей после перенесенного первичного ревмокардита формировался ПМК (В.В. Сафронов, Н.М. Воронина, Л.Г. Медынцева, S. Uysal).

Интересным наблюдением, на наш взгляд, являлось отсутствие

у 1/3 пациентов с ПМК ревматического генеза признаков недостаточности митрального клапана. Для ПМК ревматической природы было характерно наличие «неполного» симптомокомплекса ПМК (Л.Г. Медынцева).

Пороки сердца в конце XX в. отличались более медленным по сравнению с предыдущими десятилетиями темпом их формирования, нерезкой степенью выраженности и стойкой компенсацией на протяжении ряда лет. Возвратный ревмокардит, особенно в подростковом возрасте, утяжелял течение болезни, приводил к нарастанию частоты возникновения РПС до 40% и более, имел отчетливую тенденцию к усложнению порока.

Что можно сказать о ревматическом артрите?

В конце XX в. экстракардиальные проявления ОРЛ встречались достаточно часто, однако интенсивность их заметно уменьшилась. Суставной синдром наблюдался у 2/3 детей с первой атакой ОРЛ, сохранялись присущие ему ранее летучесть и поражение различного числа преимущественно крупных и средних суставов, реже регистрировался «синдром простыни». Ревматический артрит отличался кратковременностью и малой выраженностью, часто бывал редуцированным или имел пролонгированное течение. Преобладающей формой поражения являлся преходящий олигоартрит, реже моноартрит. У 10–15% больных развивались полиартралгии. Это позволяло сделать вывод о весьма широком спектре поражения суставов при ОРЛ на протяжении всего XX в.

При повторных атаках ревматический артрит встречался реже, но имел те же клинические особенности.

Ревматический артрит обычно сочетался с кардитом, но мог протекать изолированно.

Чем удивила нас хорея на протяжении XX века?

J. Stollerman считал хорею самым загадочным проявлением

ОРЛ. Она встречалась у 12–17% больных ОРЛ, поражая преимущественно девочек в возрасте от 6 до 15 лет.

Заболевание чаще всего начиналось постепенно с неустойчивого настроения, астенизации ребенка, плаксивости, раздражительности, симптомов вегетативной дистонии. Позднее присоединялся основной симптомокомплекс – снижение мышечного тонуса, гиперкинезы, дискоординация движений. Гиперкинезы проявлялись беспорядочными, нестереотипными, насильственными движениями различных мышечных групп и сопровождалась изменениями почерка, невнятность речи, неловкостью движений. Ребенку было трудно поднести ложку ко рту, самостоятельно пить и есть. Гиперкинетический синдром усиливался при волнении, исчезал во время сна. Чаще насильственные движения были двусторонними, реже односторонними по типу гемихореи. Выполнение координационных проб было затруднено. Обычно выявлялся положительный симптом «дряблых плеч» (при поднимании рук больного сзади за плечи голова глубоко погружалась между ними); отмечались втяжение подложечной области при вдохе (парадоксальное дыхание), задержка обратного сгибания голени при проверке коленного рефлекса (симптом Гордона). Встречались больные с настолько выраженной мышечной гипотонией, что они полностью обездвижались. Такой симптомокомплекс получил название «паралитической формы», или «мягкой» хореи.

Во второй половине XX в. выраженность клинических проявлений хореи, так же как и других признаков ОРЛ, заметно уменьшилась, практически не встречались «хорейская буря» и «паралитическая форма».

Изолированная хорея (без поражения сердца), как правило, не давала повышения показателей воспалительной активности и титров антистрептококковых антител. По мнению А. Taranta, это является отражением длительного



латентного периода после стрептококковой инфекции, за время которого указанные параметры нормализуются. Существует также точка зрения, согласно которой хорею вызывает слишком слабая и кратковременная стрептококковая инфекция. В то же время есть другой взгляд на взаимозависимость между хореями и стрептококковой инфекцией.

Мнения о частоте поражения сердца при хореях также различны. Чаще всего первая ее атака представляла собой изолированное проявление ОРЛ (85–90%), реже она сочеталась с кардитом и/или артритом, причем частота кардита при повторных атаках хореи возрастала.

Длительное катамнестическое наблюдение за детьми, перенесшими хорею, выявило у 7–10% через 7–8 лет формирование РПС при отсутствии клинически видимого обострения процесса. Некоторые исследователи, в частности G. Stollerman, полагали, что эти дети имеют субклинические признаки кардита, последствия которого могут быть выявлены позже. В статье американских авторов указывается на возможность субклинического течения кардита в условиях современной действительности. По нашим данным, формирование РПС после хореической атаки может быть связано именно с таким, не распознанным на ранних стадиях, проявлением кардита. Это совпадает с мнением американских исследователей.

В конце XX в. американскими учеными был описан синдром, обозначаемый аббревиатурой PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders associated with group A Streptococcal infection) – педиатрическое аутоиммунное нейропсихиатрическое расстройство, ассоциированное с инфекцией, вызванной стрептококком группы А.

Типичными признаками этого синдрома являются: 1) обсессивно-компульсивные расстройства, навязчивые мысли и навязчивые движения; 2) дебют заболевания

в препубертатном периоде (до 12 лет); 3) острое начало и приступообразное течение; 4) доказанная хронологическая связь с предшествующей БГСА-инфекцией глотки, подтвержденной микробиологическими и серологическими методами; 5) неврологические отклонения (гипермоторика, хореоформные гиперкинезы).

Назначение противострептококковой антибиотикотерапии приводило к быстрому уменьшению психоневрологической симптоматики.

Имеет ли этот синдром отношение к ОРЛ? Можно ли поставить знак равенства между синдромом PANDAS и тяжелой формой хореи, которую мы наблюдали у девочек-подростков в середине XX в.? Или это новая нозологическая форма? Пришло время ответить и на эти вопросы.

Что нового узнали мы об анулярной эритеме?

Кольцевидная эритема (анулярная сыпь) наблюдалась у 7–10% детей. Клинически она проявлялась бледно-розовыми кольцевидными высыпаниями, обычно не сопровождавшимися зудом или другими субъективными проявлениями. Эта сыпь не возвышалась над уровнем кожи, исчезала при надавливании. Локализовалась преимущественно на боковых поверхностях туловища, реже на руках и ногах.

Диагностическое значение анулярной эритемы в настоящее время несколько поколебалось, так как она нередко возникает при других инфекционно-аллергических заболеваниях и состояниях и в то же время может длительно рецидивировать (мы наблюдали это неоднократно).

Ревматические узелки в последние годы практически не встречаются даже у детей с повторной ОРЛ, поэтому их диагностическое значение близко к нулевому. Но мы хорошо помним, что они проявлялись округлыми, плотными, варьирующими по размерам от нескольких миллиметров до 1–2 см безболезненными образованиями.

Преимущественная их локализация – у мест прикрепления сухожилий, над костными поверхностями и выступами, в области коленных, локтевых, пястно-фаланговых суставов, на затылке, под апоневрозом.

Как уже указывалось, в конце XX в. поражение внутренних органов и серозных оболочек у детей с ОРЛ наблюдалось очень редко (у 5–7% больных) и проявлялось преимущественно в виде абдоминального синдрома в дебюте ревматической атаки. Боль в животе могла быть различной по своей выраженности и локализации, с быстрым обратным развитием симптомов на фоне антиревматической терапии.

Поражение легких (ревматическая пневмония, легочный васкулит, плеврит), почек (гломерулонефрит), наблюдавшиеся при тяжелом течении первой и повторных атак ОРЛ, в конце XX в. практически не встречались.

Лечение

Ревматология XX в. достигла бесспорных успехов в вопросах лечения ОРЛ как у взрослых, так и у детей. Накопленный отечественными и зарубежными авторами опыт, основанный на знании важнейших этиопатогенетических особенностей заболевания и данных о фармакодинамике и фармакокинетике антиревматических средств, нашедший широкое освещение в мировой литературе, был положен в основу разработанного нами в XX в. комплексного лечения, включающего несколько этапов:

- I этап – пребывание ребенка в стационаре;
- II этап – долечивание больного в местном санатории;
- III этап – диспансерное наблюдение по месту жительства.

Такая терапия в детском возрасте была обеспечена в СССР стройной системой организации медицинских учреждений: стационары для больных ревматизмом детей, местные санатории (для Москвы – Красная Пахра, Быково

и др.), поликлиническая сеть с обязательным наличием в ней ревматологических кабинетов.

Научная программа детского отделения была частью сформулированной институтом (А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, В.А. Насонова, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина и др.) целевой, многоцентровой программы по лечению ОРЛ, в выполнении которой принимали участие большое количество научных центров СССР.

Главной задачей такой программы являлось не только подавление активности патологического процесса, но и предупреждение формирования РПС. Наибольшие перспективы открывались в детском возрасте, где берут начало истоки болезни (Д.Д. Лебедев, В.П. Билярина, Р. Massell, К. Lorenz и др.).

Центральное же место в лечении занимала медикаментозная терапия. Врач того времени располагал небольшим количеством препаратов. Широкое распространение получила тогда ацетилсалициловая кислота, применявшаяся как в терапевтической, так и в педиатрической практике.

Реже, чем ацетилсалициловая кислота применялись производные пиразолона (амидопирин, анальгин). Эти препараты обладали противовоспалительным действием. К сожалению, препараты пиразолонового ряда и салицилаты, наряду с противовоспалительным действием, оказывали ряд побочных эффектов. Поэтому они использовались с большой осторожностью, особенно у детей.

С середины XX в. в практику лечения ревматических заболеваний стремительно вошли глюкокортикоиды. Так, ошеломляющий результат был получен крупным американским исследователем Ф. Хенчем в 1949 г. при использовании в лечении ревматоидного артрита кортизола, стоящего в первом ряду среди гормональных препаратов.

Накопленные данные показали, что эти средства отличает глубокий механизм воздействия на факторы, ведущие к развитию аллергических и аутоаллергических

реакций, а также непосредственно на воспалительный процесс.

Одновременно начались параллельные испытания гормонов при других ревматических заболеваниях, в том числе при ОРЛ. Наш институт был одним из первых в Советском Союзе, где были развернуты широкие научные исследования по оценке их эффективности и безопасности (А.И. Нестеров, Я.А. Сигидин, В.А. Насонова, И.А. Бронзов, Л.В. Иевлева, И.Н. Михайлова и многие другие).

После долгих дебатов, широкого обсуждения, анализа различных точек зрения, представленных преимущественно в зарубежной литературе, детское отделение приняло решение начать использование глюкокортикоидов при ОРЛ у детей (Д.Д. Лебедев, А.В. Долгополова, Н.Н. Кузьмина, Е.Н. Максакова, Л.С. Алексеев и др.). Тактика лечения включала использование небольших доз гормонов (0,5–0,7 мг/кг) в виде суточной дозы коротким курсом в 1–1,5 мес. с постепенным снижением дозы препарата и отменой его за этот срок. Эффект превзошел все ожидания. За весь период наблюдения в институте такую терапию получили более 500 детей в возрасте от 5 до 15 лет с первичным ревмокардитом.

Во время пребывания ребенка в стационаре активность патологического процесса быстро снижалась, что позволяло в ранние сроки применять в комплексном лечении физические тренировки. Важным элементом в стационаре была лечебная гимнастика (А.В. Долгополова, Л.С. Алексеев, С. Коларов). Назначенная в оптимальные сроки и правильно дозируемая лечебная гимнастика оказывала благоприятное влияние на организм ребенка.

Стойкое улучшение состояния давало возможность переводить ребенка для долечивания в местный ревматологический санаторий. Задача местного санатория заключалась в том, чтобы путем применения соответствующего лечебно-охранительного режима, ряда терапевтических мероприятий добиться окончательного сни-

жения активности ревматического процесса с его ремиссией и восстановлением функциональной способности сердечно-сосудистой системы (Е.И. Волкова, С. Коларов и др.). В целом санаторный этап реабилитации получил высокую оценку врачей, органов здравоохранения и родителей, которые охотно направляли туда своих детей. Местный санаторий являлся важным звеном этапной терапии ревматизма, которое позволяло умело сочетать лечебное действие природных факторов с другими видами восстановительной терапии.

Таким образом, разработанный отечественными педиатрами (А.А. Кисель, Д.Д. Лебедев, Н.И. Савватинская, З.И. Эдельман, Е.И. Волкова и др.) принцип этапной терапии ревматизма по существу представлял собой патогенетически обоснованную систему медицинской реабилитации детей, страдающих этим заболеванием (А.В. Долгополова, Б.П. Шох).

По данным А.А. Киселя, Д.Д. Лебедева, Е.И. Волковой, ревматизм у детей сразу не мог быть остановлен, а характеризовался медленным темпом развития, и только тщательное обследование ребенка позволяло выявить не закончившийся воспалительный процесс. В силу этого третьим, не менее важным, этапом комплексной реабилитационной терапии являлось диспансерное наблюдение. Большое значение на этом этапе имела профилактика рецидивов заболевания.

Огромную роль в отечественной ревматологии сыграло внедрение в клиническую практику бициллина-5, созданного в 1964 г. под руководством академика З.В. Ермольевой. Применение данного препарата, представляющего собой смесь 1,2 млн. ЕД бензатин-пенициллина и 300 тыс. ЕД новокаиновой соли бензил-пенициллина, позволило существенно (в 4–17 раз) снизить частоту повторных ревматических атак и, следовательно, повысить продолжительность жизни больных с РПС. Отмечая несомненно большое медицинское



и социальное значение бициллинопрофилактики, исследователи указывали и на недостаточную ее эффективность у 13–37% больных.

В качестве возможных причин данного явления фигурировали:

- 1) «внешние» факторы (обострение очаговой хронической стрептококковой инфекции, недостаточно леченные интеркуррентные стрептококковые инфекции, нерегулярное введение бициллина-5);
- 2) формирование и персистенция L-форм стрептококка, устойчивых к пенициллиновым антибиотикам;
- 3) высокая аллергенность препарата, обусловленная входящей в его состав новокаиновой солью бензил-пенициллина и влекущая за собой его отмену.

Дальнейшие работы показали, что безуспешное лечение стрептококковых инфекций и возникновение повторных ревматических атак, по всей вероятности, связаны с недостаточными концентрациями антибиотика, создаваемыми в крови больных на отдаленных сроках после внутримышечного введения общепринятой профилактической дозы. Так, проведенные сравнительные фармакокинетические исследования различных лекарственных форм бензатин-пенициллина свидетельствовали о том, что сывороточные концентрации свободного пенициллина, необходимые для ингибции А-стрептококка, сохранялись после инъекции бициллина-5 только в течение 7 дней, что не удовлетворяло требованиям, предъявляемым к препаратам, предназначенным для адекватной вторичной профилактики ОРЛ. В то же время опыт длительного мониторинга больных ХРБС продемонстрировал выраженный профилактический эффект экстенциллина при круглогодичном внутримышечном введении препарата в дозе 2,4 млн. ЕД 1 раз в 3 нед. в отношении А-стрептококковой инфекции глотки и повторных атак ОРЛ. В дальнейшем экстенциллин был рекомендован как препарат первого ряда для проведения каче-

ственной вторичной профилактики ревматической лихорадки.

Профилактика острой ревматической лихорадки в XXI в.

В настоящее время особое внимание обращается на вопросы качественной первичной профилактики ОРЛ, и в первую очередь – на современную диагностику и адекватную антимикробную терапию БГСА-ассоциированного тонзиллита/фарингита, постоянно находящиеся в фокусе внимания национальных и международных научных медицинских ассоциаций. Так, в течение пяти предыдущих лет увидели свет обновленные варианты рекомендаций, подготовленных группами экспертов АКА и Американской академии педиатрии, а также Американского общества инфекционных болезней.

В соответствии с существующими рекомендациями пенициллиновые антибиотики сохраняют свою роль как препараты выбора для лечения острых А-стрептококковых инфекций глотки. В условиях нарастающей резистентности БГСА к макролидам последние необходимо рассматривать лишь как альтернативные средства для лечения А-стрептококкового тонзиллита и назначать их только больным с аллергией на бета-лактамы. Несоблюдение данного требования, т.е. широкое применение макролидов в качестве стартовой эмпирической терапии БГСА-инфекции глотки, может повлечь за собой весьма серьезные последствия вплоть до развития ОРЛ. Антибиотики-линкозамиды (линкомицин, клиндамицин) также обладают высокой противострептококковой активностью, но их назначают при вызванном БГСА тонзиллите только при непереносимости как бета-лактамов, так и макролидов. Необходимо отметить, что применение тетрациклинов, сульфаниламидов и ко-тримоксазола (бисептола) при БГСА-инфекции глотки в настоящее время не оправдано по причине высокой частоты резистентности и, следовательно, низких показате-

лей эффективности терапии. Назначение ранних фторхинолонов (ципрофлоксацин, пefлоксацин, офлоксацин, ломефлоксацин) необоснованно вследствие низкой природной противострептококковой активности этих препаратов. Фторхинолы второго поколения (так называемые респираторные – левофлоксацин, моксифлоксацин), несмотря на их высокую противострептококковую активность, не показаны для стандартного лечения БГСА-инфекции глотки из-за широкого спектра антимикробного действия (что может послужить побудительным моментом к формированию резистентности к этим препаратам со стороны других возбудителей инфекций), менее благоприятного (по сравнению с пенициллином) профиля нежелательных лекарственных реакций, а также более высокой стоимости. Необходимо помнить, что данная группа препаратов имеет противопоказания для применения в детском возрасте.

Подчеркивается, что в условиях умеренного климата в зимне-весенний период около 20% детей школьного возраста могут быть бессимптомными носителями глоточной БГСА-инфекции. При этом на фоне БГСА-колонизации, которая может длиться ≥ 6 мес., возможно развитие интеркуррентного вирусного фарингита. В большинстве случаев БГСА-носительства антибактериальная терапия не показана.

Однако существуют особые ситуации, при которых назначение антибиотиков оправдано:

- 1) в период вспышки ОРЛ, постстрептококкового гломерулонефрита или инвазивных БГСА-инфекций в данном регионе;
- 2) во время вспышки БГСА-ассоциированного тонзиллита/фарингита в закрытых и полужакрытых коллективах (воинские части, интернаты и т.п.);
- 3) при наличии ОРЛ в анамнезе у пациента или ближайших родственников;

- 4) в семье, члены которой излишне обеспокоены в отношении БГСА-инфекции;
- 5) при определении показаний к тонзиллэктомии по причине БГСА-носительства.

В указанных случаях целесообразны 10-дневные курсы лечения амоксициллин/клавуланатом или клиндамицином.

Применение бензатин-пенициллина (в ряде случаев – пожизненное) по-прежнему составляет основу вторичной профилактики ОРЛ. В настоящее время доказано превосходство назначения бензатин-пенициллина по схеме 1 раз в 3 нед. над ежемесячным его введением. В литературе последних лет активно обсуждаются возможности создания новых лекарственных форм бензатин-пенициллина на основе нанотехнологий, в частности, микроэмульсий и мицеллярных систем. Полагают, что внедрение данных технологий обеспечит явные преимущества, в первую очередь касающиеся фармакокинетики препарата, но это – дело ближайшего будущего.

Широко практиковавшееся ранее ежедневное применение эритромицина у больных с ОРЛ в анамнезе при непереносимости бета-лактамов антибиотиков в настоящее время нецелесообразно из-за повсеместного нарастания резистентности А-стрептококка к макролидам. В качестве альтернативы у данной категории пациентов может рассматриваться своевременное курсовое лечение макролидами каждого случая верифицированного А-стрептококкового тонзиллита/фарингита.

Несмотря на то что появившиеся в последние годы новые антибактериальные средства существенно расширили возможности антимикробной терапии БГСА-ассоциированного тонзиллита, они не решили данную проблему полностью. В связи с этим многие исследователи возлагают большие надежды на противострептококковую вакцину. Результаты исследований с участием 30 здоровых добровольцев показали, что соз-

данная рекомбинантная вакцина против А-стрептококка стимулирует иммунный ответ без каких-либо признаков токсичности. По мнению создателей, она способна обеспечивать защиту против большинства А-стрептококковых штаммов, в том числе вызывающих острый тонзиллит, синдром стрептококкового токсического шока и некротизирующий фасциит.

Однако на сегодняшний день готовность к активному внедрению БГСА-вакцины представляется достаточно низкой. Так, в ходе опроса, проведенного американскими исследователями среди педиатров, оказалось, что при отсутствии согласия со стороны родителей БГСА-вакцинацию рекомендовали лишь 40% респондентов.

Вместе с тем некоторые авторы полагают, что «подход к разработке вакцины с применением М-протеина не обеспечил необходимого прорыва в течение последних 40 лет». Поэтому наиболее перспективным путем для создания БГСА-вакцины представляется идентификация новых общих для всех штаммов А-стрептококковых компонентов, обладающих иммунореактивными свойствами. Этими компонентами предположительно могут быть иные белки клеточной стенки стрептококка, гликопротеины, полисахариды и т.д.

Вклад академика В.А. Насоновой в развитие проблемы острой ревматической лихорадки

В 1970 г. академик В.А. Насонова встала за штурвал Института ревматологии и, будучи в течение 30 лет его директором, продолжала, наряду с другими заболеваниями (системная красная волчанка, ревматоидный артрит, подагра), заниматься проблемой ОРЛ. Она внесла много нового, оригинального и принципиально важного в ее изучение.

В.А. Насонова горячо поддерживала концепцию клапанного поражения сердца и, в частности, клинико-эхо-кардиографические

критерии вальвулита митрального и аортального клапанов при ОРЛ, впервые разработанные в отечественной педиатрической ревматологии детским отделением нашего института. Посещая детскую клинику, она неоднократно говорила, что педиатры имеют дело с естественной моделью заболевания.

Несомненной заслугой В.А. Насоновой явилось внедрение в отечественную ревматологию вместо термина «ревматизм» терминологического обозначения «острая ревматическая лихорадка», которым в последние десятилетия пользовались зарубежные ревматологи. Это открыло принципиально новые возможности. Коллеги из разных стран теперь могли говорить на одном языке, вкладывая в это понятие одно и то же содержание, ученые могли более точно сопоставлять результаты научных исследований. В отличие от многих исследователей, В.А. Насонова утверждала, что характерным признаком поражения сердца при ОРЛ следует считать не миокардит или перикардит, а вальвулит митрального и/или аортального клапанов. В настоящее время это находит подтверждение в подавляющем большинстве зарубежных работ.

С именем В.А. Насоновой тесно связан последний вариант отечественной классификации ОРЛ. Она была инициатором, организатором и вдохновителем работы над ней. Неоднократные встречи, горячие дискуссии со многими учеными способствовали формированию классификации, которой мы пользуемся в настоящее время.

Подводя итоги...

Внедрение результатов многолетнего труда большого коллектива исследователей в практическое здравоохранение ознаменовалось значительными успехами в борьбе с ОРЛ. Первичная заболеваемость ОРЛ, по данным ряда исследователей, снизилась более чем в 100 раз, сократилась распространенность болезни, одновременно произошло смягчение клинических проявлений ОРЛ, резко упала летальность.



Согласно высказываниям академика В.А. Насоновой, «трудно назвать какое-либо другое заболевание, статистические материалы которого за относительно короткий срок претерпели бы столь ошеломляющие изменения».

Патоморфоз ОРЛ в XXI в. несомненно привел к улучшению прогноза, но в то же время значительно затруднил диагностику заболевания и правильную интерпретацию основных проявлений ОРЛ: кардита, артрита, хореи, что потребовало значительного расширения диагностического поиска.

Существенным вкладом в изучение проблемы ОРЛ явилась разработка многоцентровой программы по выяснению влияния возрастной реактивности на течение ОРЛ в широком диапазоне: от детей и подростков до взрослых и пожилых людей. Выявлены особенности течения болезни в детском возрасте. Выполнение этой программы обогатило ревматологию, особенно педиатрическую, новыми данными.

Конец XX и начало XXI в. – это время внедрения в медицину новых технологий, в том числе совершенствования методов доплеровской ЭхоКГ. «Эра эхокардиографии» значительно расширила возможности клинициста в ранней диагностике поражений сердца, способствуя подбору своевременной противоревматической терапии, улучшая прогноз заболевания.

Надо сказать, что наряду с колоссальными успехами в сложной проблеме ОРЛ имеются нерешенные вопросы.

Так, следует помнить о естественном течении ОРЛ, которая может характеризоваться волнообразностью своих проявлений. Нельзя забывать и об эволюции стрептококковой инфекции, которая способна проявить свою мощь в любое время, что может сопровождаться ростом заболеваемости ОРЛ.

Необходимо понимать, что выросло целое поколение врачей, которые не видели больных с истинной ОРЛ, и поэтому сейчас, в XXI в.,

как никогда актуально звучат слова мыслителя средневековья Парацельса: «Болезнь не может приспособиться к знаниям врача».

Послесловие

Анализируя и обобщая более чем полувековой (1960–2015) опыт наблюдения за большой когортой пациентов (несколько тысяч детей и взрослых), страдающих ОРЛ, оценивая вопросы эпидемиологии, клинические проявления заболевания, результаты широкого спектра дополнительных методов обследования (лабораторные, инструментальные) с применением кибернетических приемов и ЭВМ, мы выявили большой спектр глобальных, разноплановых изменений, которые коснулись распространенности, заболеваемости ОРЛ, летальности при ней. Выявлены изменения клинического облика болезни на протяжении большого промежутка времени.

Никакое другое ревматическое заболевание не показывало таких ошеломляющих положительных результатов. ОРЛ преподнесла нам много сюрпризов, приготовила много загадок. И все это мы видели своими глазами.

Чем же еще нам запомнился XX век? Во-первых, бесспорной положительной эволюцией ОРЛ, главным образом, со стороны клинического симптомокомплекса, в первую очередь – диагностических критериев, используемых нами в течение этого времени. Так, среди критериев ОРЛ отдельные симптомы и признаки исчезли полностью и не встречаются последние 15–20 лет. К ним относятся прежде всего ревматические узелки. Можно ли понять, почему этот признак-симптом исчез первым – или этот вопрос останется загадкой?

Следующий основной критерий ОРЛ, кольцевидная эритема, стал встречаться значительно реже. Однако мы наблюдали пациентов с рецидивирующей анулярной сыпью при очень скромных других клинических симптомах заболевания.

Очень интересная метаморфоза произошла с артритом. Хотя до

последнего времени сохранялся его летучий болевой характер («синдром простыни»), число пораженных суставов стало значительно меньше, вплоть до моноартикулярных форм. Иногда процесс принимал пролонгированное течение, поражая преимущественно кисти пациента, что дало основание обсуждать коморбидность двух состояний – ОРЛ и ювенильного артрита. Что это – не совсем понятная особенность течения ОРЛ или только данного симптома?

Большие изменения произошли в облике выраженного кардита с ранним формированием в его исходе сложных пороков сердца. Ярко выраженный кардит, который был бичом в странах с высоким и средним уровнем заболеваемости ОРЛ, в последние 10–15 лет встречается крайне редко. Совершенствование возможностей ЭхоКГ-исследований позволило расширить диапазон распознавания ревматического поражения сердца, что в значительной степени способно улучшить прогноз заболевания путем раннего применения лечебных и профилактических методов воздействия на болезнь. Однако остается вопрос: связано ли наблюдающееся в настоящее время субклиническое течение кардита только с расширением наших диагностических возможностей?

Самым интригующим проявлением ОРЛ на протяжении всего XX в. оставалась хорея. Она, как и другие признаки этого заболевания, несомненно проделала положительную динамику. Ее особенностью явилось то, что в последние годы она чаще всего поражала детей, перенесших перинатальную энцефалопатию и нередко имеющих функциональные тики. Это позволило нам говорить о сочетании или коморбидности указанных состояний.

Важное место в ряду дифференциально-диагностических состояний занял синдром PANDAS, который с момента своего описания стал весьма популярной концептуальной моделью среди практикующих врачей и исследо-

вателей. Однако многочисленные попытки установить его частоту среди детей с тиками и обсессивно-компульсивными расстройствами оказались безуспешными. Патогенез болезни остается неясным, и реальные диагностические биомаркеры до сих пор не выявлены. Существенные трудности возникли в подтверждении взаимосвязи повторных БГСА-инфекций глотки и обострения тиков или обсессивно-компульсивных расстройств в ходе дальнейшего течения болезни. Кроме того, у указанных больных не выявлено корреляций между наличием антител к базальным ганглиям, повышением уровня цитокинов в ликворе и обострением неврологической симптоматики. Остается нерешенным вопрос о длительном профилактическом применении антибиотиков (например, у больных с ревматической хо-

реей). В связи с этим многие авторы подчеркивают необходимость проведения дальнейших исследований с целью определения клинически очерченного постстрептококкового синдрома и выделения его из массы острых педиатрических нейropsychиатрических расстройств.

Хотелось бы подчеркнуть, что полувековой опыт изучения ОРЛ открыл нам глаза на многие особенности ее течения. Но не меньше задач остаются нерешенными. Чем еще удивит нас ОРЛ в XXI в.? Сохранит ли она свою уникальность или поставит перед нами новые вопросы?

Цитата из Овидия, представленная в виде эпиграфа к настоящей статье, полностью соотносится с современным состоянием проблемы ОРЛ. Об этом, в частности, свидетельствует имеющийся симптомокомплекс у ряда наших больных,

наблюдаемых в настоящее время. Интерес к ОРЛ по-прежнему не угасает. Поэтому авторы считают целесообразным завершить данную статью высказыванием академика В.А. Насоновой: «Острая ревматическая лихорадка – проблема, которую забывать нельзя».

Прозрачность исследования

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы принимали участие в разработке концепции и плана исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за статью. ■

Список литературы

1. Нестеров А.И. Ревматизм. – Москва: Медицина, 1973. – 392 с. [Nesterov A.I. Revmatizm [Rheumatism]. – Moscow: Medicina, 1973. – 392 p.]
2. Насонова В.А., Кузьмина Н.Н., Белов Б.С. Классификация и номенклатура ревматической лихорадки. Научно-практическая ревматология. – 2004; 42 (2): 48–52 [Nasonova V.A., Kuz'mina N.N., Belov B.S. Classification and nomenclature of rheumatic fever. Nauchno-Prakticheskaja Revmatologija = Rheumatology Science and Practice. – 2004; 42 (2): 48–52 (In Russ.)].
3. Фоломеева О.М., Амирджанова В.Н., Якушева Е.О., Логинова Е.Ю. Ревматические болезни и ревматологическая служба в Российской Федерации (по данным 1995 г.). Клиническая ревматология. – 1996; (4): 29–34 [Folomeeva O.M., Amirdzhanova V.N., Jakusheva E.O., Loginova E.Ju. Rheumatic diseases and rheumatological service in the Russian Federation (according to 1995). Klinicheskaja Revmatologija = Clinical Rheumatology. – 1996; (4): 29–34 (In Russ.)].
4. Veasy L.G., Tani L.Y., Hill H.R. Persistence of acute rheumatic fever in the intermountain area of the United States. J. Pediatr. – 1994; 124 (1): 9–16. doi: 10.1016/S0022-3476(94)70247-0
5. Kaplan E.L. Rheumatic fever. Curr Opin Rheumatol. – 1990; 2 (5): 836–8. doi: 10.1097/00002281-199002050-00025
6. Denny F.W. T. Duckett Jones and rheumatic fever in 1986. T. Duckett Jones Memorial Lecture. Circulation. – 1987; 76 (5): 963–70. doi: 10.1161/01.CIR.76.5.963
7. Kumar R.K., Tandon R. Rheumatic fever & rheumatic heart disease: the last 50 years. Indian J. Med. Res. – 2013; 137 (4): 643–58.
8. Заболеваемость населения России в 2014 г. Статистические материалы. – Москва, 2015. [Zabolevaemost' naseleniya Rossii v 2014 g. Statisticheskie materialy [Morbidity of the population of Russia in 2014. Statistical materials]. – Moscow, 2015].
9. Ротта И. Перспективы новых подходов в диагностике инфекций, вызванной стрептококком группы А и контроль за ревматической лихорадкой. Ревматология. – 1986; (6): 3–8 [Rotta I. Prospects for new approaches in diagnosis and infections caused by group A streptococcus and control of rheumatic fever. Revmatologija. – 1986; (6): 3–8 (In Russ.)].
10. Насонова В.А., Бронзов И.А. Ревматизм. – Москва: Медицина, 1978. – 192 с. [Nasonova V.A., Bronzov I.A. Revmatizm [Rheumatism]. – Moscow: Medicina, 1978. – 192 p.]
11. Gewitz M.H., Baltimore R.S., Tani L.Y., et al. Revision of the Jones Criteria for the diagnosis of acute rheumatic fever in the era of Doppler echocardiography: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. – 2015; 131 (20): 1806–18. doi: 10.1161/CIR.0000000000000205
12. Шох Б.П., Мединцева Л.Г. Клинические проявления и исход первой атаки ревматизма у детей в 1980-е годы. Клиническая ревматология. – 1993; (1): 12–5 [Shoh B.P., Medynceva L.G. Klinicheskie projavlenija i ishod pervoj ataki revmatizma u detej v 1980-e gody. Klinicheskaja Revmatologija = Clinical Rheumatology. – 1993; (1): 12–5 (In Russ.)].

Впервые опубликовано в журнале «Научно-практическая ревматология», №55 (2), 2017 г., стр. 125–137.

Национальная Палата Здравоохранения Республики Казахстан
Казахский медицинский университет непрерывного образования
ОО «Медицинское объединение профессионального роста»
Профессиональная ассоциация клинических фармакологов и фармацевтов РК
Ассоциация международных фармацевтических производителей в РК

XI Международный конгресс – 2018 ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО – КАЗАХСТАН



24-25 октября г. Алматы

Атакент Парк Отель
ул. Тимирязева, 42

26 октября г. Шымкент

Театр оперы и балета
ул. Аскарова, 45

**Ведущие ученые
Казахстана, России, Украины**

Направления Конгресса:

кардиология, пульмонология,
антибиотикотерапия,
гастроэнтерология, неврология,
эндокринология,
педиатрия, гинекология

Организатор

КОМПАНИЯ



По вопросам участия обращаться:

тел. +7 (727) 327 7245, моб. +7 (701) 716 78 34

E-mail: masters.trade@mail.ru www.chil.kz

Новые подходы ко вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений

Эффективная сердечно-сосудистая профилактика, несмотря на разработку четких рекомендаций, до сегодняшнего дня остается нерешенной задачей. Как преодолеть пропасть между теорией и практикой и обеспечить реальное внедрение существующих стандартов в повседневную деятельность врачей-кардиологов, терапевтов, специалистов семейной медицины? Этот вопрос рассмотрела на X Международном конгрессе «Человек и лекарство – Казахстан» доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по кардиологии и постдипломному образованию «НИИ кардиологии и внутренних болезней» Минздрава Гульнара Алдешовна Джунусбекова.

Вопреки непрерывному совершенствованию методов диагностики и лечения кардиологических больных, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются наиболее актуальной проблемой здравоохранения большинства стран мира в XXI веке, ежегодно унося 17 млн. жизней. Уже сегодня сердечно-сосудистые заболевания ответственны примерно за половину смертей в странах Европы.

В последние десятилетия заболеваемость ССЗ значительно «помолодела». Это относится и к артериальной гипертензии (АГ). Уже с 30-летнего возраста АГ является основной причиной заболеваемости ИБС и инвалидности, а с 40 лет – преждевременной смерти. Продолжает расти и заболеваемость инфарктом миокарда (ИМ), особенно среди лиц молодого и среднего возраста. Частота возникновения ИМ в возрасте до 40 лет достигает 35%. При этом у выживших сохраняется высокий риск повторной сердечно-сосудистой (СС) катастрофы.

Опыт стран, добившихся значительного снижения СС смертности, указывает на необходимость активно заниматься вопросами

профилактики ССЗ, основанной на снижении кардиологических факторов риска. Реализация этой стратегии обуславливает необходимость активной коррекции факторов риска с помощью изменения образа жизни пациентов в направлении оздоровления и, если требуется, адекватной фармакотерапии с достижением целевых уровней параметров модифицируемых факторов – артериального давления (АД), липидного состава плазмы крови и других.

Результаты крупных международных исследований свидетельствуют, что осуществление вторичной профилактики больных ССЗ в соответствии с общепринятыми стандартами позволяет добиться значительного снижения частоты СС осложнений, а также инвалидности и смертности. Однако внедрение в практику рекомендаций остается серьезной проблемой во всех странах. Разрыв между наукой и практической медициной продолжает сохраняться. Возможный выход из сложившейся ситуации – последовательное и целенаправленное изучение данного вопроса и выявление реального состояния дел в области вторичной профилактики СС



осложнений у пациентов с ССЗ и, следовательно, разработка адекватных мер по исправлению сложившейся ситуации.

Во вторичной профилактике СС событий нуждаются, во-первых, пациенты с ИБС, среди которых необходимо особо выделить больных, перенесших острый коронарный синдром (ОКС) и ИМ, во-вторых, больные с другими клиническими проявлениями атеросклероза – АГ, с цереброваскулярной патологией или заболеваниями периферических артерий. Мероприятия по вторичной СС профилактике – важный аспект ведения и пациентов с сахарным диабетом (СД), который рассматривается сегодня как эквивалент ИБС.

Какова эффективность фармакотерапевтической вторичной профилактики СС осложнений у пациентов, имеющих ССЗ, в реальной клинической практике отечественных амбулаторных специализированных лечебно-профилактических учреждений?

Профессор Г.А. Джунусбекова провела анализ эффективности фармакотерапевтической вторичной профилактики СС осложнений у пациентов, имеющих ССЗ, в амбулаторных условиях, и дала оценку медикаментозной коррекции факторов риска, а также обозначила те, которым врачи амбулаторного звена в повседневной практике уделяют недостаточно внимания, но которые имеют определяющее значение для выбора стратегии вторичной профилактики ССЗ и их осложнений.

На этапе амбулаторного лечения установлена низкая степень фармакотерапевтической коррекции модифицируемых факторов риска СС явлений у пациентов с ССЗ в анамнезе. Зафиксирован неадекватный контроль основных параметров факторов риска в изучаемой популяции больных: индекса массы тела, уровня артериального давления (АД), показателей липидного профиля, глюкозы крови натощак. В реальной клинической практике выполнение не всегда соответствует современным рекомендациям по фармакотерапии.

Низкая приверженность пациентов назначенному лечению – проблема, которая существует во всем мире. Пациенты, которым рекомендована многокомпонентная терапия, не принимают все рекомендованные препараты. 24% пациентов не следуют назначенному лечению уже в первые 7 дней после ИМ, 34% пациентов прекращают прием как минимум одного из назначенных препаратов сразу после выписки и 17% пациентов прекращают прием 3-х из назначенных препаратов в первый месяц после выписки, ссылается Г.А. Джунусбекова на исследования.

Очевидно, что даже через 3 года после перенесенного ИМ у пациентов сохраняется высокий тромбогенный потенциал. При отмене антиагрегантов вновь запускаются механизмы агрегации тромбоцитов, а прекращение приема статинов приводит к угнетению вазопрокторных механизмов, резкому ухудшению функции эндотелия со-

судов, активации проатерогенных и воспалительных реакций в сосудистой стенке.

Один из эффективных способов повышения приверженности терапии – снижение кратности приема препарата при сохранении его эффективности. Существует достаточно доказательств того, что прием препаратов однократно в сутки сопровождается лучшей приверженностью, чем двукратный прием, и тем более многократный.

Движение на пути от теоретических предпосылок к созданию полипилла в направлении активной фармацевтической разработки комбинированного лечебного средства (ЛС) сопровождалось рядом проблем. Одним из таких сложных процессов является выбор препаратов, входящих в состав комбинированной таблетки. Предполагалась возможность создания полипилла, содержащего 6 различных субстанций для достижения максимальной потенциальной пользы.

Невзирая на то что идея сочетания столь многочисленных компонентов в одной таблетке кажется привлекательной для определенных популяций пациентов, реалии заключаются в том, что сложность производства такой комбинированной лекарственной формы возрастает с присоединением каждого отдельного компонента из-за различий их химических свойств.

Эффективность препаратов, включенных в полипилл, является общепризнанной, при этом принципы фармакотерапии на популяционном уровне заключаются в том, что ЛС сами по себе должны обладать приемлемым соотношением «риск/польза», и их применение в целях вторичной профилактики СС осложнений должно базироваться на терапевтическом эффекте и адекватном профиле переносимости, имеющем соответствующую доказательную базу. В то же время, применение полипилла является простым и эффективным способом улучшить приверженность к лечению в целях уменьшения вероятности возник-

новения СС событий, особенно на фоне популяризации модификации образа жизни для комплексного контроля факторов риска.

В связи с этим и появилась идея создания «полипилла» – комбинированного лекарственного препарата в форме таблеток или капсул, который содержал бы ацетилсалициловую и/или фолиевую кислоты, антигипертензивное средство и один из статинов, что способствовало бы повышению эффективности профилактики и лечения ССЗ.

Как показали исследования, прием препаратов, в состав которых входит несколько ключевых ЛС, способен эффективно снижать действие факторов риска развития СС событий; кроме того, подобные препараты дополнительно обладают удобством в применении и экономически выгодны.

В числе основных причин низкой комплаентности современных пациентов эксперты выделяют следующие: дороговизна терапии, психологические особенности больного, к которым относится отрицание заболевания, страх большого количества препаратов и, соответственно некорректный их прием, невысокие волевые качества, забывчивость и низкий уровень интеллекта, неправильный выбор препарата, и его недостаточно хорошая переносимость, сложные схемы лечения.

Идея «полипилла» как многокомпонентного лекарства обладает особым потенциалом для уменьшения бремени ССЗ в странах с низким и средним среднедушевым доходом, в которых показатель смертности от таких болезней высок.

Использование полипилл в качестве главного метода профилактики ССЗ является своего рода стратегией массовой «вакцинации» людей, у которых отсутствуют симптомы ССЗ, а критериями для назначения таких препаратов служат возраст – более 55 лет, или наличие факторов риска.

В ходе нескольких клинических исследований было доказано, что комбинированные препараты по-

липид хорошо переносятся пациентами и способны уменьшать относительный риск СС явлений на 60%–70% за счет умеренного снижения АД и уровня липопротеинов низкой плотности.

Прием комбинированных препаратов группы «полипилл» пациентами с уже выявленными ССЗ позволяет устранить своеобразный временной разрыв в лечении, связанный со вторичной профилактикой таких болезней. Это станет возможным благодаря упрощению алгоритмов лечения, повышению комплаентности терапии и улучшению доступа к ЛС населения. Важность соблюдения режима лечения для вторичной профилактики СС событий неопределима. Положительные результаты уже проведенных клинических исследований привели к одобрению нескольких препаратов группы «полипилл» (например, Polycap, Trinomia, Zycad).

Результаты нескольких новых масштабных клинических исследований (MINERVA, Focus) позволяют уточнить эффективность полипила и степень приверженности пациентов к такому лечению.

В исследовании MINERVA (2016 г., программа AURA) показано, что «частичная» приверженность к комплексной терапии ИАПФ и статинами (нарушение режима приема препаратов, снижение доз, отказ от одного из компонентов) не приводит к снижению риска развития СС осложнений у больных, перенесших ИМ. Эти данные демонстрируют, что во вторичной СС профилактике не может быть компромиссов, и все жизненно важные средства без исключения в адекватных дозах должны присутствовать в схеме медикаментозной терапии. Поэтому использование полипилла очень перспективно в плане повышения эффективности вторичной СС профилактики, предотвращения большого количества СС осложнений у пациентов с ИБС и спасения многих жизней.

Один из первых представителей полипилла является препарат Триномия. Его появление на между-

народном рынке – результат стратегии, направленной на снижение стоимости длительной вторичной профилактики, упрощение терапии и повышение приверженности пациентов к лечению. Эта стратегия отражена в рекомендациях ЕОК по профилактике СС осложнений в клинической практике. В частности, европейские эксперты рекомендуют оценивать приверженность больных к терапии, выявлять причины нарушения режима приема препаратов и содействовать его соблюдению. Указывается также на возможность использования «полипилла» и фиксированных комбинаций в схемах лечения с целью повышения приверженности больных к приему ЛС. Важно, что комбинирования различных активных ингредиентов в одной капсуле удалось достичь, избегая физико-химической несовместимости, и в то же время сохраняя биофармацевтические и фармакокинетические свойства каждого компонента в отдельности.

В состав плотной желатиновой поликапсулы входит 3 быстро высвобождающихся таблетки:

- Рамиприл (1 таблетка) в дозах 2,5; 5 и 10 мг – один из двух ИАПФ, эффективность которых в улучшении прогноза у пациентов с ИБС доказана в рандомизированных клинических исследованиях. ИАПФ снижают плазменный и тканевый уровни ангиотензина II. Максимальное угнетение активности АПФ в плазме крови (>90%) наблюдали через 1–4 ч., при этом 80% ингибирование удерживается спустя 24 ч. В эпидемиологических исследованиях последовательно продемонстрировали, что высокий уровень артериального давления (АД) коррелирует с риском развития ССЗ и цереброваскулярных событий, при этом прием антигипертензивных препаратов снижает риск развития обоих состояний – не только у пациентов с АГ, а также и у лиц с высоким СС риском и нормальным уровнем АД. Согласно актуальному Руководству Европейского кардиологического общества, ИАПФ рекомендованы пациентам с АГ и

гипертрофией ЛЖ, СН и дисфункцией ЛЖ, ИМ, сахарным диабетом (СД), поражением периферических артерий, хронической болезнью почек (ХБП) или микроальбуминурией, метаболическим синдромом и атеросклерозом. В исследовании HOPE показано, что у пациентов высокого риска в возрасте ≥ 55 лет с верифицированным ССЗ, либо у пациентов с СД и наличием СС фактора риска, применение рамиприла (10 мг/сут. на протяжении 5 лет) статистически значительно снижало показатели смертности, ИМ и цереброваскулярных событий. Сходные преимущества получили и у пациентов с СД. В данном исследовании применение рамиприла также способствовало достоверному снижению риска возникновения СН у пациентов без данных о сниженной фракции выброса (ФВ) ЛЖ или СН, а также риска развития больших СС событий, СС смерти, ИМ и цереброваскулярных событий у лиц пожилого возраста. Анализ исследований выявил, что применение ИАПФ способствовало статистически значимому снижению риска развития серьезных сосудистых событий у пациентов с атеросклерозом без данных о наличии СН либо систолической дисфункции ЛЖ. Аналогично, применение ИАПФ сопровождалось снижением общей смертности и риска развития больших СС конечных точек у пациентов с ИБС без систолической дисфункции ЛЖ или СН. У пациентов с ИМ применение рамиприла способствует снижению риска смерти на 27% по сравнению с плацебо. Эта польза сохранялась у пациентов, принимающих АСК. Интересно отметить, что ИАПФ были эффективны при совместном применении с антиагрегантами и липидснижающими препаратами. Рамиприл сдерживал снижение скорости клубочковой фильтрации в большей степени, чем этого ожидали от снижения уровня АД. Таким образом, в актуальных руководствах Американской ассоциации сердца/Американской коллегии кардиологов и Европейского кардиологического общества ИАПФ рекомендованы всем паци-

ентам с ФВ ЛЖ <40% для снижения риска госпитализаций в связи с СН и риска преждевременной смерти, а также всем пациентам, перенесшим ОКС, при отсутствии противопоказаний.

■ Доза аторвастатина в поликапсуле – 20 мг. Аторвастатин – селективный и конкурентный ингибитор 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим А (3-ГМГ-КоА) редуктазы – снижает синтез ХС в печени. У пациентов с гиперхолестеремией или со смешанной гиперлипидемией аторвастатин дозозависимо (10–80 мг в сутки) снижает уровень общего ХС (30–46%), ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (37–55%), аполипопротеина В (34–50%) и триглицеридов (14–33%), а также способствует повышению уровня ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), выраженность которого варьирует от 2 до 12%. Статины являются эффективными для первичной и вторичной профилактики ССЗ. Снижение уровня ХС ЛПВП на 1 ммоль/л (40 мг/дл) на фоне терапии статинами ассоциируется со снижением относительного риска (СОР) больших СС событий (ИМ, коронарная смерть, коронарная реваскуляризация или инсульт) на 21%, а также СОР сосудистой смертности на 12%. Продолжительная терапия ИБС, включавшая аторвастатин (средняя доза 24 мг/сут.), по сравнению с обычным лечением, способствовала статистически значимому СОР смерти от всех причин (СОР 43%), коронарной смертности (СОР 47%) и заболеваемости (СОР 54%), а также инсульта (СОР 47%). Результаты когортного исследования показали, что терапия статинами способствовала СОР госпитализации в связи с ИМ на 40%; суточная доза аторвастатина 20 мг была сопоставимой по эффективности 80 мг правастатина, 160 мг флувастатина и 40 мг симвастатина. Более того, раннее начало терапии аторвастатином (20 мг/сут. в течение первых 48 ч.) по сравнению с плацебо сопровождалось снижением риска развития больших неблагоприятных СС

и цереброваскулярных событий в отдаленный период. Аторвастатин в стандартной исходной дозе 20 мг в сутки рекомендован пациентам, у которых необходимо снизить уровень ХС ЛПНП на 35–50, применение аторвастатина в суточной дозе 20 мг снижает уровень ХС ЛПНП сопоставимо (43%) с 10 мг розувастатина и 80 мг симвастатина, а также в большей степени, чем 40 мг правастатина и 40 мг симвастатина. В этом руководстве применение аторвастатина в суточной дозе 20 мг рекомендовано в целях первичной профилактики ССЗ у лиц с или без СД 2-го типа, у которых 10-летний риск развития ССЗ составляет 10% и более; для вторичной профилактики ССЗ у пациентов с ХБП; а также у лиц в возрасте ≥ 85 лет для снижения риска нефатального ИМ. Поскольку применение аторвастатина в дозе 20 мг продемонстрировало, в целом, оптимальное соотношение между эффективностью и безопасностью, эта доза была выбрана для включения в состав представленного полипилла.

■ Доза АСК составляет 100 мг, что соответствует современным международным рекомендациям по проведению антитромбоцитарной терапии у пациентов с ИБС, а также после перенесенного ИМ и стентирования коронарных артерий. АСК угнетает агрегацию тромбоцитов путем необратимого ингибирования фермента циклооксигеназы-1 (ЦОГ-1), а ее антиагрегантный эффект сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцита (~10 сут.). Пр продемонстрирована эффективность низких доз АСК в целях профилактики СС смерти и общего количества цереброваскулярных событий. Интересно отметить, что низкие дозы АСК (до 325 мг/сут.) более эффективны для снижения риска развития ИМ или инсульта, чем высокие дозы препарата. Результаты мета-анализа 278 РКИ подтвердили, что продолжительная терапия АСК (75–125 мг/сут.), назначенная для вторичной профилактики у широкого круга па-

циентов высокого СС риска (перенесенные в анамнезе ИМ, инсульт или транзиторная ишемическая атака, или некоторые другие большие СС события), способствовала СОР возникновения новых СС событий на 32%; при этом не наблюдали достоверного неблагоприятного влияния на несердечно-сосудистую смертность, в то время как СОР возникновения некоторых исходов составляло 26% для дозового диапазона 160–325 мг, и лишь 19% – для доз в диапазоне от 500 мг до 1500 мг. В связи с благоприятным соотношением «польза/риск», прием АСК в низких дозах (75–125 мг) пожизненно является «краеугольным камнем» вторичной профилактики ИМ и смерти у пациентов с ИБС и другими ССЗ, ассоциированными с атеросклерозом, кроме тех случаев, когда применение АСК противопоказано.

Таким образом, каждый из препаратов, включенных в состав поликапсулы Триномия[®], имеет впечатляющую доказательную базу в области вторичной СС профилактики, и сегодня использование в полной мере потенциала главных ее компонентов становится как никогда реальным.

Фармакоэкономика препарата Триномия[®]. Триномия[®] – первая поликапсула в своем классе, которая в 2015 г. в ходе исследования DIANA (Великобритания) с участием пациентов с ИМ продемонстрировала экономическую эффективность, обусловленную повышением приверженности больных к лечению на 20% по сравнению с приемом рамиприла, аторвастатина и АСК в виде монопрепаратов. Исследователи также отметили, что использование полипилла может предупредить 47,3 фатальных и нефатальных ССЗ на 1000 пациентов в течение 10 лет, а каждое увеличение доли приверженных к терапии пациентов на 10% будет дополнительно предотвращать 6,7% ССЗ. Безусловно, снижение частоты развития тяжелых СС осложнений означает уменьшение затрат со стороны государства на лечение пациентов. ■

УТВЕРЖДЕНА Приказами 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 медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно азилсартана медоксомила свободной кислоты 40,0 мг) хлорталидон 12,5 мг

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, fumarовая кислота, натрия гидроксид, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, магния стеарат
Пленочная оболочка: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E 171), тальк, полиэтиленгликоль 8000, железа оксид красный (E 172), чернила серые F1 очищенные*
1 таблетка 40 мг/25 мг содержит

активные вещества: азилсартана медоксомила калия 42,68 мг (эквивалентно азилсартана медоксомила свободной кислоты 40,0 мг) хлорталидон 25 мг

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, fumarовая кислота, натрия гидроксид, гидроксипропилцеллюлоза, кросповидон, магния стеарат
Пленочная оболочка: гипромеллоза 2910, титана диоксид (E 171), тальк, полиэтиленгликоль 8000, железа оксид красный (E 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 «A/C» 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 «A/C» 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 медоксомилом.

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 максимума 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

Пожилые 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 анурией. 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 развиваться 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.

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 Гипокалиемиа, повышение уровня калия крови, гипонатриемия, снижение уровня натрия в крови, подагра
	Нечасто	
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головокружение, постуральное головокружение Синкопальное состояние, парестезия
	Нечасто	

Нарушения со стороны сосудов	Часто	Гипотензия
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, тошнота Рвота
	Нечасто	
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	Повышенный уровень креатинина крови Повышение уровня мочевины крови Повышение уровня глюкозы крови
	Часто	
	Нечасто	

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.

Азилсартана медоксомил Помимо нежелательных реакций, отмеченных выше при использовании препарата Эдарби® Кло, при использовании азилсартана медоксомила сообщалось о следующих нежелательных реакциях: о периферических отеках, мигрени и повышенном уровне креатинфосфокиназы 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
	Очень часто	
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Часто	Рост уровня липидов крови Гипомагниемия Гиперкальциемия, глюкозурия, ухудшение состояния метаболизма при диабете Гипохлоремический алкалоз
	Редко	
Нарушения со стороны нервной системы	Очень редко	Головная боль
	Редко	
Нарушения со стороны сердца	Часто	Постуральная гипотензия Нарушения сердечного ритма
	Редко	
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Редко	Аллергический отек лёгких
	Часто	
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Редко	Потеря аппетита, малое желудочно-кишечное расстройство Запор, боль в желудке Панкреатит
	Очень редко	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Редко	Внутрипеченочный холестаз или желтуха
	Часто	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Крапивница Фотосенсибилизация, кожный васкулит
	Редко	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Редко	Аллергический интерстициальный нефрит
	Часто	
Нарушения со стороны половых органов и молочной железы	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 медоксомила 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 пострегистрционного применения

При использовании препарата Эдарби® Кло о случаях развития ангионевротического отека сообщалось редко. Пострегистрционных спонтанных сообщений о других нежелательных реакциях обнаружено не было.

Противопоказания Гиперчувствительность к азилсартану медоксомилу или хлорталидону или к любому вспомогательному веществу; анурия; 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 медоксомила и хлорталидона при совместном приеме не изменяется. Исследования взаимодействия препарата Эдарби® Кло с другими лекарственными средствами не проводились, однако таким исследованиям подвергались азилсартан медоксомил и хлорталидон.
Азилсартана медоксомил Не наблюдалось никаких клинически значимых лекарственных взаимодействий в исследованиях азилсартана медоксомила или азилсартана в сочетании с

амлодипином, метформинами, хлорталидоном, дигоксином, флуконазолом, глибуридом, кетоконазолом, атформином, 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 путём 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, β₂-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 гипертонзией.

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 путём снижения перистальтики желудочно-кишечного тракта и скорости опорожнения желудка.

Противодиабетические лекарственные препараты (препараты для перорального приёма 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. Обследование пациентов с гипертонзией 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 (ГОМК).

Нарушение функции почек Эдарби® Кло Хлорталидон, компонент препарата Эдарби® Кло, нельзя использовать у пациентов с тяжёлой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин./1,73 м²). Пациенты со слабо/умеренно выраженной почечной недостаточностью в коррекции дозы не нуждаются. Следует отслеживать ухудшение почечной функции у пациентов с почечной недостаточностью путём 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, гиперкальциемию, 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.

Гипокалиемия 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 гипокалиемии следует скорректировать.

Гиперкалиемия 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.

Гипомагниемия Было показано, что тиазиды усиливают выведение с мочой магния, что может вызвать развитие гипомагниемии.

Гипонатриемия и гипохлоремический алкалоз Было показано, что тиазиды вызывают развитие гипонатриемии. Эдарби® Кло нельзя использовать у пациентов с рефрактерной гипонатриемией. Обычный дефицит хлоридов слабо выражен и не требует лечения.

Гиперкальциемия Тиазиды способны уменьшать выведение кальция с мочой и вызывать периодический 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 применение тиазидов 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 путём 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 развиваться 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 отменить 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 новорождённых (почечная недостаточность, гипотензия, гипокалиемия).

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 новорождённого 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 путём проведения диализа.

Хлорталидон Симптомами передозировки хлорталидона являются тошнота, слабость, головокружение и нарушения электролитного баланса. Специфического антидота 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 влагопоглощающему. По 2 контурных упаковок 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 аптек По рецепту

Производитель Такеда Фармасьютикал Компани Лтд., Осака Планта, Япония
17-85 Jusohonmachi 2-chome, Yodogawa-ku, Osaka 532-8686, Japan
17-85 Юсохонмачи 2-чoум, Йодoгaвa-кy, Ocaкa 532-8686, Япония

Наименование и страна организации-упаковщика Такеда Айлэнд Лтд, Ирландия

Bray Business Park, Kilruddery Co. Wicklow, Ireland
Брей Бизнес Парк, Килраддерри, 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 пострегистрационное наблюдение 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



Доказательная медицина в кардиологии: новые возможности в реальной клинической практике

Уже стало обязательным, что реальная клиническая практика должна опираться на данные доказательной медицины. Особенно это важно в управлении социально значимыми заболеваниями, такими как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца и их осложнения. Научно-практический семинар на тему «Доказательная медицина: новые возможности в реальной клинической практике» в Алматы собрал большое количество участников, желающих повысить собственный уровень знаний и улучшить помощь своим пациентам с сердечно-сосудистыми факторами риска. Ожидания врачей-практиков оправдались полностью. В выступлениях спикеров прозвучали не только данные последних исследований, но и вытекающие из них практические рекомендации.

Несмотря на усилия, направляемые государством и медиками в последние годы, артериальная гипертония (АГ) остается одним из основных факторов риска, приводящих к тяжелым осложнениям и смертности.

В своем выступлении доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней №2 КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова Назипа Ермуханбетовна Айдаргалиева привела статистические данные последних лет: в Европе в 2017 году ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) стали причиной летального исхода в 45% случаев. С 2007 по 2016 год в Казахстане отмечается положительная тенденция: смертность от болезней системы кровообращения снизилась в полтора раза. Вместе с тем, в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости АГ занимает 48%.

Нередко проблема усугубляется коморбидностью. К примеру, согласно регистру REACH (2006) в 80,3% ИБС сопровождается артериальной гипертонией.

Атеросклероз и артериальная гипертония имеют много общих патофизиологических механизмов развития, что прослеживается при сахарном диабете, инсулинорезистентности, ожирении, метаболическом синдроме.

Эффективный контроль артериального давления является одной из основных целей лечения АГ. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов ESC 2013, целевой уровень систолического АД ниже 140 мм рт.ст., диастолического – ниже 90 мм рт.ст. (у диабетиков – ниже 80 мм рт.ст.).

Однако известно, что целевых уровней достигают далеко не все пациенты: регулярно антигипертензивные препараты принимают 27% больных, из них достигают целевых значений артериального давления (АД) только 22%.

В этой связи, отметила профессор, оправдывает себя стратегия комбинированной терапии как стартовой. Такой подход к терапии важен у больных с высоким и очень высоким сердечно-сосудистым риском, а также при выраженном повышении артериального давления при артериальной гипертонии 2 и 3 степени.

Результаты многочисленных исследований продемонстрировали преимущества комбинированной тера-



пии перед монотерапией. Так, по данным итальянского исследования, которое включало более 200 тыс. пациентов с АГ, назначение стартовой комбинированной антигипертензивной терапии сопровождалось меньшей частотой возникновения сердечно-сосудистых осложнений, чем назначение стартовой монотерапии. По данным мета-анализа, эффективность комбинированной антигипертензивной терапии в 5 раз выше, чем монотерапии.

Важнейшим аргументом в пользу применения фиксированных комбинаций является тот факт, что применение одной и той же комбинации препаратов в фиксированной форме в сравнении со свободной формой повышает приверженность к лечению от 69 до 88%.

Существуют различные комбинации антигипертензивных препаратов. Среди них достойное место занимает комбинация антагонистов кальция с β -адреноблокаторами. Данная комбинация является рациональной с позиции гемодинамического и метаболического взаимодействий. Положительными эффектами кардиоселективных β -блокаторов являются: достоверное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, в том числе при сердечной недостаточности; выраженное кардиопротективное действие при лечении и профилактике инфаркта миокарда; отсутствие влияния на углеводный и липидный обмен.

Большой интерес представляет препарат **Алотендин** – фиксированная комбинация селективного β-блокатора – бисопролола и антагониста кальциевых каналов – амлодипина в лечении больных АГ.

Данная фиксированная комбинация в препарате Алотендин характеризуется, с одной стороны, синергизмом действия бисопролола и амлодипина и, с другой стороны, нивелированием выраженности побочных эффектов каждого из компонентов препарата. В этой связи этот препарат был удостоен Большой инновационной премии.

В Рекомендациях ESH/ESC 2013 по АГ бета-блокаторы рекомендуются в лечении больных АГ в сочетании с такими заболеваниями сердца, как сердечная недостаточность или ишемическая болезнь сердца. Применение антагониста кальция амлодипина приводит к снижению общего периферического сосудистого сопротивления и нагрузки на миокард; увеличению сердечного выброса в покое и при физической нагрузке; повышению толерантности к физической нагрузке; снижению гипертрофии левого желудочка; улучшению реологических свойств крови.

Высокая эффективность фиксированной комбинации подтверждается и данными клинических исследований. В исследовании Rapа, включавшем 801 пациента с АГ II степени, у 82,5% пациентов было достигнуто целевое АД.

Применение Алотендина по данным 24-часового мониторинга АД приводит к достоверному снижению средних уровней АД как в дневное, так и в ночное время до целевых уровней. Это сопровождается снижением величины нагрузки давлением в течение суток, уменьшением вариабельности систолического дневного АД, а также величины пульсового АД, что, в свою очередь, снижает риск развития сердечно-сосудистых осложнений.

Прием Алотендина у больных ИБС повышает толерантность к физической нагрузке и приводит к снижению функционального класса стенокардии и уменьшению дозы принимаемых нитратов.

Кроме этого, безусловно, фиксированные комбинации существенно влияют на повышение приверженности к терапии ввиду уменьшения количества принимаемых таблеток, а также лучшей переносимости.

В заключение, профессор перечисляет основные состояния, при которых целесообразно назначение Алотендина:

- в лечении АГ в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии с другими АГ средствами;
- хроническая стабильная стенокардия в виде монотерапии или в комбинации с другими антиангинальными средствами;
- у больных с высоким сердечно-сосудистым риском, а также при сочетании АГ с ИБС для адекватного контроля уровня АД и стенокардии и повышения приверженности к лечению.

Выступление **Евгения Евгеньевича Аверина**, известного российского кардиолога, доктора медицинских наук, профессора кафедры кардиологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, члена кардиологических российских (РКО, ОССН, РосОКР), европейских (ESC, ESCPR) и американского (ACC) обществ было посвящено управлению с позиций доказательной медицины другим фактором риска – нарушением липидного обмена и гиперхолестеринемией у больных с высоким и очень высоким риском.

Для того чтобы эффективно снижать сердечно-сосудистый риск, необходимо прежде всего определиться с группами пациентов. Очень высокий риск – это:

- Зарегистрированное ССЗ. Наличие в анамнезе ИБА, инфаркта миокарда, острого коронарного синдрома, ишемического инсульта или атеросклеротического поражения периферических артерий;
- Наличие значимой (стеноз = 50%) или осложненной атеросклеротической бляшки любой локализации;
- СД с поражением органов-мишеней, например, протеинурия или с одним из (ФР) факторов риска (курение, АГ, дислипидемия);
- ХБП тяжелой степени;
- 10-летний риск фатального исхода по SCORE.

Высокий риск характеризуется наличием следующих состояний:

- Уровень одного из факторов риска значительно повышен, например, холестерин больше 8 ммоль (потенциальная семейная гиперхолестеринемия) или АД больше 180/110 мм рт.ст.;
- Наличие необструктивной (стеноз 20–49%) атеросклеротической бляшки любой локализации;
- Большинство других пациентов с СД (некоторые



молодые люди с диабетом 1 типа могут быть с низким или умеренным риском);

- Умеренная ХБП;
- 10-летний риск фатального сердечно-сосудистого заболевания по SCORE.

Таким образом, дислипидемия является одним из самых значимых факторов риска, который в настоящее время уже нельзя игнорировать, она требует обязательной коррекции.

Результаты клинического исследования 35 903 пациентов старше 65 лет показывают, что статины достоверно снижают смертность на 11% и большие неблагоприят-



ные сердечно-сосудистые события на 8%. При инсультах статины демонстрируют не меньшую эффективность: в популяции 77 467 пациентов с ишемическим инсультом старше 65 лет назначение статинов привело к достоверному снижению смертности, повторных госпитализаций и больших неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 9%.

Статины эффективны для лечения острого коронарного синдрома (ОКС), поскольку выражено снижают холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), от достигнутой концентрации которого зависит улучшение функции эндотелия.

Профессор Е.Е. Аверин обратил внимание на основные положения в действующих рекомендациях ESC по лечению дислипидемии:

- Оценка общего сердечно-сосудистого риска с помощью такой шкалы, как SCORE рекомендована всем асимптомным лицам >40 лет, не имеющим хронических сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, хронической болезни почек или семейной гиперхолестеринемии.
- Высокий и очень высокий сердечно-сосудистый риск должен определяться на основании задокументированных СС заболеваний, сахарного диабета, умеренной или тяжелой хронической болезни почек, очень высоких индивидуальных факторов риска, семейной гиперхолестеринемии или высокого риска по SCORE.
- Уровень ЛПНП является основным показателем

липидного скрининга, и должен использоваться для вычисления сердечно-сосудистого риска. Уровень ХС ЛПНП является независимым фактором риска и включен в электронную шкалу SCORE и HeartScore.

- Уровень ЛПНП рекомендован как первичная мишень гиполипидемической терапии.
- Для пациентов с очень высоким сердечно-сосудистым риском целевой уровень ЛПНП составляет <1,8 ммоль/л (70 мг/дл), или снижение уровня ЛПНП не менее чем на 50%, если исходный уровень был от 1,8 до 3,5 ммоль/л (70–135 мг/дл).
- Для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском целью терапии должен быть уровень ЛПНП <2,6 ммоль/л (100 мг/дл), или снижение уровня ЛПНП не менее чем на 50%, если исходный уровень составлял от 2,6 до 5,1 ммоль/л (100–200 мг/дл).
- Статины представляют собой препараты первой линии в лечении дислипидемии и должны назначаться в наиболее высокой переносимой дозе, позволяющей добиться целевого уровня ЛПНП.
- Семейная гиперхолестеринемия должна быть заподозрена в случае развития хронической сердечной недостаточности у мужчин до 55 лет и женщин до 60 лет у лиц с ранним развитием ССЗ, имеющих сухожильные ксантомы, взрослых с повышением уровня ЛПНП выше 5 ммоль/л (190 мг/дл), детей с уровнем ЛПНП выше 4 ммоль/л (150 мг/дл).
- Терапия статинами рекомендована как пожилым пациентам с ССЗ, так и более молодым лицам.
- Статины в высокой дозе должны быть назначены как можно раньше после госпитализации с острым коронарным синдромом всем пациентам, не имеющим к ним противопоказаний или непереносимости, вне зависимости от уровня ЛПНП.

При всех доказательствах достижения эффекта от назначения статинов до сих пор среди практических врачей возникают вопросы, например, высокая стоимость при отсутствии конкретного ощутимого результата от приема препарата. Также переоценивается риск побочных эффектов и осложнений терапии и, наконец, формальное отношение к достижению целевых значений липидного спектра. Даже в благополучных странах Западной Европы, где 70% пациентов получают статины для снижения уровня ХС, целевые значения достигаются только у 53% больных. Наиболее частой является классическая ситуация «уровень холестерина стал нормальным, курс лечения можно завершить» или «временно прервать, пусть печень отдохнет». Таким образом, приверженность лечению снижается как по причине пациента, так и по врачебной. Уровень липидов вскоре после прекращения такого «курса лечения» вновь возвращается к исходным значениям, сохраняясь таким месяцы и годы, при этом пациент пребывает в уверенности, что он прошел «высокоэффективный» курс лечения. Другой распространенный вариант – это пациент, исправно принимающий минимальные дозы статинов с далеко не целевыми значениями липидного спектра, при этом уверенный, что у него-то «атеросклероз под контролем».

Розулип® Плюс

РОЗУВАСТАТИН / ЭЗЕТИМИБ

Капсулы

10 мг/10 мг

20 мг/10 мг



Розулип® Плюс
Rosulip® Plus

20 мг/10 мг

Розувастатин/Эзетимиб
(Rosuvastatin/Ezetimibe)

30 капсул

Розулип® Плюс
Rosulip® Plus

10 мг/10 мг

Розувастатин/Эзетимиб
(Rosuvastatin/Ezetimibe)

30 капсул

30 капсула

EGIS

ЛЕЧЕНИЕ
гиперхолестеринемии





Розулип® Плюс

Лекарственная форма

Капсулы 10 мг/10 мг, 20 мг/10 мг

Одна капсула 10 мг/10 мг содержит

активные вещества: розувастатина 10 мг (розувастатина цинка) и эзетимиба 10 мг

Одна капсула 20 мг/10 мг содержит

активные вещества: розувастатина 20 мг (розувастатина цинка) и эзетимиба 10 мг

Показания к применению

Лечение первичной гиперхолестеринемии у взрослых (в качестве дополнения к диете): при недостаточном контроле заболевания при монотерапии розувастатином; или в качестве заместительной терапии у пациентов с достаточным контролем заболевания при одновременном приеме обоих отдельных веществ в тех же дозах, что и фиксированная комбинация.

Способ применения и дозы

Препарат применяют строго по назначению врача!

Комбинированное лечение следует начинать только после определения требуемой дозировки розувастатина или обоих компонентов препарата. Коррекцию дозы можно проводить после 4 недель терапии.

Рекомендуемая суточная доза составляет одну капсулу, принимаемую независимо от пищи.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность Розулип Плюс у лиц младше 18 лет не установлены.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 70 лет рекомендуемая начальная доза розувастатина 5 мг. Комбинированную терапию следует начинать только после подбора подходящей дозы розувастатина или обоих компонентов.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легким или умеренным нарушением функции почек коррекция дозы не требуется.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легким нарушением функции печени (5–6 баллов по шкале Чайлда-Пью) коррекция дозы не требуется.

Побочные действия

Неблагоприятные реакции, отмечаемые при приеме розувастатина, обычно являются преходящими и имеют небольшую тяжесть.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активным веществам (розувастатин, эзетимиб) или к вспомогательным веществам. Заболевания печени в активной фазе, включая стойкое увеличение концентрации трансаминаз в сыворотке крови и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); беременность и период лактации; у женщин репродуктивного возраста, которые не используют эффективных методов контрацепции; выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина 30 мл/мин); миопатии; одновременный прием циклоспорина.

Лекарственные взаимодействия

Одновременное применение Розулип Плюс и циклоспорина противопоказано. У пациентов, принимающих эзетимиб и фенофибрат, существует риск развития желчнокаменной болезни и заболеваний желчного пузыря. Одновременное применение эзетимиба с другими фибратами не изучалось. Фибраты могут повышать экскрецию холестерина с желчью, что приводит к желчнокаменной болезни. Одновременное применение розувастатина и фузидиевой кислоты не рекомендуется, а если применения такой комбинации не избежать, необходимо тщательное наблюдение за состоянием пациента. Одновременный прием антацидов снижает скорость всасывания эзетимиба, но не оказывает влияния на его биодоступность и, следовательно, не является клинически значимой. Одновременное применение розувастатина и эритромицина характеризовалось уменьшением AUC_{0-t} и C_{max} розувастатина, соответственно, на 20 и 30%. Это взаимодействие, вероятно, является результатом повышения моторики кишечника, вызванного эритромицином. Между эзетимибом и лекарственными средствами, о которых известно, что они метаболизируются изоформами цитохрома P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 и 3A4 или N-ацетилтрансферазой, клинически значимых фармакокинетических взаимодействий не наблюдалось. Антагонисты витамина К. Как и в случае терапии другими ингибиторами HMG-CoA-редуктазы, начало терапии или увеличение дозы розувастатина у пациентов, получающих одновременно антагонисты витамина К (гепарин или другие антикоагулянты производные кумарина), может сопровождаться увеличением международного нормализованного отношения (МНО). После прекращения приема розувастатина или снижения его дозы, МНО может уменьшиться. В таких случаях рекомендуется мониторинг МНО.

Одновременная терапия эзетимиба в дозе 10 мг один раз в сутки не оказывала влияния на биодоступность варфарина и протромбиновое время. Однако при применении Розулип Плюс совместно с варфарином или с другими антикоагулянтами, необходимо мониторировать, показатель международного нормализованного отношения (МНО). Дигоксин. Клинически значимое взаимодействие розувастатина и дигоксина маловероятно.

Форма выпуска и упаковка

По 10 капсул в контурной ячейковой упаковке из комбинированной пленки «cold» (ОПА/ фольга алюминиевая/ ПВХ) / фольги алюминиевой. По 3 (30 капсул) контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную пачку.

Условия отпуска из аптек

По рецепту РК-ЛС-5N[№]122117; РК-ЛС-5N[№]122118

от 11.03.2016 до 11.03.2021

Перед назначением и применением ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению

Представительство в РК ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»

050060, г. Алматы, ул. Жарокова 286 Г

тел: + 7 (727) 247 63 34, + 7 (727) 247 63 33,

факс: + 7 (727) 247 61 41, e-mail: egis@egis.kz



Выходом из этой ситуации может быть проведение разъяснительной работы среди врачей и пациентов, более широкое использование высокоэффективных статинов и применение комбинированной липидснижающей терапии. В настоящее время высокоэффективным гиполипидемическим средством является розувастатин – препарат IV генерации. Ставшие уже классическими исследования STELAR, LUNAR, MIRACLE показали, что розувастатин значительно превосходит другие статины по гиполипидемической активности. В среднем снижение ХС ЛПНП на фоне терапии составляет 52–63% для доз 10 и 40 мг соответственно.

Розувастатин – новый препарат, отличающийся от других ингибиторов HMG-CoA-редуктазы сильным гиполипидемическим действием и благотворным влиянием на все фракции липопротеинов. Это позволяет эффективно снизить уровень холестерина ЛПНП и достичь необходимого значения этой липидной фракции у значительной части пациентов уже при применении 10 мг в сутки.

Среди фармакокинетических свойств розувастатина следует отметить гидрофильность и незначительный печеночный метаболизм, что может быть связано с лучшим профилем безопасности, он практически не проникает в мышцы и поджелудочную железу, с чем связано снижение риска рабдомиолиза и сахарного диабета, а также низким риском нежелательных взаимодействий с другими препаратами.

Доказано, что розувастатин обладает класс-эффектом. В настоящее время исследования в основном сосредоточены на изучении новых перспектив мощных статинов, таких как розувастатин – возможности торможения и обратного развития стенозирующего атеросклероза, оценке эффективности лечения у лиц с нормальным уровнем липидов, но другими «маркерами» повышенного риска.

Розувастатин продемонстрировал эффективность в первичной профилактике сердечно-сосудистых событий (нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт, госпитализация из-за нестабильной стенокардии, процедура артериальной реваскуляризации, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний), при этом также имеются подтверждения эффективности применения розувастатина в первичной профилактике у пациентов с низким риском, а также возможности регрессии атеросклеротических бляшек. Это единственный статин, показания к применению которого распространяются на пациентов с ХС ЛПНП 2 ммоль/л.

Преимущества лечения розувастатином наблюдались во всех подгруппах, независимо от возраста, пола, расы, страны рождения, наличия традиционных факторов риска или результата по фрамингемской шкале. Значительную пользу лечение принесло также популяции пациентов, которым традиционно приписывается низкий уровень сердечно-сосудистого риска.

Переключение с 10 мг аторвастатина на 5 мг розувастатина приводило к дополнительному значимому снижению ХС ЛПНП, ХС ЛПОНП и триглицеридов у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. Розувастатин дополнительно снижал общий объем атеросклеротической бляшки на 1,61 мм ($p=0,004$) и дополнительно увели-

чивал просвет сосуда на 2,10 мм ($p=0,046$) по сравнению с аторвастатином.

Профессор отметил, что при сравнительном анализе эффективности статинов по уровню снижения ХС ЛПНП розувастатин 20 мг соответствует аторвастатину 80 мг, а по уровню повышения ХС ЛПВП любая доза розувастатина превосходит любую дозу аторвастатина.

Несмотря на наличие различных статинов, целевой уровень ХС ЛПНП достигается примерно в 25% случаев. В этой связи в рекомендациях по контролю гиперхолестеринемии статины рекомендуются назначать в максимальной переносимой дозе, а при недостижении цели или плохой переносимости статинов добавление или переход на эзетимиб. При очень высоком риске и стойком высоком ХС ЛПНП на максимально переносимой дозе статинов в комбинации с эзетимибом или при непереносимости статинов переход на ингибиторы PCSK9.

В этой связи наличие фиксированной комбинации розувастатина и эзетимиба (Розулип Плюс) может способствовать значительному прогрессу в направлении достижения целевого уровня ХС ЛПНП 1,8 ммоль/л у больных очень высокого и 2,6 ммоль/л у больных высокого риска.

Эзетимиб селективно блокирует всасывание холестерина ворсинчатым эпителием тонкого кишечника, при этом не влияя на абсорбцию триглицеридов и жирорастворимых витаминов. Препарат достаточно хорошо изучен как в монотерапии, так и в комбинации с различными статинами. К примеру, его добавление к терапии симвастатином приводило к увеличению доли пациентов с достижением целевого уровня ХС ЛПНП с 19% до 72%.

В исследовании АСТЕ добавление эзетимиба к розувастатину 5 или 10 мг привело к значительному улучшению достижения целевых уровней ХС ЛПНП, по сравнению с удвоением дозы розувастатина: 51% пациентов, принимавших комбинированную терапию розувастатином и эзетимибом, достигли целевого ХС ЛПНП против 36% на монотерапии статином.

Таким образом, фиксированная комбинация Розулип Плюс – эффективный метод достижения целевых значений ХС ЛПНП у больных высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска. ■

Список литературы

1. Medinfo.kz
2. The REACH registry Investigators. JAMA. – 2006; 295: 180–189.
3. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal (2013); 34: 2159–2219.
4. RoRoberts B., Stickley A., Balabanova D. et al. The persistence of irregular treatment of hypertension in the former Soviet Union // J. Epidemiol Community Health. – 2012; 66: 11 1079–1082.
5. Johnes P.H. et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR trial) Am. J. Cardiol. – 2003; 92: 152–160.
6. Pitt B., et al. Am. J. Cardiol. – 2012; 109: 1239–1246.
7. Cagne C. et al. Am. J. Cardiol. – 2002; 90: 1084–1091.
8. Bays H.E. et al. Am J Cardiol. – 2011; 108: 523–530.

УДК: 616.1/.9

Система клинических индикаторов для больных хронической сердечной недостаточностью



А.С. Коротин – аспирант, А.Р. Киселев – д.м.н., ведущий научный сотрудник
ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

В статье освещаются клинические индикаторы качества медицинской помощи больным хронической сердечной недостаточностью. Индикаторы разработаны на основании клинических рекомендаций для аудита качества медицинской помощи в практическом здравоохранении. Даны определения индикатора и алгоритмы их вычисления.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, качество медицинской помощи, индикатор, клинический аудит, регистр.

A.S. Korotin – MD, Postgraduate, A.R. Kiselev – MD, DSc
Saratov State Medical University n.a. V.I. Razumovsky, Saratov

System of clinical indicators for patients with chronic heart failure

The article consecrates clinical quality indicators for patients with chronic heart failure. Indicators are developed on the basis of clinical guidelines for audit of health care quality in medical practice. Definitions and algorithms of calculation for each indicator are given.

Keywords: chronic heart failure, health care quality, indicator, clinical audit, registry.

Введение

В России отмечается высокая распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) [1]. С 2012 года действует многоцентровый национальный регистр больных ХСН, предназначенный для клинической экспертизы качества лечения данной категории пациентов [2]. Для этой цели в регистр ХСН интегрированы индикаторы, разработанные на основании действующих клинических рекомендаций по методологии Американского колледжа кардиологов [3, 4]. Данные индикаторы позволяют проводить оценку выполнения рекомендованных лечебно-диагностических мероприятий в заданной популяции за необходимый промежуток времени. Ежегодно данные регистра ХСН публикуются в виде отчетов о качестве [2, 5].

В последние годы для улучшения результатов медицинской помощи все чаще применяется клинический аудит – систематическая оценка ка-

чества медицинской помощи, направленная на выявление недостатков, препятствующих достижению запланированного результата, с целью их последующего устранения.

Представляется перспективным использовать для проведения клинического аудита больных ХСН индикаторы регистра больных ХСН. Экспертиза лечения в повседневной клинической практике должна базироваться на минимальном перечне показателей. В связи с этим система клинических индикаторов, действующая ранее в регистре больных ХСН, была оптимизирована, чтобы отвечать задачам клинического аудита.

В обновленной системе индикаторов для больных ХСН предлагаются следующие показатели для аудита качества лечения:

1. «Оценивалась фракция выброса левого желудочка»;
2. «Назначены иАПФ/АРА при систолической дисфункции

левого желудочка» (прим.: иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА – антагонисты рецепторов ангиотензина);

3. «Назначены бета-блокаторы при систолической дисфункции левого желудочка»;
4. «Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий».

Клинический индикатор «Оценивалась фракция выброса левого желудочка» контролирует проведение такого диагностического мероприятия, как ежегодная оценка фракции выброса левого желудочка у больных ХСН.

Полноту назначения основных групп лекарственных препаратов, улучшающих прогноз и клинические проявления заболевания у больных ХСН, оценивают индикаторы «Назначены иАПФ/АРА при систолической дисфункции левого желудочка», «Назначены бета-блокаторы

при систолической дисфункции левого желудочка» и «Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий».

Далее для каждого индикатора дано определение, порядок вычисления и алгоритм расчета с использованием Федерального регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и ХСН (<http://62.117.81.44/Register/>) (Свидетельство о регистрации программы для ЭВМ №2014615436 от 27.05.2014).

Индикатор «Оценивалась фракция выброса левого желудочка»

Определение: Доля больных с диагнозом ХСН, у кого определялась фракция выброса левого желудочка в течение последних 12 месяцев.

Числитель – число больных с ХСН, у кого определялась фракция выброса левого желудочка в течение последних 12 месяцев.

Знаменатель – больные с диагнозом ХСН, у которых имеются визиты к врачу в течение последних 12 месяцев.

Процедура вычисления клинического индикатора «Оценивалась фракция выброса левого желудочка» представлена на рисунке 1.

Индикатор «Назначены иАПФ/АРА при систолической дисфункции левого желудочка»

Определение: Доля больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%), кому назначались иАПФ/АРА в предшествующие 12 месяцев.

Числитель – число больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%) (прим.: ФВ – фракция выброса), кому назначались иАПФ/АРА в предшествующие 12 месяцев (на одном или нескольких визитах).

Знаменатель – число больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка, у которых имеются визиты в течение последних 12 месяцев и нет противопоказаний и побочных реакций на иАПФ и АРА.

Процедура вычисления клинического индикатора «Назначены иАПФ/АРА при систолической дисфункции левого желудочка» представлена на рисунке 2.

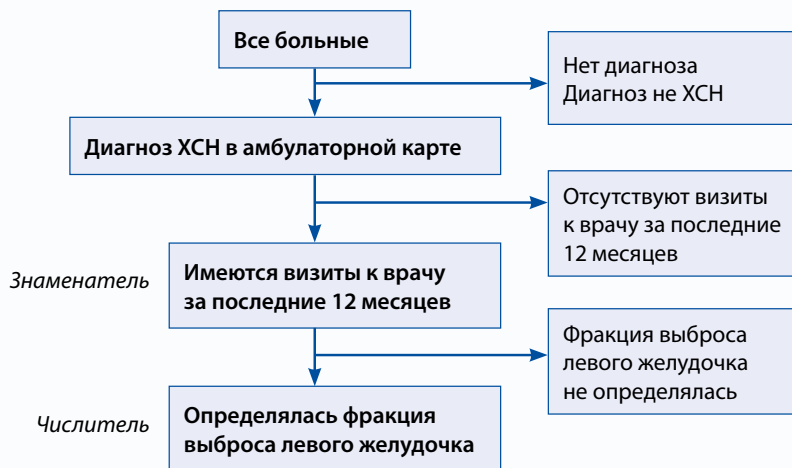


Рисунок 1. Вычисление индикатора «Оценивалась фракция выброса левого желудочка»

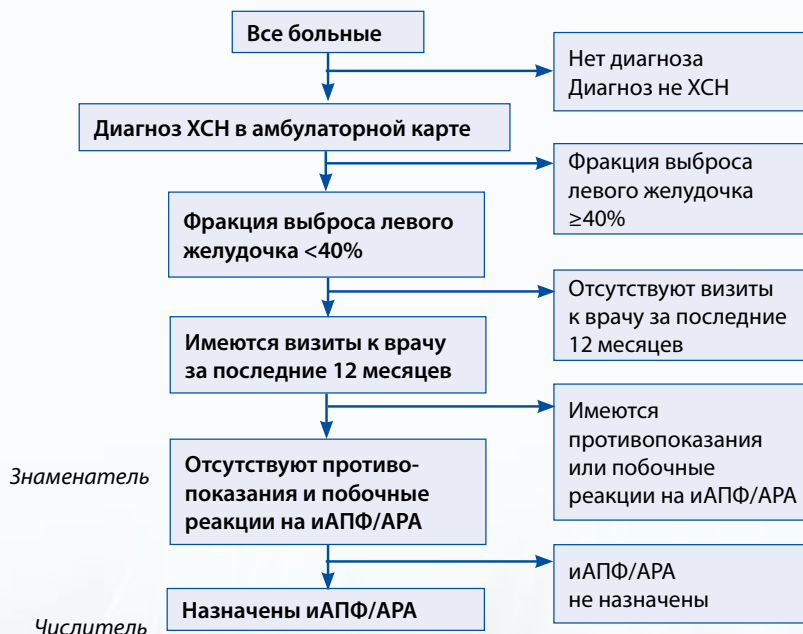


Рисунок 2. Вычисление индикатора «Назначены иАПФ/АРА при систолической дисфункции левого желудочка»

Индикатор «Назначены бета-блокаторы при систолической дисфункции левого желудочка»

Определение: Доля больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%), кому назначались бета-блокаторы в предшествующие 12 месяцев.

Числитель – число больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%), кому назначались бета-блокаторы в предшествующие 12 месяцев (на одном или нескольких визитах).

Знаменатель – число больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка, у которых имеются визиты в течение последних

12 месяцев и нет противопоказаний и побочных реакций на бета-блокаторы.

Процедура вычисления клинического индикатора «Назначены бета-блокаторы при систолической дисфункции левого желудочка» представлена на рисунке 3.

Индикатор «Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий»

Определение: Доля больных с диагнозом ХСН и фибрилляцией/трепетанием предсердий, кому назначены непрямые антикоагулянты на последнем визите за предшествующие 12 месяцев.

Числитель – число больных с диагнозом ХСН и фибрилляцией/трепетанием предсердий, кому назначены не прямые антикоагулянты на последнем визите.

Знаменатель – число больных ХСН с фибрилляцией/трепетанием предсердий, у которых имеются визиты в течение последних 12 месяцев и нет противопоказаний и побочных реакций на антикоагулянты.

Процедура вычисления клинического индикатора «Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий» представлена на рисунке 4.

Описание интерфейса раздела «Индикаторы ХСН»

Далее представлена процедура доступа к разделу «Индикаторы ХСН» и алгоритм их вычисления на основе ИАС регистра больных АГ, ИБС, ХСН (прим.: АГ – артериальная гипертония; ИБС – ишемическая болезнь сердца).

После входа в систему Регистр АГ, ИБС, ХСН, в закладке «Запросы» выбрать пункт «Клинические индикаторы», затем нажать «Индикаторы ХСН». После этого в открывшемся окне выбрать регион, учреждение, требуемый диапазон дат и нажать кнопку «Рассчитать» (рис.5).

Для получения результата индикатора «Оценивалась фракция выброса левого желудочка» в экранной форме «Индикаторы ХСН» выбрать одноименный клинический индикатор I (рис. 6).

Для получения результата индикатора «Назначены иАПФ/АРА при систолической дисфункции левого желудочка» в экранной форме «Индикаторы ХСН» выбрать клинический индикатор IIА (рис. 7).

Для получения результата индикатора «Назначены бета-блокаторы при систолической дисфункции левого желудочка» в экранной форме «Индикаторы ХСН» выбрать клинический индикатор IIIА (рис. 8).

Для получения результата индикатора «Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий» в экранной форме «Индикаторы ХСН» выбрать клинический индикатор IV (рис. 9).

Обсуждение

Врачи, принимающие участие в ведении регистра ХСН, имеют возможность

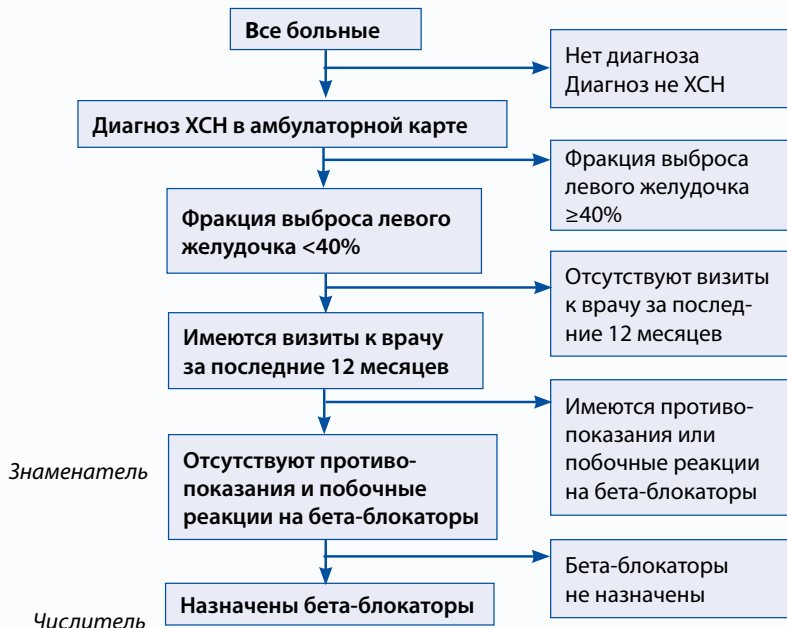


Рисунок 3. Вычисление индикатора «Назначены бета-блокаторы при систолической дисфункции левого желудочка»

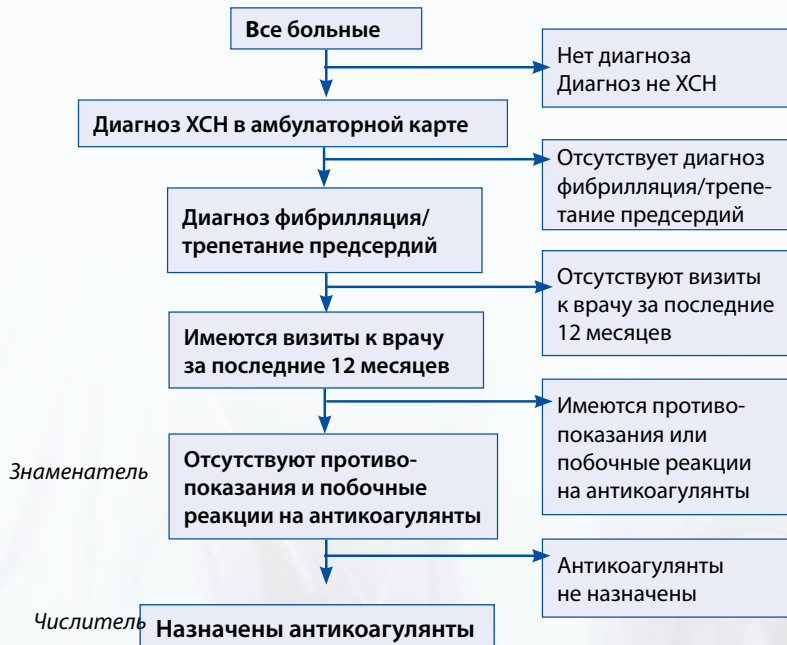


Рисунок 4. Вычисление индикатора «Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий»

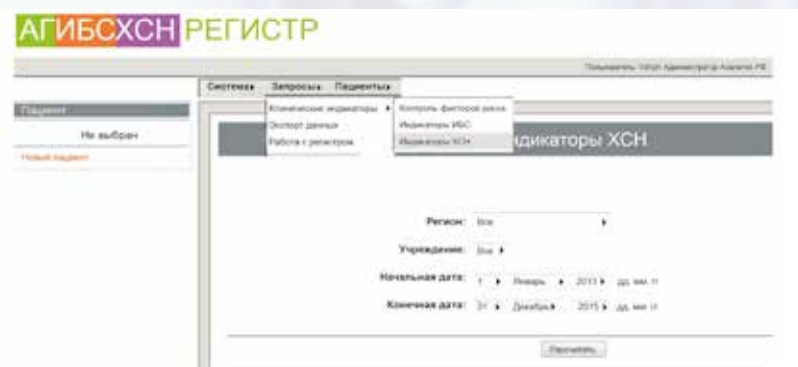


Рисунок 5. Доступ к разделу «Индикаторы ХСН»

Индикаторы ХСН

Регион: Все
 Учреждение: Все
 Анализируемый диапазон дат: 01.01.2013–31.12.2015
 Всего зарегистрировано больных в регистре: 113 423

КИ «Оценивалась фракция выброса левого желудочка»

I. Оценивалась фракция выброса левого желудочка – 286 из 2671 (10%)
 Определение доли больных с диагнозом ХСН, у кого определялась фракция выброса левого желудочка в течение последних 12 месяцев.

№	Причина исключения из анализа (исключаются последовательно)	Количество выбывших	Остаток
1	На конечную дату выбранного диапазона диагноз ХСН не установлен	110 752	2671
2	Не оценивалась фракция выброса левого желудочка (в течение последних 12 месяцев – если выбранный диапазон более 1 года)	2385	286

Рисунок 6. Определение доли больных ХСН, у кого оценивалась фракция выброса левого желудочка в течение последних 12 месяцев

КИ «Назначены иАПФ/АРА»

II. Назначены иАПФ/АРА – 2320 из 2796 (82%)
 Определение доли больных ХСН, кому назначены иАПФ или АРА на последнем визите за предшествующие 12 месяцев.

A. Назначены иАПФ/АРА при систолической дисфункцией левого желудочка ФВ<40% – 18 из 18 (100%)
 Определение доли больных с диапазоном ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%), кому назначались иАПФ или АРА в предшествующие 12 месяцев (на одном или нескольких визитах в указанный период).

№	Причина исключения из анализа (исключаются последовательно)	Количество выбывших	Остаток
1	На конечную дату выбранного диапазона диагноз ХСН не установлен	111 556	2808
2	Имеются противопоказания к назначению	12	2796
3	иАПФ/АРА не назначены	476	2320

Рисунок 7. Определение доли больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка, кому назначались иАПФ/АРА

КИ «Назначены бета-блокаторы»

III. Назначены бета-блокаторы – 1213 из 2264 (53%)
 Определение доли больных с диапазоном ХСН, кому назначены бета-блокаторы на последнем визите за предшествующие 12 месяцев.

A. Назначены бета-блокаторы при систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%) – 13 из 14 (92%)
 Определение доли больных с диапазоном ХСН и систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ<40%), кому назначались бета-блокаторы в предшествующие 12 месяцев (при одном или нескольких визитах в указанный период).

№	Причина исключения из анализа (исключаются последовательно)	Количество выбывших	Остаток
1	На конечную дату выбранного диапазона диагноз ХСН не установлен	110 752	2671
2	Имеются противопоказания к назначению	407	2264
3	Бета-блокаторы не назначены	1051	1213

Рисунок 8. Определение доли больных ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка, кому назначались бета-блокаторы

КИ «Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий»

IV. Назначены антикоагулянты при фибрилляции/трепетании предсердий – 28 из 64 (43%)
 Определение доли больных с диапазоном ХСН и фибрилляцией/трепетанием предсердий, кому назначены прямые антикоагулянты на последнем визите за предшествующие 12 месяцев.

№	Причина исключения из анализа (исключаются последовательно)	Количество выбывших	Остаток
1	На конечную дату выбранного диапазона диагноз ХСН не установлен	110 752	2671
2	Отсутствует фибрилляция/трепетание предсердий	2607	64
3	Имеются противопоказания к назначению	0	64
4	Антикоагулянты не назначены	36	28

Рисунок 9. Определение доли больных ХСН и фибрилляцией/трепетанием предсердий, кому назначались антикоагулянты

изучать клинко-демографические характеристики популяции своих пациентов. Также, участники программы регистра обладают инструментом, позволяющим за короткий промежуток времени анализировать большие массивы данных, – не только на уровне отдельного лечебного учреждения, но и на уровне региона [6]. Результатом этого анализа становится вынесение суждения о соответствии или несоответствии оказания медицинской помощи

пациентам с ХСН клиническим рекомендациям. Данная технология может быть применена при проведении клинического аудита в различных лечебных организациях.

Заключение

Наличие четких критериев качественной помощи больным с диагнозом ХСН, основанных на положениях клинических рекомендаций и оцениваемых при помощи системы связанных с результатом индикато-

ров в рамках технологии клинического аудита, позволит эффективно управлять исходами лечения в данной группе пациентов. Автоматизация вычисления индикаторов на основе действующего национального регистра больных ХСН обеспечивает оперативность и надежность получаемых оценок.

Конфликт интересов: не заявляется. ■

Список литературы

1. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал сердечная недостаточность 2013; 14 (7): 379–472.
2. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Коротин А.С. и др. Публичный отчет о качестве медицинской помощи больным со стабильной ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью в 2013 году: данные регистра ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности по г. Саратову. Кардио-ИТ, 2014; 1: 0402. <https://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2014.0402>.
3. Ощепкова Е.В., Довгалецкий П.Я., Гриднев В.И. и др. Руководство пользователя российского регистра больных артериальной гипертензией, ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Кардио-ИТ, 2014; 1: 0204. <https://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2014.0204>.
4. Посненкова О.М., Киселев А.Р., Попова Ю.В. и др. Методология клинических индикаторов качества медицинской помощи больным сердечно-сосудистыми заболеваниями. Кардио-ИТ, 2014; 1: 0103. <https://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2014.0103>.
5. Коротин А.С., Посненкова О.М., Киселев А.Р. и др. Выполнение рекомендованных мероприятий медицинской помощи у больных с хронической сердечной недостаточностью: данные российского регистра за 2014 год. Кардио-ИТ, 2015; 2 (1): e0104. <https://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2015.0104>.
6. Шутемова Е.А., Белова О.А., Рачкова С.А., Романчук С.В. Выполнение клинических рекомендаций у больных с хронической сердечной недостаточностью: данные регистра по Ивановской области за 2015 год. Кардио-ИТ, 2016; 3 (1): e0104. <https://dx.doi.org/10.15275/cardioit.2016.0104>.

УДК: 616.1/9

Поражение сердечно-сосудистой системы и суставов у детей с синдромом Хантера



Т.А. Мухтаров, В.В. Скворцов, Е.М. Скворцова, А.В. Кулинич, М.В. Луньков, У.А. Халилова
ФГБОУ ВО ВолгГМУ МЗ РФ, г. Волгоград

Статья посвящена вопросам этиологии, патогенеза, клинической симптоматики, подходам к диагностике и терапии синдрома Хантера.

Ключевые слова: Синдром Хантера, МПС, мукополисахаридоз, элапраза, гликозаминогликаны, ГАГ, кардиомиопатия, дисостоз.

T.A. Mukhtarov, V.V. Skvortsov, E.M. Skvortsova, A.V. Kulinich, M.V. Lunkov, U.A. Khalilova
VSMU, Volgograd

Cardiovascular and joint damages in children with Hunter's syndrome

This article is devoted to questions of etiology, pathogenesis, clinical manifestations, approaches to diagnosis and therapy of Hunter's syndrome.

Keywords: Hunter's syndrome, MPS, mucopolysaccharidosis, elaprased, genetics, glycosaminoglycans, GAG, cardiomyopathy, dysostosis.

Генетические мутации, приводящие к нарушению обмена веществ, достаточно редки. Недостаточный клинический опыт ведения больных с данной патологией создает некоторые сложности для практикующихся врачей, а именно в плане лечения, повышения качества жизни и предотвращения ранней смертности пациентов.

Одним из подобных заболеваний является мукополисахаридоз II типа (МПС II) – синдром Хантера. Впервые упоминание об этом заболевании появилось в 1971 г., когда С. Hunter описал у двух братьев 8 и 10 лет необычные сочетания изменений опорно-двигательного аппарата в сочетании с гепатосплено- и кардиомиопатией, небольшим снижением интеллекта. На сегодняшний день в России насчитывается около 90 детей, имеющих болезнь Хантера [1, 2, 3].

Этиология и патогенез

Все типы мукополисахаридозов (за исключением МПС II типа) наследуются аутосомно-рецессивно. Наследование синдрома Хантера – рецессивное, сцепленное с X-хромосомой. По этой причине заболевание проявляется у мальчиков.

В основе мукополисахаридоза II типа лежат мутации X-сцепленного гена идуронатсульфатазы (IDS), кодирующего одноименный лизосомный фермент. В результате недостаточной активности идуронатсульфатазы, участвующей в первом этапе катаболизма гликозаминогликанов (ГАГ) – гепаран- и дерматансульфата, возникает их аккумуляция в лизосомах практически всех типов клеток различных тканей и органов [4, 5].

Клиническая картина

Известны две основные клинические формы синдрома Хантера:

тяжелая, с началом заболевания в раннем возрасте, и легкая, которая манифестирует в 3–5 лет, а иногда и позже.

Первые симптомы МПС II появляются, как правило, в 2–4 года: макроцефалия, огрубление черт лица (широкая переносица, макрогlossия, утолщенные ноздри и губы, короткая шея), увеличение живота из-за гепатоспленомегалии, прогрессирующая тугоподвижность в суставах, паховые и пупочные грыжи, частые респираторные заболевания, хроническая ринорея (насморк). При аускультации выслушивается жесткое дыхание вследствие обструкции верхних дыхательных путей (см. рис. 1).

Позже появляются узловатые, «шагреновые» поражения кожи на спине и руках, гирсутизм, задержка роста, аномалии зубов, снижение слуха, прогрессирующая скелет-



Рисунок 1. Внешние изменения при синдроме Хантера



Рисунок 2. Костно-суставные изменения при синдроме Хантера

ная дисплазия, контрактуры, множественный дизостоз. Больные к подростковому возрасту нередко становятся беспомощными, прикованными к постели [1, 6].

Синдром Хантера, как и большинство мукополисахаридозов, часто сопровождается грубыми функциональными нарушениями нервной системы, приводящими к тяжелому слабоумию – деменции [1, 4].

Поражение сердечно-сосудистой системы

Сердечно-сосудистая патология является одним из неотъемлемых атрибутов синдрома Хантера, а также, вместе с дыхательной недостаточностью, главной причиной летальности.

Следует отметить, что поражение сердца при МПС II долгое время не сопровождается характерной клинической симптоматикой и потому остается не диагностированным.

Известно, что гепарансульфат и дерматансульфат являются неотъемлемыми компонентами клапанов сердца и магистральных сосудов. Как было указано выше, при МПС II типа происходит накопление этих гликозаминогликанов в тканях [1, 7].

По данным многих исследований, выявлено поражение клапа-

нов сердца, которое наблюдается у 57% детей с синдромом Хантера. Наиболее частой патологией является недостаточность митрального клапана. Клапанный стеноз или недостаточность приводят к перегрузке объемов левых предсердия и/или желудочка, дилатации и гипертрофии последнего и, в конечном итоге, к систолической и диастолической дисфункции.

Для синдрома Хантера также характерно сужение коронарных артерий и/или их окклюзия, а также магистральных сосудов, вследствие диффузной пролиферации интимы сосудистой стенки. В связи с сужением сосудов у лиц с МПС II распространена артериальная гипертензия [7].

Поражение опорно-двигательного аппарата

Повреждение опорно-двигательной системы при мукополисахаридозах имеет иммуноопосредованный механизм, конечным звеном которого является стимуляция остеокластогенеза, апоптоза хондроцитов и усиление клеточной пролиферации хондроцитов и клеток синовиальной оболочки [8].

Рентгенологические проявления поражения опорно-двигательного аппарата при всех типах мукополисахаридоза получили

наименование «множественный дизостоз». Термин включает в себя такие изменения, как аномальные формы позвонков и ребер, широкие лопатообразные ребра, короткие ключицы, увеличенный размер черепа, утолщение диафизов, точечные пястные кости. Нередко при синдроме Хантера можно встретить грудопоясничный кифоз, дисплазию головки бедренной кости, вальгусную деформацию коленных суставов. Позже появляется компрессия спинного мозга, которая может привести к угрозе жизни пациента.

Низкий рост характерен для всех типов мукополисахаридоза. При тяжелых формах МПС II рост пациентов достигает 100 см, при легких формах – 160–165 см. Гипоплазия эпифизов и утолщение диафизов служат типичными проявлениями изменений верхних конечностей. Появляется тугоподвижность в плечевых, локтевых, лучезапястных суставах, а также сгибательные контрактуры пальцев и клешневидная деформация кисти (см. рис. 2). Вследствие сдавления срединного нерва развивается нейропатия с потерей чувствительности и парезом мышц тенара [9].

Диагностика

Полиорганность поражений при синдроме Хантера указывает

на необходимость совместного ведения данных пациентов многими специалистами, такими как кардиолог, ЛОР, окулист, пульмонолог, психолог, психиатр, невролог, логопед.

Для предварительной диагностики назначают анализ уровня ГАГ в моче, который, однако, не позволяет провести различие между отдельными типами и фенотипами МПС. Наиболее точная диагностика достигается с помощью определения низкой или нулевой активности I2S в лейкоцитах крови, фибробластах кожи или в сыворотке крови ребенка. Возможна также пренатальная диагностика путем исследования амниотической жидкости или биопсии ворсин хориона (в тех случаях, когда в семье имел место синдром Хантера) [2, 3, 5].

Диагностика пациентов должна включать измерение артериального давления на верхних и нижних конечностях (чтобы исключить коарктацию аорты), определение частоты пульса, пальпацию пульса на всех конечностях, а также тщательную аускультацию сердца и легких. Множественный дизостоз и контрактуры суставов осложняют измерение артериального давления. Выслушивание тонов сердца часто затруднено в связи с наличием шумного дыхания больного (см. рис. 3).

Из инструментальных методов диагностики широко используются ЭКГ и холтеровское мониторирование. Трансторакальная двухмерная эхокардиография благодаря своей универсальности, простоте исполнения и экономической эффективности является основным методом визуализации и используется для оценки состояния сердечно-сосудистой системы у пациентов с мукополисахаридозами. С помощью эхокардиографии могут быть определены точные параметры сократительной функции левого желудочка (фракции укорочения и выброса). Допплеровские потоки с клапанов сердца позволяют дифференцировать стенозы и регургитации клапанов, а также провести оценку состояния правого желудочка и



Рисунок 3. Обследование пациентов с синдромом Хантера

давления в легочной артерии [1, 7].

Выбор метода диагностики при поражении опорно-двигательного аппарата в каждом конкретном случае зависит от жалоб пациента и локализации зоны исследования. Ультразвуковая диагностика широко используется при обследовании суставов. Рентгенография рекомендована как скрининговый метод при синдроме Хантера. Информативный метод компьютерной томографии и МРТ позволяет оценить структуру суставных тканей, показывает их изменения, наличие остеофитов и хрящевых разрастаний.

Для регулярной оценки функций верхних конечностей, особенно мелкой моторики, необходимо проводить функциональные тесты. К ценным стандартизированным тестам функций верхних конечностей относится оценка силы хвата и силы щипка, функциональный тест двигательных возможностей рук. В качестве испытания на выносливость лучше всего подходит 6-минутный тест ходьбы. Этот стандартизованный метод предполагает измерение расстояния, которое человек может пройти по твердой ровной поверхности за 6 мин. [9].

Лечение

Лечение пациентов с синдромом Хантера зависит от клинической картины, тяжести заболевания и включает в себя патогенетическую, симптоматическую терапии (хи-

рургическими и нехирургическими методами).

Патогенетическая терапия направлена на ликвидацию ферментативного дефицита IDS. Современный подход в этом направлении обеспечивают два метода: пересадка стволовых гемопоэтических клеток и заместительная ферментативная терапия (рекомбинантной человеческой идуронат-2-сульфатазой, препарат Elaprase в дозе 0,5 мг/кг еженедельно). Разрабатывается генная терапия с использованием адено- и лентивирусов [2, 4, 6].

В педиатрической практике четкие рекомендации в отношении медикаментозного лечения сердечно-сосудистых расстройств при мукополисахаридозах не определены. Назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) (эналаприл, рамиприл, лизиноприл, периндоприл) считается целесообразным у детей с аортальной или митральной недостаточностью, артериальной гипертензией и сердечной недостаточностью [7].

Консервативное лечение пороков сердца проводится по общим правилам (метаболически активные препараты, пролонгированные нитраты, малые дозы сердечных гликозидов, тиазидных мочегонных, микродозы бета-блокаторов – бисопролол, метопролол, карведилол). Дозы назначаемых препаратов составляют 25–30% от рекомендованной у взрослых [7].

Хирургическая коррекция и

протезирование клапанов сердца является одной из самых часто выполняемых процедур у пациентов с мукополисахаридозами [7].

Симптоматическая терапия костно-суставных нарушений включает коррекцию нарушения осанки, тугоподвижности суставов с использованием нехирургических методов, ортопедических устройств, физиопроцедур (лазерная пунктура, лазерная терапия, электрофорез с лидазой на область пораженного сустава, терапия переменным магнитным полем – ПеМП, парафиновые аппликации,

ударно-волновая терапия). Широко используется кинезитерапия (лечение движением) [9, 10].

По показаниям проводятся хирургическая замена тазобедренного или коленного сустава с целью исправления оси нижней конечности. При появлении первых симптомов сдавления спинного мозга необходимо рассматривать вопрос о декомпрессирующей операции до появления выраженных нарушений, в период ожидания операции используются мочегонные, глюкокортикоиды [9, 10].

Заключение

Мукополисахаридоз II типа – тяжелое и прогрессирующее заболевание с многопрофильным характером поражением. Несмотря на успехи ферментзаместительной терапии и трансплантации костного мозга, пациенты нуждаются в коррекции нарушений сердечно-сосудистой и опорно-двигательной систем. Ранняя диагностика и должная терапия этих нарушений повышают продолжительность и качество жизни пациентов с синдромом Хантера. ■

Список литературы

1. Семячкина А.Н. Мукополисахаридозы у детей // Рос. вест. перинат. и педиатрии. – 2007. – №4. – С. 22–29.
2. Бучинская Н.В., Чикова И.А., Исупова Е.А., Калашникова О.В., Костик М.М., Часнык В.Г. Современные подходы к терапии мукополисахаридозов у детей // Вопросы современной педиатрии. – 2014. – №3 (13). – С. 35–43
3. Neufeld E.F., Muenzer J. The mucopolysaccharidoses. In: Scriver C.R., Beaudet A.L., Sly W.S., et al (eds). The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. // New York: McGraw-Hill. – 2001. – P. 3421–3452.
4. Fenton C.L., Rogers W. Mucopolysaccharidosis type II. // Medicine Journal [serial online]. – 2006. – www.emedicine.com/ped/topic1029.htm. Accessed on April 3, 2006.
5. Воскобоева Е.Ю. ДНК-диагностика наследственных мукополисахаридозов // Мед. генетика. – 2006. – 10 (5). – С. 33–37.
6. Meikle P.J. et al. Prevalence of lysosomal storage disorders // JAMA. – 1999. – 281: 249–254.
7. Довгань М.И., Белозеров Ю.М., Семячкина А.Н. Поражение сердца при мукополисахаридозах // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – №3. – С. 22–29.
8. Тулебаева А.К., Шарипова М.Н., Битанова Э.Ж. Механизмы иммуноопосредованного повреждения костно-суставной системы при мукополисахаридозах // Вестник Казахского Национального медицинского университета. – 2015. – №4. – С. 147–149.
9. Вашакмадзе Н.Д., Намазова-Баранова Л.С., Геворкян А.К. и др. Ортопедическая патология у детей с мукополисахаридозом I типа // Вопросы современной педиатрии. – 2016. – №6. – С. 562–567.
10. Бучинская Н.В., Костик М.М., Чикова И.А. Скелетные проявления при мукополисахаридозах различных типов // Гений ортопедии. – 2014. – №2. – С. 81–90.

Различия между патентованным кристаллическим глюкозамина сульфатом и другими препаратами глюкозамина оптимизирует лечение остеоартрита

Сукит Саенгнипантхкул (Sukit Saengnipanthku)¹, Саранатра Вайкаккул (Saranatra Waikakul)², Саттайа Роджанастхиен (Sattaya Rojanasthien)³, Китти Тотемчокчийакарн (Kitti Totemchokchyakarn)⁴, Аттарит Сринкапаибулайя (Attarit Srinkapaibulaya)⁵, Тай Чен Чин (Tai Cheh Chin)⁶, Нгуйен Май Хонг (Nguyen Mai Hong)⁷, Оливьер Бруйер (Olivier Bruyere)⁸, Сайрус Купер (Cyrus Cooper)⁹⁻¹⁰, Жан-Ив Реджинстер (Jean-Yves Reginster)⁹ и Майат Лвин (Myat Lwin)¹¹

¹ Отделение ортопедии, факультет медицины, университет Хон Каен, Хон Каен, Таиланд

² Отделение ортопедии, больница Сирирай, Университет Махидол, Бангкок, Таиланд

³ Отделение ортопедии, факультет медицины, университет Чиангмай, Чиангмай, Таиланд

⁴ Отделение аллергии, иммунологии и ревматологии, отделение медицины, больница Раматхибоди, Университет Махидол, Бангкок, Таиланд

⁵ Отделение реабилитации, факультет медицины, мемориальная больница Кинг Чулалонгкорн, университет Чулалонгкорн, Бангкок, Таиланд

⁶ Ортопедическое отделение, медицинский центр Ара Дамансара Сдн Бхд, Селангор, Малайзия

⁷ Отделение ревматологии, больница Бач Май, Ханой, Вьетнам

⁸ Отделение общественного здоровья, эпидемиологии и экономики здравоохранения, Университет Льежа, Льеж, Бельгия

⁹ Медицинский исследовательский центр, подразделение жизненного курса эпидемиологии, университет Саутгемптона, Саутгемптон, Великобритания

¹⁰ Национальный институт исследований в области здравоохранения, отделение биомедицинских исследований мышечно-скелетной системы, Оксфордский университет, Оксфорд, Великобритания

¹¹ Отделение ортопедии, ортопедическая больница Йангона, Йангон, Мьянма

Симптоматические препараты медленного действия против остеоартрита (SYSADOA) рекомендуются для средне-долгосрочного лечения остеоартрита коленного сустава (ОА) благодаря их способности контролировать боль, улучшать функцию и замедлять структурные изменения суставов. Среди SYSADOA наиболее научно обоснованным является применение препарата патентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС) («Майлан»). Глюкозамин широко представлен в виде препаратов глюкозамина сульфата (ГС) и глюкозамина гидрохлорида (ГГ), которые существенно различаются молекулярным составом, лекарственной формой и схемой применения. Только пКГС применяют в виде однократной дозы (1500 мг) с высокой биодоступностью, которая обеспечивает стабильный уровень в плазме около 10 мкмоль/л, необходимый для ингибирования индуцированной интерлейкином экспрессии генов, участвующих в патофизиологии воспаления суставов и разрушении тканей. Тщательное рассмотрение доказательной базы показывает, что только пКГС надежно обеспечивает умеренный обезболивающий эффект, который превышает таковой парацетамола и равен эффекту нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), тогда как некристаллические ГС и ГГ не обеспечивают статистически значимого обезболивающего эффекта. Постоянный прием пКГС сопровождается эффектом модификации заболевания, с уменьшением потребности в операции по полной замене сустава, который сохраняется в течение 5 лет после прекращения лечения. Фармакоэкономические исследования пКГС демонстрируют долгосрочное снижение потребности в дополнительном обезболивании и приеме НПВП с 50%-ным снижением затрат на другие медикаменты и консультации по поводу ОА. Следовательно, назначение пКГС является логическим выбором, с подтвержденным среднесрочным контролем боли и долгосрочным воздействием на прогрессирование заболевания. Обучение врачей и пациентов, ориентированное на установление различий между пКГС и другими препаратами глюкозамина, поможет улучшить выбор метода лечения, повысить приверженность лечению и оптимизировать клинический результат при ОА.

Ключевые слова: глюкозамин, остеоартрит, симптоматические препараты медленного действия против остеоартрита.

Вступление

Остеоартрит (ОА) является наиболее распространенным заболеванием суставов и является основной причиной боли и инвалидности во всем мире. Чаще всего инвалидность встречается при ОА бедра и колена, из которых коленный ОА является более частым заболеванием. ОА колена и бедра находился на 11 месте в мире по формированию показателей глобальной инвалидности в 2010 году (измерялся как 17 миллионов лет проживания с инвалидностью) [1]. По оценкам, у каждого 10 человека в возрасте 60 лет и старше есть существенные клинические проблемы, которые могут иметь отношение к ОА [2]. ОА в области коленного и тазобедренного сустава являются основными составляющими в годах жизни с поправкой на инвалидность в мире, причем значительную долю инвалидности приносят азиатские регионы; средние значения лет с поправкой на инвалидность оценивались как 4,4 миллиарда для Восточной Азии, 2,5 миллиарда для Южной Азии и 1,2 миллиарда для Юго-Восточной Азии в 2010 году [1]. Распространенность ОА с возрастом растет и в целом поражает женщин чаще, чем мужчин [1]. В европейских обзорах состояния здоровья распространенность ОА у пациентов, обратившихся самостоятельно и/или по поводу симптоматического ОА коленного сустава, колеблется от 4% до 20%, а показатели для людей старше 65 лет составляют от 30% до 50% [2]. Для сравнения, исследование COPCORD, общинно-ориентированная программа для контроля ревматических заболеваний, проведенное в Азиатском регионе, дает оценку распространенности болей в коленном суставе от 11% в возрасте от 45 лет, до 22% в возрасте старше 55 лет и 24–41% в возрасте старше 65 лет среди населения Филиппин и во Вьетнаме [3]. Распространенность диагноза ОА коленного сустава составляет от 1% до 6% как в городских, так и в сельских районах Таиланда, Малайзии, Филиппин и Вьетнама, и,

вероятно, распространенность ОА будет недооценена, если ее рассчитывать на основании рентгенологически подтвержденного диагноза [3]. По оценкам, в Азии доля людей старше 65 лет в следующие два десятилетия удвоится, с 7% в 2008 году до 16% в 2040 году [3], а доля людей в возрасте ≥ 65 лет в Сингапуре, Малайзии и на Филиппинах увеличится более чем на 250% [3].

Возникновение ОА связывают с тяжелой физической деятельностью, которая характерна для образа жизни многих сельских жителей в развивающихся странах. К сожалению, операция по замене сустава, эффективное вмешательство для людей с тяжелым ОА бедра или коленей, для большинства людей в таких регионах недоступна [3]. Традиционно фармакологическое лечение ОА было сосредоточено на применении медикаментов, которые помогают облегчить или контролировать симптомы, или, по крайней мере, обеспечивают срочную анальгезию. В последнее время в качестве фармакологического лечения первой линии для средне-длительного и длительного контроля симптомов ОА с медленным началом было предложено применение симптоматических препаратов медленного действия против остеоартрита (SYSADOA), в частности, рецептурного глюкозамина сульфата (ГС) и хондроитинсульфата (ХС) [4]. Препараты SYSADOA продемонстрировали симптоматическое действие, а также потенциальный эффект модификации заболевания, что обосновано сообщениями о понижающей регуляции экспрессии некоторых воспалительных и дегенеративных медиаторов, приводящей к воздействию на боль и симптомы, а также к более медленной дегенерации хряща, предотвращая таким образом прогрессирование заболевания [5]. Клинически влияние этого молекулярного механизма проявляется как снижение боли и улучшение функции, а также уменьшение сужения суставного пространства (ССП), измеренного радиологически [6, 7]. Несмотря на то что су-

ществует множество международных доказательно обоснованных руководств лечения ОА, согласия в отношении различных методов лечения не достигнуто [8–12]. Основным источником несогласия в отношении использования SYSADOA проистекает из того факта, что состояние регистрации и, следовательно, доступность и маркировка таких лекарственных средств существенно различаются в разных странах и регионах мира [13]. Глюкозамин, в частности, доступен по рецепту в качестве патентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС) («Майлан») [14], в виде генериков и безрецептурных (ОТС) препаратов ГС, а также в виде пищевых добавок, в основном содержащих соль глюкозамина гидрохлорида (ГГ). Генерики глюкозамина, безрецептурные препараты и пищевые/диетические добавки существенно отличаются от пКГС молекулярным составом, формой выпуска и схемой применения. Только рецептурный пКГС применяется в виде однократной дозы (1500 мг), обладающей высокой биодоступностью, и обладает доказанным фармакологическим эффектом [15]. Европейское общество клинических и экономических аспектов остеопороза, остеоартрита и мышечно-скелетных заболеваний (ESCEO) недавно разработало рекомендованный алгоритм лечения, который помогает лечащему врачу определять приоритеты вмешательств при лечении коленного ОА, основан на доказательной медицине и применяется в Европе и на международном уровне [4]. Данные рекомендации ESCEO признают, что рекомендованный для терапии первого этапа глюкозамин наличествует во многих формах, но, тем не менее, не все лекарственные формы глюкозамина обеспечивают одинаковый эффект. Таким образом, группа экспертов ESCEO рекомендует отличать пКГС от других препаратов глюкозамина вследствие наличия явных различий в доказательной базе [4]. В данной обзорной статье мы изложили доказательства отличия пКГС от других

препаратов глюкозамина. Публикация этого обзора будет служить для обучения и информирования врачей о таких различиях; однако мы знаем, что обучение пациентов также является важным элементом успешного лечения заболевания. Алгоритм лечения ESCEO, наряду с другими руководствами, рекомендует основной набор первоначальных мероприятий, которые должен пройти каждый пациент с ОА, включая получение информации и образование, похудение при избыточном весе и соответствующую программу упражнений [4]. Пациент должен быть проинформирован о том, что в то время как ОА пока еще не может быть вылечен, при правильном применении соответствующих лекарственных средств можно достичь улучшения симптомов и контроля прогрессирования заболевания. Обучение пациента в отношении различий между пКГС и многими другими широко доступными препаратами глюкозамина поможет обеспечить приверженность лечению правильной лекарственной формой и достичь максимально положительных результатов в лечении.

Глюкозамин: механизм действия

Глюкозамин представляет собой природный строительный блок для сложных длинноцепочечных гликозаминогликанов, которые связаны с основным белком в молекулах протеогликана (агреканы) и формируют часть хрящевой матрицы. При поступлении извне глюкозамин оказывает специфическое фармакологическое действие на остеоартритный хрящ и хондроциты [16–17]. Глюкозамин ингибирует экспрессию гена ОА хряща, а антикатаболическое действие глюкозамина обеспечивает его терапевтические эффекты [18]. Было показано, что ГС *in vitro* снижает выработку простагландинов E2 (ПГБ2) и ингибирует активацию пути ядерного фактора каппа-B (NF-kB), тем самым ингибируя внутриклеточный сигнальный каскад цитокинов в хондроцитах и

синовиальных клетках [17–20]. При ОА глюкозамин вызывает реверсию провоспалительных реакций и эффектов дегенерации сустава, вызванных интерлейкином-1 (ИЛ-1) [17]. Интерлейкин-1 бета (ИЛ-1b) является мощным провоспалительным цитокином, продуцируемым в большом количестве в ОА сустава, где он вызывает экспрессию воспалительных факторов, таких как циклооксигеназа-2 (ЦОГ-2), индуцибельная форма оксида азота (iNOS), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и фактора некроза опухоли альфа (TNF α). ИЛ-1b также побуждает клетки продуцировать большое количество ИЛ-1b, факторов дегенерации матрицы, такие как матриксные металлопротеиназы (ММП), а также дезинтегрин и металлопротеиназу с мотивом тромбоспондина типа 1, компонент TS (ADAM-TSs). Большинство из этих генов находятся под контролем транскрипции NF-kB. Глюкозамин в клинически значимых концентрациях уменьшает экспрессию генов ЦОГ-2, iNOS и микросомальной простагландин-B-синтазы-1 (mPGES1), а также синтез ПГЕ2 после стимуляции ИЛ-1b, что позволяет предположить, что глюкозамин может контролировать каскад, вызванный воспалительными факторами [21]. Большинство солей глюкозамина демонстрируют такой эффект *in vitro*; однако пКГС является единственным препаратом, для которого эти эффекты могут быть подтверждены при концентрациях, которые достигаются после введения терапевтических доз в организм человека. пКГС ингибирует индуцированную ИЛ-1 экспрессию генов медиаторов дегенерации суставов в клетках хондроцитов человека в концентрациях на уровне 10 мкмоль/л, аналогичных тем, которые обнаруживают в плазме или синовиальной жидкости пациентов с ОА колена после приема пКГС в терапевтической дозе 1500 мг один раз в день [5]. Наблюдалось дозозависимое действие пКГС на вызываемую ИЛ-1b экспрессию генов факторов дегенерации матрицы MMP-3 (стромелизин-1) и ADAM-TS5

(агреканыза 2) [5]. Долгосрочное пероральное введение ГС уменьшает разрушение хряща и повышает активность информационной РНК (иРНК) в моделях *in vitro* [22]. Кроме того, исследования модели остеоартритного эксплантата человека показывают, что ГС является более сильным ингибитором экспрессии генов, чем ГГ, если оба они вводятся в дозе 5 ммоль/л [23].

Глюкозамин: фармакокинетика

Исследования параметров фармакокинетики показывают, что однократная суточная доза пКГС в 1500 мг обеспечивает среднюю концентрацию глюкозамина в плазме в устойчивом состоянии 9 мкмоль/л у здоровых добровольцев [24], а введение ГГ (500 мг три раза в день) приводит к устойчивым уровням концентрации только 1,2 мкмоль/л (таблица 1) [25, 26]. В перекрестном исследовании замена пКГС на ГГ приводила к 50%-ному снижению пиковой концентрации в плазме и 75%-ному снижению общей биодоступности [15], что может быть объяснено различиями в режимах дозирования и лекарственной форме. Плохая биодоступность, полученная при применении ГГ, может каким-то образом объяснить слабые результаты, полученные при применении этой лекарственной формы в исследовании GAIT, проведенном Национальным институтом здоровья (исследование лечения артрита на основе глюкозамина/хондроитина), в котором ГГ не продемонстрировал никакой эффективности по сравнению с плацебо [27]. Важно отметить, что у пациентов с ОА максимальная концентрация глюкозамина в 7,17 мкмоль/л (диапазон 3,35–22,7) в плазме и 4,34 мкмоль/л (диапазон 3,22–18,1) в синовиальной жидкости измерялась в устойчивом состоянии после однократного приема пКГС в течение 14 дней (1500 мг) [28]. Качество лекарственных форм, отличных от пКГС, может быть неоптимальным [29], и было показано, что отсутствие соответствующей стабили-

Таблица 1. Параметры фармакокинетики для патентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС) (1500 мг 1 раз в сутки) и глюкозамина гидрохлорида (ГГ: 1500 мг 1 раз в сутки или 500 мг 3 раза в сутки)

	пКГС	ГГ	ГГ
	1500 мг 1 раз в сутки устойчивое состояние	1500 мг однократная доза 1 раз в сутки	500 мг 3 раза в сутки устойчивое состояние
Макс. концентрация в плазме (средняя)	1602±425	492±161	211±93
нг/мл мкмоль/л	8,9±2,4	2,7±0,9	1,2±0,5
T _{1/2} , час	15	2,51±1,84	3,94±2,41

зации ГС оказывает влияние на доступность действующего вещества. Исследование 14 диетических добавок и безрецептурных препаратов глюкозамина показало, что только один из них содержит заявленное количество действующего вещества, в то время как другие содержат разные количества в пределах от 59% до 138% от дозы, указанной на маркировке [29]. Нестабильность препаратов глюкозамина, отличных от пКГС, наблюдается в клинической практике в Азии. Это может быть связано с теплыми и влажными климатическими условиями, которые влияют на химическую стабильность некоторых препаратов глюкозамина. Таким образом, только лекарственная форма пКГС остается стабильной и надежно обеспечивает достаточную концентрацию глюкозамина в плазме в диапазоне, который, как было показано, является фармакологически эффективным в снижении экспрессии индуцированных ИЛ-1 ферментов деградации хряща в культурах хондроцитов человека [5].

Глюкозамин: эффективность

Лечение ОА направлено на первичный болевой синдром и потерю контроля функции; поэтому для определения влияния глюкозамина на боль были проведены многочисленные исследования различного уровня качества. Кокрановский обзор 25 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) всех лекарственных форм глюкозамина у 4963 пациентов с ОА, если они были ограничены исследованиями с адекватной маскировкой, не продемонстрировал каких-либо преимуществ

глюкозамина для купирования боли [30]. Однако, когда были проанализированы РКИ с использованием формы пКГС, было установлено, что пКГС превосходит плацебо в устранении боли (стандартизованная средняя разница [ССР] -1,11, 95% доверительный интервал [ДИ] от -1,66 до -0,57) и улучшении функции (индекс Лекена ССР -0,47; 95% ДИ от -0,82 до -0,12). Напротив, при анализе таких РКИ, где применяли не-пКГС-препарата глюкозамина, не удалось достичь статистической значимости для показателей боли или функции [30]. Например, в 8-недельном РКИ ГГ по сравнению с плацебо не был получен главный ожидаемый результат – статистически значимая разница в индексе выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера (WOMAC); однако во вторичных ожидаемых результатах, кумулятивном уменьшении боли, измеряемом с помощью ежедневного дневного опроса, были получены заметные различия (P=0,018) при обследовании с 5-й недели по 8-ю неделю (P=0,026) [31]. Предлагаемые объяснения различий в эффективности, обнаруженные между разными лекарственными формами глюкозамина, были сфокусированы на низком качестве некоторых исследований, включенных в мета-анализ, и на потенциальном риске системной ошибки, которая может исказить результаты. Систематическая оценка качества и мета-анализ препаратов глюкозамина и хондроитина для лечения симптомов ОА первоначально обнаруживали умеренную или большую степень эффекта для обоих видов лечения, хотя только одно исследование описывало адекватное маскирование

распределения, и степень эффекта не была такой заметной при рассмотрении только качественных или крупных исследований [32]. Кокрановский обзор обнаружил преимущество формы пКГС при болях при ОА, но с высокой степенью гетерогенности между исследованиями (I²=92%) [30]. Одним из решений является сосредоточение только на высококачественных исследованиях глюкозамина. Анализ подгруппы в Кокрановском обзоре трех основных РКИ показал, что пКГС значительно превосходит плацебо при оценке подшкалы боли в индексе WOMAC (SMD -0,17, 95% ДИ от -0,32 до -0,01, P=0,037), с нулевой гетерогенностью между исследованиями [30].

Eriksen и соавт. был проведен стратифицированный мета-анализ для устранения потенциального риска системной ошибки из-за неудовлетворительной обработки данных, то есть во время рандомизации, маскировки и статистического анализа [33]. Они обнаружили, что только восемь исследований соответствуют стандарту «низкого риска предвзятости». Этот анализ подтвердил, что пять исследований с лекарственными формами, отличными от пКГС, даже с «низким риском системной ошибки» показали незначительное воздействие на уменьшение боли (0,02, 95% ДИ от -0,08 до 0,12). Напротив, анализ трех исследований с «низким риском предвзятости» с пКГС подтвердил снижение боли с уровнем эффекта 0,27 (95% ДИ от -0,43 до -0,12) [6, 7, 33, 34]. Такие недавно обнаруженные данные полностью согласуются с более ранним анализом тех же трех РКИ с применением пКГС, которые считаются са-

мыми высококачественными, если использовать оценку качества по шкале Jadad для клинических испытаний [35, 36]. При отсутствии отраслевой системной ошибки существует несколько других факторов, которые могут объяснить разницу в эффективности, наблюдаемую в качественных клинических исследованиях препаратов глюкозамина. Преимущество пКГС можно объяснить уникальной стабилизированной формой глюкозамина, однократным режимом дозирования (1500 мг) и высокой биодоступностью, которая позволяет достичь более высокой концентрации глюкозамина в плазме по сравнению с другими препаратами [15]. Влияние лекарственной формы пКГС на изменение других симптомов было продемонстрировано в дальнейшем анализе результатов трех основных РКИ, где степень эффекта пКГС была значительной, согласно сумме баллов по общей шкале WOMAC, по шкале оценки болей и функции WOMAC и индексу Лекена, с полным отсутствием гетерогенности (Рис. 1) [26, 35].

Хотя степень влияния пКГС на боль может рассматриваться только как умеренная, учитывая значение 0,27, примечательно, что пКГС оказывает больший эффект на боль, чем парацетамол (чей эффект составляет 0,14, 95% ДИ 0,05–0,22) [37], который все еще может при-

меняться в качестве первоочередного препарата для срочного обезболивания при ОА [4]. Кроме того, размер воздействия пКГС на боль в течение сроков лечения в пределах от 6 месяцев до 3 лет равнозначен эффекту, который достигается при применении пероральных неселективных или ЦОГ-2-селективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), с уровнем 0,29 (95% ДИ 0,22–0,35) для гораздо более коротких курсов лечения [38], которые рекомендуются в качестве второго этапа лечения пациентов с постоянными симптомами ОА [4].

Глюкозамин: безопасность

Баланс в соотношении пользы и риска следует рассмотреть до начала лечения. Пероральные НПВП рекомендуется применять прерывистыми или циклическими курсами ввиду опасности поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) и сердечно-сосудистых побочных явлений [4]. Существует также ряд накопленных свидетельств повышенного риска нежелательных явлений со стороны ЖКТ при применении парацетамола, с повышением уровня печеночных ферментов [37] пКГС, напротив, можно применять безопасно в долгосрочной перспективе, при этом частота побочных явлений сравнима с таковой при приеме плацебо [6, 7, 30, 33]. В Таиланде одновременный

прием ингибитора ЦОГ-2 и пКГС рекомендуется продолжать не более 2 недель вследствие проблем, связанных с безопасностью (с ингибитором ЦОГ-2). В этом случае можно рассмотреть возможность приема НПВП с улучшенным соотношением пользы и риска, например, набуметона, который обладает в 10 раз меньшим риском побочных эффектов со стороны ЖКТ, чем другие НПВП [39].

Глюкозамин: эффект модификации заболевания

Два РКИ свидетельствуют о том, что долгосрочный прием пКГС в течение 3 лет замедляет изменения структуры сустава, что свидетельствует о потенциальной пользе пКГС, дающей больше, чем контроль симптомов, при применении на ранней стадии алгоритма лечения [6, 7]. Анализ данных о ширине суставного пространства (ШСП) в начале исследования и после 3 лет лечения в двух РКИ применения пКГС по сравнению с плацебо демонстрирует, что ШСП при приеме пКГС уменьшается. В одном исследовании наблюдалась значительная разница в ШСП, 0,33 мм (95% ДИ 0,12–0,54) при приеме пКГС по сравнению с плацебо спустя 3 года ($P=0,003$) [6]. Во втором исследовании было показано, что лечение пКГС в течение 3 лет полностью предотвратило сужение суставного пространства

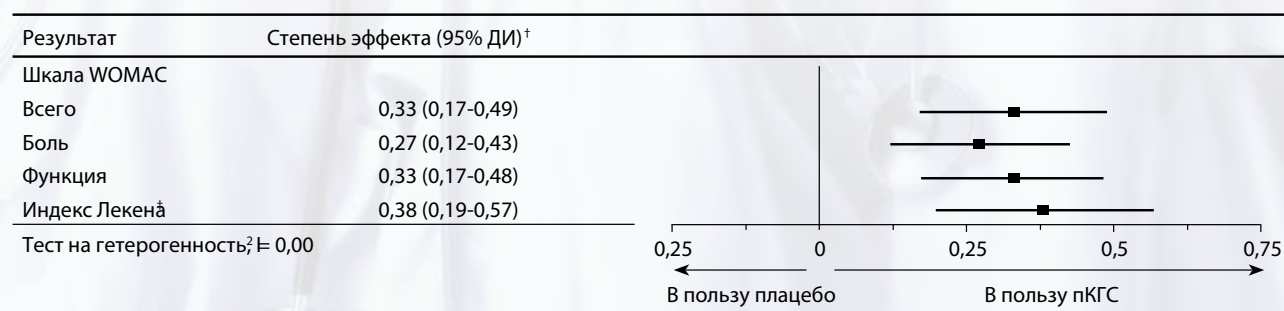


Рисунок 1. Влияние патентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС) на симптомы при остеоартрите коленного сустава: объединенный размер эффекта трех основных исследований

Адаптировано по Reginster [35]. Представлено с разрешения Kucharz и совт. [26]. [†] Оценка и 95% доверительные интервалы (ДИ) метода мета-анализа фиксированной модели с использованием стандартного отклонения для каждого исследования/результата [6, 7, 34]: данные в таблице представлены в виде лесовидной диаграммы в правой панели. ^{*} Не оценивался в одном исследовании [6]. WOMAC, индекс выраженности остеоартроза университетов Западного Онтарио и МакМастера.

Таблица 2. Предотвращение сужения суставной щели при остеоартрите коленного сустава при лечении патентованным кристаллическим глюкозамина сульфатом в течение 3 лет

Reginster и соавт. [6]	Плацебо (n=106)	пКГС (n=106)	Разница	Значение P
ШСП в начале исследования, мм, ср. знач. + СО	3,95±1,24	3,82±1,32		
ССП через 3 года, мм, ср. знач. (95% ДИ)	-0,40 (от -0,56 до -0,24)	-0,07 (от -0,22 до 0,07)	0,33 (0,12–0,54)	0,003
Pavelka и соавт. [7]	Плацебо (n=101)	пКГС (n=101)	Разница	Значение P
ШСП в начале исследования, мм, ср. знач. + СО	3,63±1,57	3,89±1,48		
ССП через 3 года, мм, ср. знач. (95% ДИ)	-0,19 (от -0,29 до -0,09)	-0,04 (от -0,06 до 0,14)	0,23 (0,09–0,37)	0,001

(ШСП +0,04 мм, 95% ДИ от -0,06 до 0,14; P=0,001) (таблица 2) [7, 26, 40]. Последующий анализ показал, что уменьшение боли в колене не вызывало системной ошибки в отчете о структурно-модифицирующем эффекте пКГС в этих двух исследованиях [41]. Отсутствие прогрессирования изменения ШСП в течение 2–3 лет (порог определения – 0,5 мм [$>0,3–0,7$ мм]) имело прогностическое значение $>90\%$ для отсутствия необходимости операции по замене сустава [42] и предлагается в качестве суррогатного маркера для полной замены сустава (ПЗС) [43]. В двух исследованиях количество пациентов, получавших пКГС, у которых было предварительно заданное тяжелое сужение суставного пространства ($>0,5$ мм), было меньшим по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [6, 7]. Через 3 года в первом исследовании у 30% пациентов, рандомизированных на прием плацебо, среднее сужение суставного пространства было более тяжелым, $>0,5$ мм, по сравнению с 15%, которые принимали пКГС (P=0,013) [6]. Во втором исследовании доля пациентов с тяжелым сужением суставного пространства составляла 14% в группе плацебо и 5% в группе пКГС (P=0,05) [7]. Долгосрочное наблюдение за пациентами с ОА коленного сустава, которые участвовали в двух трехлетних РКИ применения пКГС и получали лечение в течение по меньшей мере 12 месяцев в ходе ретроспективного анализа, показало, что ПЗС проводилась более чем в два раза чаще у пациентов из группы плацебо (14,5%) в

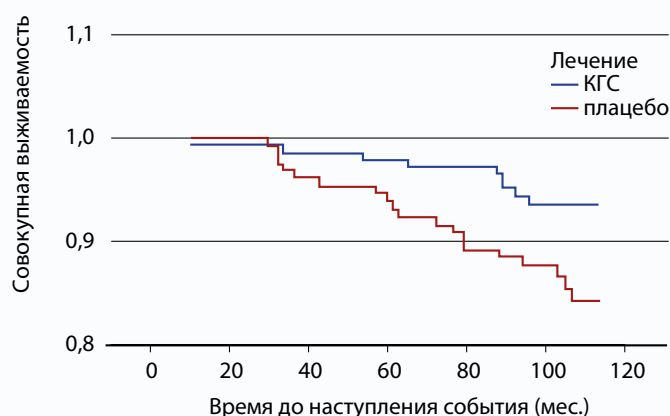


Рисунок 2. Влияние предшествующего приема патентованного кристаллического глюкозамина сульфата (КГС) в течение по меньшей мере 12 месяцев на кумулятивную частоту операции по полной замене сустава в течение последующих 5 лет после лечения, по сравнению с плацебо (на основе двух предшествующих рандомизированных контролируемых исследований). Представлено с разрешения Bruyere и соавт. [44]

Адаптировано по Reginster и соавт. [6] и Pavelka и соавт. [7]. Представлено по Bruyere и соавт. [40], в соответствии с лицензией Творческого сообщества. ДИ, доверительный интервал; ССП, сужение суставного пространства; ШСП, ширина суставного пространства; пКГС, патентованный кристаллический глюкозамина сульфат; СО, стандартное отклонение.

течение 5 лет наблюдения по сравнению с пациентами, ранее получавшими пКГС (6,3%; P=0,024), демонстрируя 57%-ное снижение риска ПЗС при применении пКГС (относительный риск 0,43, 95% ДИ 0,20–0,92) [40]. Лечение пКГС значительно отсрочивало необходимость в операции ПЗС (P=0,026) (рис. 2) [44].

Глюкозамин: экономическая эффективность

Немногие исследования рассматривали экономические расходы, связанные с ОА в Юго-Восточной

Азии. Было обнаружено, что экономическая нагрузка, которую ОА накладывает на общество и пациентов, увеличивается в три раза среди пациентов, которым проводилась операция по полной замене сустава в центральной больнице Сингапура [45]. Косвенные затраты на ОА, включая отсутствие работы и потерю производительности, оценивались примерно в 1000–1200 долларов США в Сингапуре или около 3% годового дохода домохозяйства [45]. Фактическая стоимость, вероятно, будет выше, поскольку в оценку не входят расходы на уход. Кроме того, предполагаемые из-

Таблица 3. Использование ресурсов здравоохранения в расчете на одного пациента в год среди пациентов с ОА, принимавших препарат патентованного кристаллического глюкозамина сульфата (пКГС) в течение предыдущих 5 лет по сравнению с плацебо

Средние расходы, Евро (долл. США) [†]	Плацебо (n=43)	пКГС (n=58)
Средняя стоимость анальгетиков, € (US \$) [†]	59 (77)	19 (25)
Средняя стоимость НПВП, € (US \$) [†]	116 (151)	63 (82)
Общая стоимость препаратов против ОА, включая анальгетики, НПВП и т.п., € (US \$) [†]	204 (265)	108 (140)
Количество посещений:		
Специалистов, среднее (SE)	2,1 (0,5)	1,8 (0,3)
Количество посещений среднего медперсонала по поводу ОА	17,4 (6,3)	6,6 (2,0)
Количество рентгенограмм по поводу ОА	0,60 (0,14)	0,44 (0,09)
Число гастроскопических исследований	0,30 (0,07)	0,10 (0,04)
Общая стоимость с учетом расходов, связанных с ОА [‡]	605 (786)	292 (380)*

* P=0,024 против плацебо; [†] 1 € (евро) = приблизительно 1,3 долл. США (2007 год); [‡] Общий расчет затрат включает в себя расходы на вторичные медицинские посещения (средний медперсонал, специалисты), обследования (рентгенограммы, гастроскопия) и расходы на лекарственные препараты (анальгетики, НПВП и т.п.). Адаптировано по Bruyere [44]. НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты; ОА, остеоартрит; пКГС, патентованный кристаллический глюкозамина сульфат.

держки, связанные с ОА, рассчитанные как максимальная сумма, которую человек желал бы заплатить, пожертвовать или обменять, чтобы избежать боли и страданий при ОА, оценивались в 1200 долл. США в год [46]. Было показано, что шестимесячное лечение с помощью пКГС является высокоэффективной терапией по сравнению с применением парацетамола и плацебо для лечения ОА колена с точки зрения увеличения коэффициента эффективности дополнительных затрат (КЭДЗ) [33, 47]. Дополнительная стоимость с учетом коэффициента QALY (год жизни в пересчете на качество) при добавлении пКГС к текущему лечению в течение всей жизни оценивается примерно в 30 000 долларов США [48]. Экономическая эффективность терапии пКГС зависит от степени качества жизни, изменения вероятности операции по полной замене сустава колена и размера скидок.

Систематический прием пКГС приводит к сокращению применения других сопутствующих лекарств для лечения ОА и к сокращению медицинских консультаций и обследований, о чем свидетельствует долгосрочное наблюдение за пациентами с ОА [44]. Подгруппа пациентов, которые ранее при-

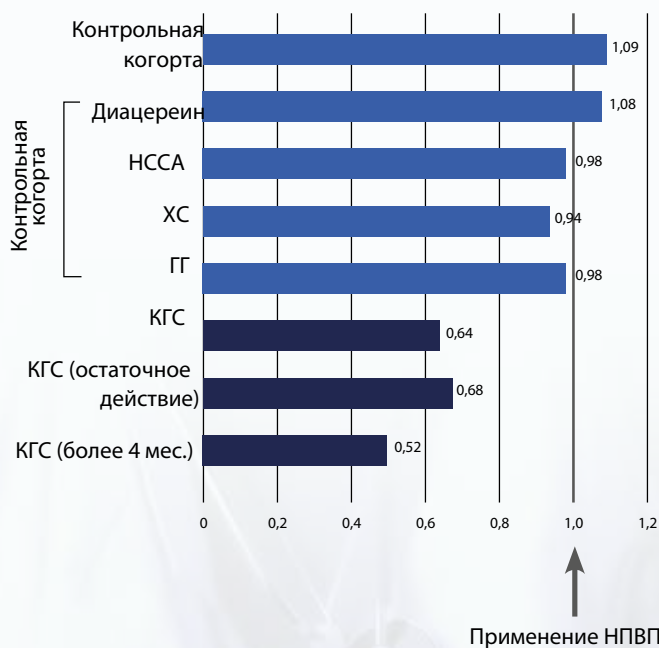


Рисунок 3. Отношение шансов (с доверительным интервалом 95%) для применения НПВП с симптоматическими препаратами медленного действия против остеоартрита (SYSODOA) в исследовании Фармакоэпидемиология артроза коленного сустава (PEGASus). Адаптировано по Rovati и соавт. [49]. ДИ, доверительный интервал; НПВП, нестероидные противовоспалительные препараты

нимали участие в РКИ, нанесли визит в клинику, в ходе которого рассчитывали общую среднюю сумму расходов, связанных с ОА в год, которая была примерно вдвое меньше у получавших пКГС по сравнению с теми, кто получал плацебо ((380 долл. США по сравнению с 786 долл. США); P=0,024)

(Таблица 3) [26, 44]. Общая стоимость препаратов для лечения ОА в группе плацебо (включая анальгетики и НПВП), была почти в два раза выше, чем у группы пКГС (265 долл. США с плацебо против 140 долл. США с пКГС), тогда как число посещений специалистов, врачей общей практики и среднего

медперсонала, а также обследований (рентгенограммы, гастроскопические исследования и исследования, не связанные с ОА) было значительно выше в группе плацебо по сравнению с пациентами, получавшими пКГС [44].

Доказательство снижения потребности в срочном обезболивании, которое достигается систематическим приемом пКГС, представлено в одном недавнем исследовании, что является показательным для всех пациентов с ОА в повседневной жизни. Органами здравоохранения Франции в сотрудничестве с группой французских ревматологов и эпидемиологов было проведено исследование фармакоэпидемиологии артроза коленного сустава (PEGASus); основной целью исследования было оценить влияние SYSADOA на применение НПВП [49]. В исследовании PEGASus принимали участие взрослые с ОА колена и/или бедра, обратившиеся за консультацией к ревматологам или врачам общей практики при обострении симптомов; им было назначено лечение SYSADOA по выбору врача или пациента. В течение периода до 24 месяцев наблюдения им было разрешено переходить на другой препарат, продолжать или прекращать прием SYSADOA. Среди всех препаратов SYSADOA, включая ГГ, ХС, неомыляемые соединения сои и авокадо (HCCA) и диацереин, при первичном анализе только с пКГС удалось достичь значительного снижения применения НПВП, на 36% (отношение шансов [ОШ] 0,64, 95% ДИ 0,45–0,92) (Рис. 3) [49]. Сокращение применения НПВП было еще более значительным, приближаясь к 50%-ному снижению, если в расчете учитывались только пациенты, которые получали лечение пКГС более 4 месяцев (ОШ 0,52, 95% ДИ 0,28–0,95) [49].

Выводы

Цель лечения ОА – уменьшить симптомы и в конечном итоге замедлить прогрессирование заболевания. В этом отношении пКГС (1500 мг один раз в сутки) является

логическим выбором для оптимизации лечения ОА, с его подтвержденным среднесрочным контролем боли и долгосрочным воздействием на прогрессирование заболевания. Помимо умеренного обезболивающего эффекта, длительный прием пКГС в течение 12 месяцев обладает способностью модифицировать заболевание, замедляя развитие структурных изменений в суставах и приводя к уменьшению потребности в операции полной замены коленного сустава. Также существуют доказательства снижения потребности в обезболивании с помощью НПВП при терапии пКГС в течение 12 месяцев, со значительным снижением затрат на лекарственные средства, медицинские консультации и обследования. Наконец, изучение доказательной базы указывает на то, что прием пациентами препаратов глюкозамина, отличных от пКГС (сульфат или гидрохлорид), не несущий какой-либо клинической пользы, может рассматриваться как пустая трата экономических ресурсов как с точки зрения непосредственных затрат на лекарственные средства, так и ввиду более широкого использования услуг здравоохранения.

Благодарность

Все авторы соответствуют критериям Международного комитета редакторов медицинских журналов будучи авторами данной рукописи, берут на себя ответственность за общую целостность работы и дали свое окончательное одобрение версии, которая будет опубликована. Мы благодарны следующим коллегам за их вклад в дискуссии в течение двух рабочих совещаний Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза, состоявшихся в Сан-Франциско, США (7 ноября 2015 г.) и на Пхукете, Таиланд (14 ноября 2015 г.), и за обзор данной рукописи, которая была написана в результате этих встреч: адъюнкт-профессор Тауи Сонгпанасилп (Таиланд), доктор Лоок Кок Лим (Малайзия), профессор Эстер З. Гонсалес-Пенсерга (Филиппины), доктор Вирджиния Кабинг (Филиппины), доктор Джапит Галагаран-младший (Филиппины) и профессор Чжо Мейнт Найнг (Мьянма). Кроме того, мы благодарны профессору Эстер Гонсалес-Пенсерга за ее презентацию Руководства Ассоциации ревматологии Филиппин по ведению остеоартрита коленного сустава на совещании в Пхукете. Редакционную помощь в подготовке этой рукописи оказала Лиза Баттл, доктор философии, Медскрипт Лтд., которая была профинансирована Европейским обществом по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартроза, Бельгия.

Декларация о финансовых/других обязательствах

Для всех авторов не существует соответствующих финансовых и нефинансовых обязательств в отношении авторства этой статьи. Оливье Бруйере получил поддержку в виде гранта от АйБиЭсЭй, Мерк Шарп энд Доум (ЭмЭсДи), Нутраверис, Новартис, Пфайзер, Роттафарм, Сервье и Терамекс; оплату за лекции от АйБиЭсЭй, Роттафарм, Сервье и ЭсЭмБи. Сайрус Купер получил консультацию и гонорары от Альянс фор Беттер Боун Хелт, Амген, Эли Лилли, ГлаксоСмитКляйн (ДжиЭсКей), Медтроник, Мерк, Новартис, Пфайзер, Рош, Сервье, Такеда и ЮСиБи. Жан-Ив Регинстер получил консультационные услуги от Сервье, Новартис, Негма, Лилли, Уайет, Амген, ДжиЭсКей, Рош, Меркле, Никомед-Такеда, ЭнПиЭс, АйБиЭсЭй Дженовриер, Терамекс, ЮСиБи, Асахи Касей, Эндосайт; оплата за лекции от: ЭмЭсДи, Лилли, Роттафарм, АйБиЭсЭй, Дженовриер, Новартис, Сервье, Рош, ДжиЭсКей, Меркле, Теиджин, Тева, Аналис, Терамекс, Никомед, Ново-Нордиск, Эбеве Фарма, Зодиак, Данон, Уилл Фарма, Амген; и гранты предоставлены от Бристол Майерс Сквибб, ЭмЭсДи, Роттафарм, Тева, Рош, Амген, Лилли, Новартис, ДжиЭсКей, Сервье, Пфайзер, Терамекс, Данон, Органон, Терабел, Берингер, Чилтерн, Галапагос. ■

Список литературы

1. Cross M., Smith E., Hoy D. et al. (2014) The global burden of hip and knee osteoarthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis* 73; 1323–30.
2. Woolf A.D., Erwin J., March L. (2012) The need to address the burden of musculoskeletal conditions. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* – 26 (2); 183–224.
3. Fransen M., Bridgett L., March L., Hoy D., Penserga E., Brooks P. (2011). The epidemiology of osteoarthritis in Asia. *Int J Rheum Dis.* – 14 (2); 113–21.
4. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P. et al. (2014) An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum.* – 44 (3); 253–63.
5. Chiusaroli R., Piepoli T., Zanelli T. et al. (2011) Experimental pharmacology of glucosamine sulfate. *Int J Rheumatol.* – 2011, 939265. doi: 10.1155/2011/939265.
6. Reginster J.Y., Deroisy R., Rovati L.C. et al. (2001) Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 357; 251–6.
7. Pavelka K., Gatterova J., Olejarova M., Machacek S., Giacovelli G., Rovati L.C. (2002) Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 162; 2113–23.
8. Jordan K.M., Arden N.K., Doherty M. et al. (2003) EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: report of a task force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis.* – 62 (12); 1145–55.
9. Hochberg M.C., Altman R.D., April K.T. et al. (2012) American College of Rheumatology 2012 recommendations for the use of nonpharmacologic and pharmacologic therapies in osteoarthritis of the hand, hip, and knee. *Arthritis Care Res.* – 64 (4); 465–74.
10. Jevsevar D.S. (2013) Treatment of osteoarthritis of the knee: evidence-based guideline, 2nd edition. *J Am Acad Orthop Surg* 21; 571–6.
11. McAlindon T.E., Bannuru R.R., Sullivan M.C. et al. (2014) OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage.* – 22 (3); 363–88.
12. Reginster J.Y., Cooper C., Hochberg M. et al. (2015) Comments on the discordant recommendations for the use of symptomatic slow-acting drugs in knee osteoarthritis. *Curr Med Res Opin* 31; 1041–5.
13. Cutolo M., Berenbaum F., Hochberg M., Punzi L., Reginster J.Y. (2014) Commentary on recent therapeutic guidelines for osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum.* – 44 (6); 611–7.
14. De Wan M., Volpi G. (1998) Method of preparing mixed glucosamine salts. USA Patent number, 5847107.
15. Altman R.D. (2009) Glucosamine therapy for knee osteoarthritis: pharmacokinetic considerations. *Expert Rev Clin Pharmacol.* – 2 (4); 359–71.
16. Hamerman D. (1989) The biology of osteoarthritis. *N Engl J Med* 320; 1322–30.
17. Rovati L.C., Girolami F., Persiani S. (2012) Crystalline glucosamine sulfate in the management of knee osteoarthritis: efficacy, safety, and pharmacokinetic properties. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 4; 167–80.
18. Reginster J.Y., Neuprez A., Lecart M.P., Sarlet N., Bruyere O. (2012) Role of glucosamine in the treatment for osteoarthritis. *Rheumatol Int* 32; 2959–67.
19. Largo R., Alvarez-Soria M.A., Diez-Ortego I. et al. (2003) Glucosamine inhibits IL-1beta-induced NFkappa B activation in human osteoarthritic chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 11; 290–8.
20. Gouze J.N., Bianchi A., Becuwe P. et al. (2002) Glucosamine modulates IL-1-induced activation of rat chondrocytes at a receptor level, and by inhibiting the NF-kappa B pathway. *FEBS Lett* 510; 166–70.
21. Chan P.S., Caron J.P., Rosa G.J., Orth M.W. (2005) Glucosamine and chondroitin sulfate regulate gene expression and synthesis of nitric oxide and prostaglandin E(2) in articular cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage* 13; 387–94.
22. Taniguchi S., Ryu J., Seki M., Sumino T., Tokuhashi Y., Esumi M. (2012) Long-term oral administration of glucosamine or chondroitin sulfate reduces destruction of cartilage and up-regulation of MMP-3 mRNA in a model of spontaneous osteoarthritis in Hartley guinea pigs. *J Orthop Res.* – 30 (5); 673–8.
23. Uitterlinden E.J., Jahr H., Koevoet J.L. et al. (2006) Glucosamine decreases expression of anabolic and catabolic genes in human osteoarthritic cartilage explants. *Osteoarthritis Cartilage.* – 14 (3); 250–7.
24. Persiani S., Roda E., Rovati L.C., Locatelli M., Giacovelli G., Roda A. (2005) Glucosamine oral bioavailability and plasma pharmacokinetics after increasing doses of crystalline glucosamine sulfate in man. *Osteoarthritis Cartilage.* – 13 (12); 1041–9.
25. Jackson C.G., Plaas A.H., Sandy J.D. et al. (2010) The human pharmacokinetics of oral ingestion of glucosamine and chondroitin sulfate taken separately or in combination. *Osteoarthritis Cartilage.* – 18 (3); 297–302.
26. Kucharz E.J., Kovalenko V., Szanto S., Bruyere O., Cooper C., Reginster J.Y. (2016) A review of glucosamine for knee osteoarthritis: why patented crystalline glucosamine sulfate should be differentiated from other glucosamines to maximize clinical outcomes. *Curr Med Res Opin* 32; 997–1004.
27. Clegg D.O., Reda D.J., Harris C.L. et al. (2006) Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *N Engl J Med.* – 354 (8); 795–808.
28. Persiani S., Rotini R., Trisolino G. et al. (2007) Synovial and plasma glucosamine concentrations in osteoarthritic patients

- following oral crystalline glucosamine sulphate at therapeutic dose. *Osteoarthritis Cartilage*. – 15 (7); 764–72.
29. Russell A.S., Aghazadeh-Habashi A., Jamali F. (2002) Active ingredient consistency of commercially available glucosamine sulfate products. *J Rheumatol*. – 29 (11); 2407–9.
 30. Towheed T.E., Maxwell L., Anastassiades T.P. et al. (2009) Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* (2), CD002946.
 31. Houpt J.B., McMillan R., Wein C., Paget-Dellio S.D. (1999) Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol* 26; 2423–30.
 32. McAlindon T.E., LaValley M.P., Gulin J.P., Felson D.T. (2000) Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis: a systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA*. – 283 (11); 1469–75.
 33. Eriksen P., Bartels E.M., Altman R.D., Bliddal H., Juhl C., Christensen R. (2014) Risk of bias and brand explain the observed inconsistency in trials on glucosamine for symptomatic relief of osteoarthritis: a meta-analysis of placebo-controlled trials. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 66 (12); 1844–55.
 34. Herrero-Beaumont G., Ivorra J.A., Del Carmen Trabado M. et al. (2007) Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis Rheum* 56; 555–67.
 35. Reginster J.Y. (2007) The efficacy of glucosamine sulfate in osteoarthritis: financial and nonfinancial conflict of interest. *Arthritis Rheum* 56; 2105–10.
 36. Jadad A.R., Moore R.A., Carroll D. et al. (1996) Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. – 17 (1); 1–12.
 37. Zhang W., Nuki G., Moskowitz R.W. et al. (2010) OARSI recommendations for the management of hip and knee osteoarthritis: part III: changes in evidence following systematic cumulative update of research published through January 2009. *Osteoarthritis Cartilage*. – 18 (4); 476–99.
 38. Bjordal J.M., Klovning A., Ljunggren A.E., Slordal L. (2007) Short-term efficacy of pharmacotherapeutic interventions in osteoarthritic knee pain: a meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Eur J Pain*. – 11 (2); 125–38.
 39. Freston J.W. (1999) Rationalizing cyclooxygenase (COX) inhibition for maximal efficacy and minimal adverse events. *Am J Med*. – 107 (6A); 78S–88S.
 40. Bruyere O., Altman R.D., Reginster J.Y. (2016) Efficacy and safety of glucosamine sulfate in the management of osteoarthritis: Evidence from real-life setting trials and surveys. *Semin Arthritis Rheum*. – 45 (Suppl 4); S12–17.
 41. Pavelka K., Bruyere O., Rovati L.C., Olejarova M., Giacobelli G., Reginster J.Y. (2003) Relief in mild-to-moderate pain is not a confounder in joint space narrowing assessment of full extension knee radiographs in recent osteoarthritis structure-modifying drug trials. *Osteoarthritis Cartilage* 11; 730–7.
 42. Altman R.D., Abadie E., Avouac B. et al. (2005) Total joint replacement of hip or knee as an outcome measure for structure modifying trials in osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. – 13 (1); 13–9.
 43. Cooper C., Adachi J.D., Bardin T. et al. (2013) How to define responders in osteoarthritis. *Curr Med Res Opin*. – 29 (6); 719–29.
 44. Bruyere O., Pavelka K., Rovati L.C. et al. (2008) Total joint replacement after glucosamine sulphate treatment in knee osteoarthritis: results of a mean 8-year observation of patients from two previous 3-year, randomised, placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. – 16 (2); 254–60.
 45. Xie F., Thumboo J., Fong K.Y. et al. (2007) Direct and indirect costs of osteoarthritis in Singapore: a comparative study among multiethnic Asian patients with osteoarthritis. *J Rheumatol*. – 34 (1); 165–71.
 46. Xie F., Thumboo J., Fong K.Y. et al. (2008) A study on indirect and intangible costs for patients with knee osteoarthritis in Singapore. *Value Health* 11 (Suppl 1); S84–90.
 47. Scholtissen S., Bruyere O., Neuprez A. et al. (2010) Glucosamine sulphate in the treatment of knee osteoarthritis: cost-effectiveness comparison with paracetamol. *Int J Clin Pract*. – 64 (6); 756–62.
 48. Black C., Clar C., Henderson R. et al. (2009) The clinical effectiveness of glucosamine and chondroitin supplements in slowing or arresting progression of osteoarthritis of the knee: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 13; 1–148.
 49. Rovati L.C., Girolami F., D'Amato M., Giacobelli G. (2016) Effects of glucosamine sulfate on the use of rescue non-steroidal anti-inflammatory drugs in knee osteoarthritis: results from the Pharmaco-Epidemiology of GonArthroSis (PEGASus) study. *Semin Arthritis Rheum*. – 45 (Suppl 4); S34–41.

Министерство здравоохранения Республики Казахстан Республиканский центр развития здравоохранения Центр рационального использования лекарственных средств (ЦРИЛС)

Лекарственный информационно-аналитический центр в Казахстане был создан в 2009 году в рамках проекта «Передача технологий и проведение институциональной реформы в секторе здравоохранения РК» между Министерством здравоохранения РК и Международным банком реконструкции и развития и является ключевым элементом компонента Е «Реформа фармацевтической политики». С 2017 года Лекарственный центр был переименован в Центр рационального использования лекарственных средств (ЦРИЛС). Становление системы лекарственных информационно-аналитических центров в Республике Казахстан предполагает аккумуляцию и использование опыта, накопленного в мире, адаптацию приемлемых элементов к реальности существующей системы здравоохранения. Кроме того, проводится разработка методических материалов и пособий по рациональному использованию лекарственных средств для практического здравоохранения, проведение образовательных семинаров, лекций для специалистов с медицинским и фармацевтическим образованием, оказание информационной и методологической помощи формулярным комиссиям и другое.

В своей работе специалисты ЦРИЛС используют источники доказательной медицины и международные базы данных по лекарственным средствам, предоставляя действительно объективную и достоверную информацию.

Основные функции Центра:

- предоставление достоверной информации о лекарственных средствах населению с использованием различных информационных каналов и в ответ на индивидуальные запросы;
- предоставление информации по вопросам бесплатного обеспечения лекарственными средствами, в рамках гарантированного объема бесплатной медицинской помощи;
- повышение грамотности населения по наиболее распространенным патологиям и применению лекарственных средств, возможные побочные действия с помощью печатной информации в виде публикации в СМИ, лекарственных бюллетеней, буклетов и плакатов;
- предоставление достоверной информации по лекарственным средствам и их действию, основанной на доказательной медицине;
- обеспечение медицинских работников информацией в области рационального использования

лекарственных средств;

- разработка методических материалов и пособия по рациональному использованию лекарственных средств для практического здравоохранения;
- проведение образовательных семинаров, лекций для специалистов с медицинским и фармацевтическим образованием;
- оказание информационной и методологической помощи формулярным комиссиям.

В целях повышения доступности лекарственных средств для населения, ЦРИЛС проводит исследования по использованию лекарственных средств, надлежащей аптечной практике с использованием индикаторов Всемирной организации здравоохранения, а также опрос участников бесплатного и льготного лекарственного обеспечения на амбулаторном уровне.

Жусупова Гульзира Кенжеевна – руководитель ЦРИЛС

Организационная структура ЦРИЛС:

- Отдел рациональной фармакотерапии;
- Отдел совершенствования фармацевтической политики;
- Отдел определения потребности в ЛС, ИМН и медицинского оборудования;
- Региональный отдел ЦРИЛС по г. Алматы.

Перечень платных образовательных мероприятий и консалтинговых услуг, оказываемых ЦРИЛС на базе РЦРЗ Повышение квалификации/семинары

№	Название программы обучения	Количество часов	Контакты исполнителей
1	Повышение квалификации по управлению использованием ЛС в МО, методикам проведения клинико-экономического анализа расходования финансовых средств на лекарственные препараты, расчету потребности в лекарственных средствах с использованием АТС/DDD методологии	54 часа	Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz.kz
2	Повышение квалификации по управлению использованием ЛС в МО, методикам проведения клинико-экономического анализа расходования финансовых средств на лекарственные препараты, расчету потребности в лекарственных средствах с использованием АТС/DDD методологии	108 часов	Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz

Консалтинговые услуги

№	Название программы обучения	Количество часов	Контакты исполнителей
1	Клинико-экономический анализ использования лекарственных средств в медицинских организациях	21 день	Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz.kz
2	Проведение расчета потребности на лекарственные средства с применением АТС/DDD методологии	21 день	Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz
3	Анализ потребления лекарственных средств с использованием АТС/DDD методологии	42 дня	Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz
4	Фармакоэкономический анализ использования лекарственных средств	42 дня	Жусупова Г.К., 700-950, вн. 1039, zhusupova_g@rcrz



**ПО ВОПРОСАМ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ
ОБРАЩАЙТЕСЬ:**

Наши контакты:

-  **8 800 080 88 87**
-  **www.druginfo.kz**
-  **druginfo-kz@mail.ru**

Профилактика мозгового инсульта у пациентов с артериальной гипертензией



С.Ю. Марцевич, Н.П. Кутишенко
ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России, г. Москва

Мозговой инсульт (МИ) является одной из главных причин смерти и инвалидизации во всех развитых странах мира. Как непосредственная причина смерти МИ занимает в большинстве стран мира в последнее время 3-е место (после ишемической болезни сердца – ИБС – и онкологических заболеваний) [1]. Существуют страны (Япония, Южная Корея, Китай), где смертность от МИ превышает смертность от ИБС [2]. В России проблема МИ имеет особую значимость, так как по показателям смертности от этого заболевания страна, к сожалению, стойко занимает печальное 1-е место среди развитых стран мира. Так, в 2010 г. смертность от МИ в России составила 299,2 на 100 тыс. населения, что более чем в 10 раз превышает аналогичные показатели смертности в таких странах, как, например, Швеция и Канада (26,3 и 19,2 соответственно) [2].

Определение МИ и основные факторы риска

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, под МИ понимают «клинический синдром с быстрым началом, который характеризуется локальным (или глобальным, как при субарахноидальном кровоизлиянии) дефицитом мозгового кровообращения, продолжается более 24 ч. (или приводит к смерти в более ранний срок), и который не имеет никакой другой явной причины, кроме сосудистой» [1]. Различают три основных типа МИ: ишемический (частота среди белого населения – около 80%), первичный интрацеребральный геморрагический (около 15%) и субарахноидальный геморрагический (около 5%) [1]. Есть основания полагать,

что доля ишемического МИ в последнее время еще более возросла.

Весьма печален прогноз у больных, выживших после МИ. Даже по западным данным, примерно 1/3 из них умирают в течение 1-го года после МИ, еще 1/3 после МИ становятся инвалидами. Качество жизни больных, перенесших МИ, существенно ухудшают такие типичные жалобы, как слабость, депрессия, нарушения когнитивной функции. Лечение больных, перенесших МИ, требует больших материальных затрат и привлечения многочисленного медицинского персонала [3]. Все сказанное свидетельствует не только об огромной медицинской, но и о социальной значимости проблемы МИ, и об актуальности его предупреждения.

Поскольку патогенез разных типов МИ различен, факторы ри-

ска (ФР) для этих типов МИ могут несколько отличаться. К неизменяемым ФР МИ относят возраст, пол, расовую принадлежность и наследственность. К изменяемым ФР – артериальную гипертензию (АГ), наличие других сердечно-сосудистых заболеваний, фибрилляцию предсердий, сахарный диабет, курение, злоупотребление алкоголем [1].

АГ играет особую роль в патогенезе всех типов МИ. Считается, что она является основной причиной около 70% МИ. Во Фремингемском исследовании было продемонстрировано, что стандартизованный по возрасту риск МИ среди больных АГ (систолическое артериальное давление – САД > 160 мм рт.ст. и/или диастолическое АД – ДАД > 95 мм рт.ст.) составил 3,1 для мужчин и 2,9 для

женщин [3]. Риск МИ прямо пропорционален степени повышения АД (в первую очередь САД). Необходимо отметить, что данные ряда эпидемиологических исследований свидетельствуют об увеличении риска МИ и при относительно небольшом, но стойком повышении АД.

Возможность предупреждения МИ

Данные многочисленных исследований однозначно свидетельствуют о том, что МИ можно предотвратить. Для этого, в частности, в соответствии с международными рекомендациями необходимо воздействие на все обратимые ФР, включая курение, дислипидемию или диабет, а также адекватное лечение всех ассоциированных клинических состояний, в том числе и повышенного АД [4]. Среди лекарственных препаратов строгие доказательства возможности предупреждения МИ существуют для антигипертензивных препаратов (АГП), антиагрегантов, статинов. Еще одна группа препаратов – антикоагулянты – способны предупредить МИ, вызванные наличием фибрилляции предсердий [5].

Выявление больных с риском МИ

Имеющиеся на сегодняшний день шкалы свидетельствуют о риске сердечно-сосудистых осложнений в целом и не позволяют четко идентифицировать больного, у которого существует риск развития именно МИ [6]. В значительной степени это связано с тем, что ФР МИ и инфаркта миокарда в значительной степени совпадают. Лишь такой фактор, как наличие фибрилляции предсердий, однозначно свидетельствует о риске развития именно МИ, что находит отражение в конкретных мерах лекарственной профилактики у таких больных.

Тем не менее, опираясь в первую очередь на данные регистров МИ и острого инфаркта миокарда, можно хотя бы приблизительно составить «портрет» больного

с МИ: это в первую очередь люди старшего возраста, страдающие изолированной систолической АГ [1].

Лечение АГ – важнейший компонент первичной профилактики МИ

АГ является, по данным ряда исследований, наиболее значимым ФР МИ, связь между степенью повышения АД и риском МИ является тесной, находится в прямой зависимости от длительности существования АГ и независимой от других ФР. Учитывая высокую распространенность АГ во всем мире и в целом неадекватную степень ее контроля, воздействие на этот ФР МИ, по-видимому, имеет важнейшее значение в первичной профилактике МИ. Значительную роль в этом процессе наряду с немедикаментозными мерами по коррекции ФР играет терапия АГП.

Практически первым контролируемым исследованием, продемонстрировавшим, что адекватное лечение АГ способно существенно снизить риск МИ, было исследование Администрации ветеранов (The Veterans Administration Study), результаты которого были опубликованы в 1967 г. [7]. В нем с помощью двойного слепого метода было показано, что лечение больных с достаточно тяжело протекавшей АГ (ДАД от 90 до 129 мм рт.ст.) комбинацией гидрохлоротиазида (ГХТ), резерпина и гидралазина существенно снижает вероятность сердечно-сосудистых осложнений, и в первую очередь – риск МИ. Многочисленные последующие исследования подтвердили, что адекватное лечение как неосложненной АГ, так и АГ, уже осложнившейся развитием МИ, существенно предупреждает риск развития МИ [8–10].

Выбор препарата для первичной профилактики МИ – данные доказательной медицины

В арсенале современного врача имеется 5 основных и несколько

дополнительных групп АГП. Считается, что в целом 5 основных групп АГП примерно одинаково способны предупреждать вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений и улучшать прогноз жизни больных. Эти выводы делались на основании крупных мета-анализов [11], в которые включалось множество рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), отличавшихся между собой по составу включенных в них больных, длительности лечения и множеству других показателей. Поэтому, нисколько не сомневаясь в верности вывода о равенстве пяти групп АГП в целом, никак нельзя признать, что этот принцип будет в одинаковой степени применим к каждому больному АГ.

Рекомендации по лечению АГ Европейского общества кардиологов в течение длительного времени строят алгоритм выбора АГП на наличии дополнительных показаний и противопоказаний к каждой конкретной группе АГП, а не на выраженности самой АГ [4]. При этом учитывается степень доказанности действия разных АГП у больных с теми или иными особенностями течения АГ. В отношении возможности предупреждения с помощью АГП МИ четких предпочтений для какой-либо определенной группы АГП в настоящее время нет, в первую очередь из-за того, что не существует стандартного алгоритма предсказания МИ у больных АГ (см. ранее).

Тем не менее, представляет интерес проанализировать, какие именно АГП, по данным крупных РКИ, имеют наибольшие доказательства в плане предупреждения именно МИ. Ранее отмечалось, что факт снижения частоты МИ под влиянием АГП был зарегистрирован в целом ряде РКИ. Необходимо указать, однако, что если строго следовать принципам доказательной медицины, то в такой анализ необходимо включать в первую очередь те РКИ, где основной целью изначально ставилось

Таблица 1. Крупные контролируемые исследования, в которых целенаправленно изучалось влияние антигипертензивной терапии на вероятность возникновения МИ (первичная профилактика)

Исследование	Характеристика больных	Всего больных	Основной изучаемый препарат(ы)	Препарат сравнения	Средняя длительность наблюдения	Первичная конечная точка	Результат
SHEP	Систолическая АГ, старше 60 лет	4636	Хлорталидон ± атенолол*	Плацебо	4,5 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 5,2% в ОГ, 8,2% в КГ; ↓ риска на 36%; p=0,0003
SYST-EUR	Систолическая АГ, старше 60 лет	4695	Нитрендипин ± эналаприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	Риск инсульта – 7,9 на 1 тыс. человеко-лет в ОГ, 13,7 на 1 тыс. человеко-лет в КГ; ↓ риска на 42%; p=0,003
SYST-CHINA	Систолическая АГ	2394	Нитрендипин ± каптоприл ± ГХТ	Плацебо	2 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; p=0,01
FEVER	АГ	9711	ГХТ + фелодипин	ГХТ	40 мес.	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 27%; p=0,001
HYVET	АГ, старше 80 лет	3845	Индапамид ± периндоприл	Плацебо	1,8 года	Фатальный и нефатальный МИ	↓ риска на 38%; p=0,06(!)

* При наличии противопоказаний к назначению атенолола использовался резерпин, ОГ – основная группа, КГ – контрольная группа. SHEP – Systolic Hypertension in the Elderly Program; SYST-EUR – Systolic Hypertension in Europe Trial; SYST-CHINA – Systolic Hypertension in China; FEVER – Felodipine Event Reduction; HYVET – Hypertension in the Very Elderly Trial.

предупреждение именно МИ, а не вообще любых сердечно-сосудистых осложнений.

В табл. 1 приведены крупные РКИ (всего 5), выполненные у больных АГ, в которых первичной конечной точкой было развитие МИ. Во всех этих РКИ принимался в расчет МИ, как закончившийся смертью, так и нефатальный. В большинстве исследований участвовали больные пожилого возраста, страдающие систолической АГ. Характерно, что в четырех из пяти РКИ группе сравнения (контрольной) назначали плацебо, а в одном исследовании (FEVER) – минимальную дозу ГХТ, иными словами, контрольная группа во всех этих исследованиях получала минимальную терапию. Поэтому полученный эффект в отношении снижения риска МИ мог быть четко оценен и столь же четко отнесен за счет действия препарата (препаратов), назначавшегося основной группе.

Анализируя результаты этих РКИ в целом, отметим, что четыре из пяти (SHEP [12], SYST-EUR [13], SYST-china [14] и Fever [15]) дали однозначно положительный результат в отношении снижения риска МИ; исследование HYVET [16] выявило эффект лишь по вторичным конечным точкам, снижение же риска МИ оказалось статистически незначимым (p=0,06). Из четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ в трех основным препаратом был дигидропиридиновый антагонист кальция – АК (в двух РКИ – нитрендипин, в одном – фелодипин), в одном – диуретик (хлорталидон).

Прямое сравнение четырех успешных в отношении снижения риска МИ РКИ вряд ли возможно и целесообразно из-за различий в составе больных, протоколе РКИ и длительности наблюдения. Можно лишь утверждать, что ис-

пользуемые в них препараты, назначаемые больным АГ (в трех исследованиях это были пожилые больные с систолической АГ), способны существенно (примерно на 40%) снизить риск возникновения МИ.

Два РКИ (SYST-EUR и SYST-CHINA) примечательны тем, что их результаты стали известны во время протекавшей активной дискуссии о безопасности всей группы АК. В этих РКИ основным препаратом был АК пролонгированного действия нитрендипин (период полувыведения – 8–12 ч.). Важно, что на фоне применения этого препарата не было зарегистрировано серьезных нежелательных эффектов (в том числе в отношении прогрессирования ИБС), что еще раз доказало, что опасность (в отношении развития осложнений ИБС) представляют не сами АК, а их короткодействующие формы.

Таблица 2. Частота назначения лекарственных препаратов у 960 пациентов перед госпитализацией в связи с референсным МИ

Препарат	Назначения		Частота назначений у умерших пациентов		Частота назначений у выживших пациентов		p (x2)
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
иАПФ	257	26,8	30	3,1	227	23,7	0,001
β-Адреноблокаторы	98	10,2	10	1,0	88	9,2	0,004
АК	73	7,6	9	0,9	64	6,7	0,046
БРА	17	1,8	2	0,2	15	1,6	0,322
Диуретики	95	9,9	14	1,5	81	8,4	0,088
Антиагреганты	55	5,7	7	0,7	48	5,0	0,101
Статины	7	0,7	0	0	0	0,7	0,164

Исследование SYST-EUR представляет интерес для нашей страны с той точки зрения, что часть больных были набраны в России. Специальный анализ показал, что эффективность активной терапии в отношении снижения риска МИ была одинаковой в странах Западной и Восточной Европы, иными словами, результаты этого исследования вполне применимы к тем больным, с которыми сталкивается российский практикующий врач. Расчет, проведенный на основании результатов исследования SYST-EUR, показал, что схема лечения, использованная в этом исследовании, способна предупредить 29 инсультов у 1 тыс. пролеченных пожилых больных с систолической АГ. Интересно, что положительный результат в отношении риска МИ достигался в достаточно ранние сроки после рандомизации, когда большинство больных еще получали монотерапию нитрендипином [13]. Достоинством удивления, что российский врач, несмотря на столь впечатляющие результаты исследования SYST-EUR, до сих пор лишен возможности использовать нитрендипин, так как этот препарат никогда не был зарегистрирован в нашей стране.

Определенный интерес в отношении сравнения эффектив-

ности разных АГП в первичной профилактике МИ представляют результаты крупных мета-анализов. Следует оговориться, что в эти мета-анализы включались очень разнородные исследования, большинство из которых не ставило специальной целью изучение влияния АГП на вероятность возникновения именно МИ. Результаты этих мета-анализов не всегда совпадали между собой, тем не менее один из последних [17] явно выделяет диуретики и АК среди других классов АГП в отношении способности предупреждать МИ, что вполне согласуется с результатами приведенных ранее РКИ.

Реальная ситуация с профилактикой МИ

Как уже многократно отмечалось, реальная клиническая практика в отношении лечения АГ очень отличается от того, что изложено в современных клинических рекомендациях. Это четко зафиксировало международное фармакоэпидемиологическое исследование PURE [18], продемонстрировавшее, что среди больных, уже перенесших МИ, АГП в среднем принимали менее 40% больных.

В рамках недавно проведенного регистра мозгового инсульта

(ЛИС-2) была поставлена задача изучить, какую медикаментозную терапию принимали больные незадолго до перенесенного МИ [19].

В регистр ЛИС-2 были включены все пациенты, последовательно поступавшие в неврологическое отделение Люберецкой районной больницы №2 за период с 1 января 2009 г. по 31 декабря 2011 г. с диагнозом МИ (ишемического или геморрагического) или транзиторной ишемической атаки. Пациенты, у которых эти диагнозы при поступлении не подтвердились, в регистр не включались. За обозначенный период в ЛИС-2 вошли 960 пациентов, из них 356 (37,1%) мужчин и 604 (62,9%) женщины. Средний возраст пациентов составил 71,1±9,7 года (от 25 до 99 лет), медиана – 72,0 года (64,0; 78,0). В стационаре умерли 207 человек – таким образом, летальность составила 21,6%. До поступления в стационар с референсным МИ 355 (40,0%) пациентов получали антигипертензивную терапию, из них ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) – 257 (26,8%) пациентов, β-адреноблокаторы – 98 (10,2%), АК – 73 (7,6%), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) – 17 (1,8%), диуретики – 95

(9,9%) пациентов. Очень небольшая часть из всех госпитализированных пациентов исходно получали антиагреганты – всего 55 (5,7%) человек. Также отмечена низкая частота назначения гиполипидемических препаратов у госпитализированных с МИ пациентов: статины получали до поступления в стационар всего 7 (0,7%) человек. В табл. 2 приведены основные сведения о терапии, которую получали больные до развития МИ.

Заключение

Таким образом, МИ – заболевание, играющее весьма значимую роль в смертности населения во всех странах мира. Современная эпидемиология, выявив основные ФР МИ, наметила и весьма четкие пути предупреждения этого заболевания. Реальная возможность профилактики МИ была доказана в многочисленных клинических исследованиях. Ведущую роль в первич-

ной профилактике МИ играет адекватная медикаментозная терапия, в первую очередь АГП. Охват такой терапией все большего числа больных с высоким сердечно-сосудистым риском, повышение ее качества путем приведения в соответствие с современными клиническими рекомендациями и данными доказательной медицины – реальный путь к снижению смертности населения. ■

Список литературы

1. Warlow C., Sudlow C., Dennis M. et al. Stroke. Lancet 2003; 362: 1211–24.
2. Go A.S., Mozaffarian D., Roger V. et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2014 Update: A Report From the American Heart Association. Circulation 2013.
3. D'Agostino R.B., Wolf P.A., Belanger A.J., Kannel W.B. Stroke risk profile: adjustment for antihypertensive medication: the Framingham Study. Stroke 1994; 25: 40–3.
4. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. Eur Heart J 2013; doi: 10.1093/eurheartj/ehs151.
5. Camm J., Lip G., De Caterina R. et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47; doi:10.1093/eurheartj/ehs253.
6. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. Eur Heart J 2012; doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
7. Veterans Administration Cooperative Study Group. Effects of treatment on morbidity in hypertension. Results in patients with diastolic blood pressures averaging 115 through 129 mm Hg. JAMA 1967; 202: 1028–34.
8. Cooper J., Warrender T. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. BMJ 1986; 293: 1145–8.
9. MRC Working Party. Medical Research Council trial of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304: 405–12.
10. PROGRESS Collaborative Group. Randomised trial of a perindopril-based blood pressure lowering regimen among 6105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. Lancet 2001; 358: 1033–41.
11. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362: 1527–35.
12. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). JAMA 1991; 265: 3255–64.
13. Staessen J., Fagard R., Thijs L. et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension in Europe. Lancet 1997; 350: 757–64.
14. Liu L., Wang J.G., Celis H., Staessen J.A. Implications of Systolic Hypertension in China trial. Clin Exp Hypertens 1999; 21: 499–505.
15. Liu L., Zhang Y., Liu G., Zhang X., Zanchetti A.; FEVER Study Group. The Felodipine Event Reduction (FEVER) Study: a randomized long-term placebo-controlled trial in Chinese hypertensive patients. J Hypertens 2005; 23: 2157–72.
16. Beckett N.S., Peters R., Phillips R. et al. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. N Engl J Med 2008; 358: 1887–98.
17. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. BMJ 2009; 338: b1665.
18. Yusuf S., Islam S., Chow C.K. et al. Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study Investigators. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. Lancet 2011; 378: 1231–43.
19. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9(2): 114–22.

Впервые опубликовано в журнале «Consilium Medicum», №10, Том 16, 2014, стр. 106–109.

Нитресан

нитрендипин

* Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

Торговое название Нитресан

Международное название
Нитрендипин

Лекарственная форма Таблетки 10 мг,
20 мг.

Состав Одна таблетка содержит:
активное вещество: нитрендипин 10 мг,
20 мг;

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, крахмал кукурузный, целлюлоза микрокристаллическая, повидон 25, натрия докозат, магния стеарат.

Описание Нитресан 10 мг: таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, желтого цвета, с разделительной риской на одной стороне таблетки и с указанием дозировки «10» на другой стороне, диаметром 7 мм.

Нитресан 20 мг: таблетки круглой формы, с плоской поверхностью, желтого цвета, с разделительной риской на одной стороне таблетки и с указанием дозировки «20» на другой стороне, диаметром 7 мм.

Разделительная риска не предназначена для разламывания таблетки на две равные половины.

Способ применения и дозы Взрослые:
Лечение строго индивидуально в соответствии с тяжестью заболевания.

Нитресан 10 мг: 1 таблетка два раза в сутки (утром и вечером), что составляет 20 мг нитрендипина в сутки.

В случае недостаточного снижения артериального давления врач может увеличить суточную дозу до 2-х таблеток два раза в сутки, что эквивалентно приему 40 мг нитрендипина в сутки.

Нитресан 20 мг: 1 таблетка один раз в сутки (утром), что составляет 20 мг нитрендипина ежедневно.

В случае недостаточного уменьшения артериального давления суточная доза может быть увеличена вдвое, т.е. назначена 1 таблетка два раза в сутки, что эквивалентно приему 40 мг нитрендипина в сутки.

Максимальная суточная доза составляет 40 мг ежедневно.

Применение других лекарственных препаратов, подавляющих или стимулирующих систему СУРЗА4, может вызвать необходимость корректировки дозы препарата Нитресан или, при неизбежности, отмену препарата Нитресан.

Особые группы пациентов Пациенты пожилого возраста и пациенты с наруше-

нием функции печени Лечение пациентов с дисфункцией печени следует начинать с более низкой дозы (10 мг нитрендипина = 1 таблетка препарата Нитресан 10 мг/день); пациент должен находиться во время терапии под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек Коррекция дозы у этих пациентов не требуется.

Дети и подростки Нитресан не следует принимать детям и подросткам до 18 лет. Безопасность и эффективность нитрендипина у детей и подростков младше 18 лет не доказана.

Способ применения Для приема внутрь. Таблетки рекомендуется принимать утром после еды, проглатывая их целиком и запивая достаточным количеством жидкости (например, стакан воды). Запрещается запивать грейпфрутовым соком. Активное вещество нитрендипин чувствительно к свету, поэтому таблетки должны извлекаться из блистера непосредственно перед употреблением.

Продолжительность приема препарата О продолжительности приема препарата принимает решение лечащий врач.

Побочные действия Резюме профиля безопасности Наиболее часто встречающиеся побочные действия (часто: >1/100, <1/10) – головная боль, сердцебиение, вазодилатация, отеки, вздутие живота, чувство слабости и тревога. Эти побочные действия не считаются, как правило, тяжелыми. За исключением чувства слабости и тревоги можно побочные действия объяснять механизмом действия нитрендипина.

К наиболее тяжелым побочным нечастным действиям (>1/1000, <1/100) принадлежат артериальная гипотензия, стенокардия (боль за грудиной) и аллергические реакции, включая ангиоотеки. Эти побочные действия могут в зависимости от их сложности требовать немедленной терапевтической интервенции.

Ниже приведенная частота появления побочных реакций определена согласно следующей классификации: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, но <1/10), нечасто (≥1/1000, но <1/100), редко (≥1/10 000 до <1/1000), очень редко (<1/10 000), неизвестно (по имеющимся данным нельзя определить).

В рамках каждой группы частота нежелательных эффектов представлена в порядке убывания тяжести проявлений. Нарушения со стороны кровеносной и

лимфатической системы:

Очень редко: лейкопения, агранулоцитоз.

Нарушения со стороны нервной системы:

Очень часто: головная боль.

Часто: тревога.

Нечасто: парестезия, головокружение, утомляемость, обмороки, нервозность, мигрень, сонливость, нарушение сна.

Нарушения органов зрения:

Нечасто: нарушение зрения, затуманенное зрение.

Нарушения со стороны органов слуха и лабиринта:

Нечасто: шум в ушах.

Нарушения со стороны сердечной-сосудистой системы:

Очень часто: «приливы» крови к коже лица, периферические отеки.

Нечасто: артериальная гипотония.

Часто: особенно в начале лечения могут возникнуть приступы стенокардии или у пациентов с диагностированной стенокардией может увеличиться частота, продолжительность и тяжесть приступов; аритмия, тахикардия, вазодилатация.

Редко: лейкоцитокластический васкулит.

Очень редко: инфаркт миокарда.

Нарушения со стороны дыхательной системы органов грудной клетки и средостения:

Нечасто: одышка, диспноэ, носовое кровотечение.

Нарушения со стороны пищеварительной системы:

Нечасто: тошнота, рвота, боли в животе, диарея, запор.

Очень редко: гиперплазия десен, метеоризм.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей:

Редко: повышение активности «печеночных» трансаминаз.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки:

Нечасто: гиперчувствительные кожные реакции, такие как зуд, крапивница, сыпь, светочувствительность, аллергические реакции, ангионевротический отек.

Очень редко: эксфолиативный дерматит, ангиоотеки.

Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани:

Нечасто: миалгия, артралгия.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей:

Нечасто: учащенные позывы к мочеиспусканию, полиурия.

Нарушение со стороны репродуктивной системы и молочных желез:

Очень редко: эректильная дисфункция, гинекомастия, меноррагия.

Общие расстройства и реакции в месте аппликации:

Нечасто: увеличение веса, потливость.

Очень редко: лихорадка.

Сообщение о подозрении на побочные реакции

Сообщать о подозрении на побочные реакции по следующему адресу:

ТОО «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

Тел.: 8 (727) 260-89-36

E-mail: sekretar@prommedic.kz

Противопоказания Гиперчувствительность к активному веществу, к иному антагонисту кальция 1,4-дигидропиридинового типа, или же к какому-либо вспомогательному веществу; нестабильная стенокардия (в связи с тем, что лекарственный препарат у таких пациентов может способствовать развитию миокардиальной ишемии и левосторонней сердечной недостаточности); острый инфаркт миокарда (в течение первых 4 недель); стеноз аортального клапана тяжелой степени; кардиогенный шок; одновременный прием рифампицина; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; лица с наследственной непереносимостью фруктозы, дефицитом фермента Ларр-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

Лекарственные взаимодействия

Лекарственные препараты, которые ингибируют CYP3A4 системы и, следовательно, могут привести к увеличению плазменных концентраций нитрендипина, например:

- макролидные антибиотики (например, эритромицин)
- ингибиторы протеазы ВИЧ (например, ритонавир)
- противогрибковые препараты группы азолов (например, кетоконазол)
- антидепрессанты, нефазодон и флуоксетин
- хинупристин/дальфопристин
- вальпроевая кислота
- циметидин и ранитидин.

При одновременном применении с этими агентами необходимо контролировать артериальное давление и, при необходимости, рассмотреть вопрос о сокращении дозы Нитресана.

При одновременном применении нитресан повышает концентрацию в плазме крови хинидина, теофиллина и дигоскина (почти в два раза).

Нитрендипин метаболизируется с помощью ферментной системы цитохрома CYP3A4 которая находится в слизистой оболочке кишечника и в печени. Лекарства, подавляющие, или стимулирующие эту ферментативную систему, могут модифицировать эффект первого прохождения через печень (first-pass эффект) или клиренс нитрендипина.

Взаимодействия с пищевыми продуктами и напитками Грейпфрутовый сок Грейпфрутовый сок подавляет систему цитохрома P450 3A4. Поэтому, одновременное применение препарата и сока грейпфрута приводит к повышению плазматического уровня нитрендипина, что может усиливать его антигипертензивное действие. Опыт применения структурно подобным антагонистом кальция нитрендипином показал, что этот эффект может продолжаться минимально 3 дня с момента последнего приема грейпфрутового сока.

Поэтому употребление грейпфрута/грейпфрутового сока следует избегать при приеме нитрендипина.

Особые указания С осторожностью следует принимать при: *Нарушения функции печени* Прежде всего, у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет) может быть выведение действующего вещества замедлено, в результате чего может появиться нежелательная гипотензия. Пациентам с дисфункцией печени следует начинать прием с дозы 1 таблетки Нитресана 10 мг в день с более частым контролем уровня артериального давления. В случае резкого падения артериального давления крови необходимо отменить препарат. В случаях декомпенсированной сердечной деятельности, а также при синдроме слабости синусного узла, при отсутствии кардиостимулирующего обеспечения, требуется особое внимание к состоянию пациента и тщательный мониторинг сердечной деятельности при приеме препарата Нитресан.

Использование у пожилых пациентов Пожилые пациенты должны быть особенно осторожны при увеличении дозы. Этот препарат содержит моногидрат лактозы. Пациентам с редким наследственным заболеванием непереносимости галактозы, врожденным недостатком лактазы или мальабсорбцией глюкозы и галактозы Нитресан не показан.

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

Беременность и кормление грудью Препарат Нитресан противопоказан во время беременности и грудного вскармливания.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами В период лечения артериальной гипертензии необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта или соблюдать осторожность при работе с различными механизмами и станками. Это особенно актуально в начале лечения, при повышении доз, при переходе на иную терапию и при одновременном применении препарата с алкоголем.

Передозировка *Симптомы:* приливы, головная боль, гипотензия (коллапс кровообращения) и изменение частоты сердечных сокращений (тахикардия или брадикардия). *Лечение:* мероприятия при отравлении: промывание желудка с последующим приемом активированного угля. Тщательное наблюдение за состоянием жизненно важных функций. При выраженном снижении АД, следует в/в введение допамина или норадреналина. Рекомендуется обратить внимание на возможные негативные воздействия катехоламинов (особенно при нарушении сердечного ритма). При брадикардии следует использовать атропин или орципреналин. Быстрое улучшение состояния происходит после повторного внутривенного введения 10 мл 10% глюконата кальция или 10% хлорида кальция, с последующей длительной инфузией кальция (не допуская возможного развития гиперкальциемии). Также эффективны катехоламины, но в значительно более высоких дозах. Последующее лечение должно ориентироваться на нивелирование наиболее выраженных симптомов. Гемодиализ неэффективен, возможно, что гемоперфузия и плазмаферез будут эффективны.

Форма выпуска и упаковка По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной оранжевого цвета и фольги алюминиевой.

По 2, 3 или 6 контурных упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в картонную коробку.

Условия хранения Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°C! Хранить в недоступном для детей месте!

Срок хранения 4 года. Не применять по истечении срока годности!

Условия отпуска из аптек По рецепту

Производитель/владелец регистрационного удостоверения

«ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о.»

Телчка 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 «ПРОМ.МЕДИК.КАЗ»

г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9,

Тел.: 8 (727) 260-89-36

E-mail: sekretar@prommedic.kz



Новые подходы к профилактике сердечно-сосудистых катастроф. Антитромботическая эффективность и безопасность Годасала®: оптимальное сочетание ацетилсалициловой кислоты и глицина



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор
Кафедра общей фармации и безопасности лекарств Института повышения квалификации специалистов фармации, Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Тромбозы или тромботический синдром – сложные патологические состояния, при которых внутри сосудов (артерий или вен) или полостей сердца в результате свертывания крови образуются сгустки крови или тромбы [1]. В обычных условиях в организме активно функционирует целая система механизмов, обеспечивающих сохранение жидкого состояния крови, предупреждение и остановку кровотечений, а также целостности кровеносных сосудов – система гемостаза. В системе гемостаза принимают участие факторы свертывающей (коагуляционной), противосвертывающей (антикоагулянтной) и фибринолитической систем крови. Изменение функционального состояния одной из систем сопровождается компенсаторными сдвигами в деятельности другой [2].

Процесс свертывания или коагуляции крови совершается в виде каскадной реакции при последовательной активации белков-предшественников, или факторов свертывания, находящихся в крови или тканях. Тромб представляет собой сгусток крови, который всегда прикреплен к эндотелию кровеносного сосуда в месте его повреждения и состоит из слоев, связанных между собой тромбоцитов, нитей фибрина и форменных элементов крови. Возникший тромб со временем увеличивается и изменяет движение крови в сосуде. Помимо системы свертывания, существует и противосвертывающая система крови, которая обеспечивает регуляцию гемостаза – жидкого состояния крови в сосудистом русле в нормальных условиях. Следовательно,

тромбоз представляет собой проявление нарушенной регуляции системы гемостаза.

Причину образования тромбов еще в 1865 году определил великий ученый Р. Вирхов (R. Virchow) как «тромботическую триаду» или триаду Вирхова – замедление кровотока (стаз), травма сосудистой стенки (повреждение эндотелия) и изменение реологических свойств крови (состояние гиперкоагуляции – наличие повышенной склонности крови к свертыванию). Большое количество факторов могут провоцировать развитие внутрисосудистого образования тромбов, при этом любой из них реализуется через один или несколько механизмов триады Вирхова. Каждый из этих факторов в разных случаях заболевания может иметь разное

значение [3].

В настоящее время многие механизмы формирования тромбов уточнены. Так, тромбы артерий связаны со стенкой сосудов и могут в определенной степени перекрывать (обтурировать) ее просвет. При полном закрытии просвета артерии тромбом наступает острая ишемия и развивается инфаркт или омертвление той части органа, которая полностью лишилась доступа крови. При постепенной обтурации сосуда успевают образоваться коллатеральное кровообращение, что в какой-то степени может ограничить размеры ишемии органа и ее степень. Актуальной особенностью тромбов (артериальных, внутрисердечных и особенно часто венозных) является их способность перемещаться по сосудистому рус-

ду или эмболировать, что приводит в итоге к ишемии и формированию различных расстройств какого-либо удаленного органа.

Именно от тромбозов ежегодно погибает четверо из 1000 человек, при этом трое из них умирают от артериальных тромбозов, которые приводят к острой ишемии жизненно-важных органов. Артериальный тромбоз выявляется в 95-97% случаев у больных с крупноочаговым инфарктом миокарда и в 85-90% случаев при нарушениях мозгового кровообращения. От тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА), развивающейся на фоне венозного тромбоза, ежегодно из каждой тысячи населения планеты погибает один человек. По данным некоторых авторов, ежегодная частота смертей, связанных с легочной эмболией, в США, возможно, превышает соответствующие показатели, связанные с инфарктом миокарда и инсультом [4].

Важно помнить, что ТЭО часто называют «молчащей эпидемией» – клинические признаки внутрисосудистого образования тромбов проявляются внезапно на фоне относительного благополучия и стремительно ухудшают состояние пациентов. В течение первых 25-30 минут от начала проявления болезни при впервые возникшем артериальном тромбозе почти в 30% случаев наступает гибель человека [5]. При массивной ТЭЛА, развившейся в результате тромбоза вен, почти 50% больных умирают в течение 30 минут от момента ее возникновения. Поэтому огромное внимание специалистами всего мира уделяется изучению причин формирования тромбов и способствующих этому факторов, что позволит не только выбрать эффективную тактику лечения ТЭО, но и определить возможные пути профилактики этих жизнеугрожающих состояний [6].

Использование фармакологических средств с целью профилактики тромбозов отражено в согласительных документах [7]. Антикоагулянтная терапия предполагает использование антиагрегантов или

непрямых антикоагулянтов. Анти-тромбоцитарные препараты – ацетилсалициловая кислота (АСК), клопидогрел. Мета-анализ 287 рандомизированных клинических исследований, в которых приняли участие более 212 000 пациентов, убедительно продемонстрировал, что назначение антиагрегантов, прежде всего больным ИБС, достоверно снижает (на 22%) частоту развития серьезных сердечно-сосудистых осложнений: инфарктов миокарда и мозга и общей сердечно-сосудистой смертности [8].

В основе антиагрегантного свойства АСК лежит необратимое ингибирование ЦОГ-1 – уменьшение образования из арахидоновой кислоты циклических эндопериксидов ПГ₂ и ПГН₂, которые служат предшественниками тромбоксана А₂ (ТХА₂). ТХА₂ – один из основных индукторов агрегации и мощный вазоконстриктор, высвобождающийся из тромбоцитов при их активации. Блокада синтеза тромбоксана А₂ под действием АСК сохраняется на протяжении всего периода жизни тромбоцита (в течение 7-10 дней).

Антиагрегационный эффект АСК – дозозависимый. Использование малых доз для действия аспирина оптимально, поскольку при достаточной блокаде синтеза ТХА₂ в наименьшей степени угнетается синтез ПП₂ – важнейшего антиагреганта и вазодилатора. В последние несколько лет активно обсуждаются другие механизмы действия АСК, обнаруженные в экспериментальных и клинических исследованиях. Такие гемостатические эффекты АСК, как усиление фибринолиза и снижение свертывания крови не связаны с подавлением синтеза ТХА₂ [9].

АСК, подавляя образование тромбина, может ингибировать формирование фибрина. Также АСК, блокируя путем ацетилирования остатки лизина в молекуле фибриногена, нарушает процесс превращения последнего в фибрин, что препятствует образованию тромба. При действии АСК нити фибрина утолщаются, а точ-

нее «разрыхляются», что облегчает доступ к ним активаторов плазминогена, вызывающих их растворение.

Доказательная база применения АСК в настоящее время одна из наиболее больших и мощных. Так, по данным мета-анализа (Antiplatelet Trialists' Collaboration), включавшего более 50 исследований на 100 000 больных, показано, что применение АСК с целью вторичной профилактики снижает сосудистую смертность на 15% и несмертельные сосудистые осложнения – на 30%. В первичной профилактике применение АСК может быть оправдано у многих больных группы среднего риска (ежегодный риск ССО около 1-3% в год) [10].

По данным мета-анализа Antithrombotic Trialists' Collaboration, была доказана эффективность антитромботической терапии у больных сахарным диабетом с клиническими формами КБС, цереброваскулярных заболеваний и другими формами атеротромботического заболевания. Подробный анализ данных 4500 пациентов с СД установил, что применение антитромбоцитарных препаратов (в основном, АСК) приводит к 25% значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий. Наконец, необходимо отметить, что имеются данные относительно достоверной пользы применения АСК в профилактике раковых заболеваний желудочно-кишечного тракта, в первую очередь, колоректального рака, и согласно рекомендации Целевой группы по профилактическому сервису США (USPSTF) United States Preventive Services Task Force (USPSTF), АСК рекомендован для профилактики колоректального рака, помимо профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Следовательно, АСК – идеальный антитромботический препарат для широкого круга пациентов. АСК снижает частоту ИМ и/или смерти у больных стабильной стенокардией, нестабильной стенокардией, ИМ с подъемом и без подъема сегмента ST, после чрескожных



вмешательств и аорто-коронарного шунтирования, у больных с цереброваскулярной болезнью, а также у лиц с множественными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и ТЭО.

АСК как средство первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и ТЭО назначается специалистами для длительного применения один раз в день во всех клинических случаях, когда польза антитромбоцитарной профилактики перевешивает возможный риск, прежде всего риск ЖКК.

Возможные механизмы развития желудочно-кишечных осложнений на фоне применения АСК широко известны и достаточно хорошо изучены. Согласно данным, развитие АСК-индуцированной гастропатии, прежде всего, связывается с влиянием АСК на метаболизм циклооксигеназы-1. Установлено, что блокада активности циклооксигеназы подавляет процесс синтеза гастропротекторных простагландинов из арахидоновой кислоты, что, в конечном счете, ведет к снижению продукции слизи и бикарбонатов, нарушению кровотока в слизистой оболочке, повышению адгезии и активации лейкоцитов и ряду других процессов, нежелательных с точки зрения гастроинтестинальной безопасности. В свою очередь эти события вызывают микроциркуляторные нарушения и высвобождение свободных радикалов, что ведет к повреждению слизистой желудка под действием АСК [12].

Дополнительный повреждающий эффект также связан с местным воздействием АСК на клетки слизистой оболочки, что способствует обратной диффузии ионов H^+ и возбуждению болевых рецепторов стенки желудка [13]. Самым опасным проявлением АСК-индуцированной гастропатии является гастроинтестинальное кровотечение, которое развивается с частотой 0,6-1% в год и увеличивается на фоне двойной или тройной антитромботической терапии. В то же время возможно уменьшение

частоты АСК-индуцированной гастропатии при использовании АСК в низких дозах до 81 мг в сутки. Несмотря на снижение дозы АСК, у некоторых пациентов на фоне приема АСК наблюдается диспепсия, которая отражается на качестве жизни пациента и приверженности пациентов к лечению. Установлено, что симптомы диспепсии (изжога, отрыжка, тошнота, рвота, боли и дискомфорт в эпигастрии) возникают у 25-40% пациентов, принимающих АСК, и в 5-10% случаев является причиной самостоятельной отмены препарата [14]. В связи с этим всегда возникает вопрос как же улучшить переносимость и увеличить приверженность к лечению АСК?

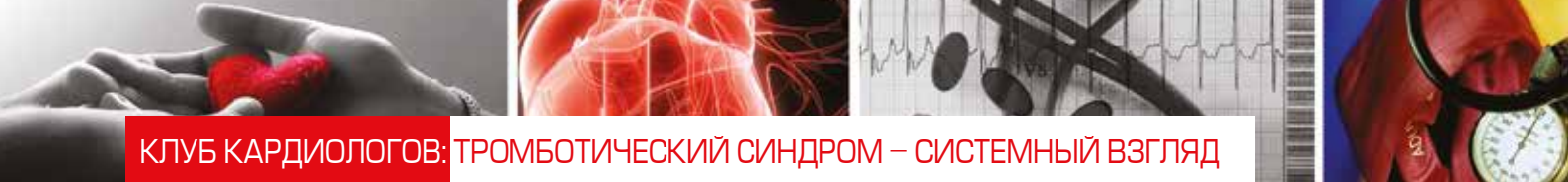
Для профилактики желудочно-кишечных осложнений рекомендуют использовать АСК в кишечнорастворимой оболочке, которая предотвращает повреждение слизистой желудка. Кишечно-растворимая оболочка делает АСК более безопасным для желудка. Однако все равно стоит помнить, что перед назначением необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению ацетилсалициловой кислоты, так как проблема развития НПВП-гастропатий остается актуальной во всем мире.

В последние годы АСК стали применять в медицине в сочетании с аминокислотами, в первую очередь с глицином (Годасал®). Являясь составными элементами белков и других эндогенных соединений, аминокислоты имеют большое функциональное значение. Часть аминокислот (аланин, аспарагин, аспарагиновая кислота, глицин, глутаминовая кислота, пролин, серин, тирозин, цистеин) синтезируется в организме. Это так называемые заменимые аминокислоты. Другие, относящиеся к незаменимым (валин, лейцин, изолейцин, лизин, метионин, треонин, триптофан, фенилаланин, аргинин, гистидин), организмом не вырабатываются, но необходимы для его нормального функционирования и поэтому они должны поступать с пищей.

Аминокислоты выполняют жизненно важную для организма роль «строительного материала» в биосинтезе специфических тканевых белков, ферментов, пептидных гормонов, эндофинов и энкефалинов, катехоламинов и других эндогенных аминов, вазо- и нейроактивных эндогенных субстанций, пуринов и пиримидинов, витаминов и т. д. Роль аминокислот, как незаменимых субстратов в метаболических процессах, неразрывно связана с другой не менее важной их функцией – регуляторов многих биохимических и физиологических реакций: пластического и энергетического обмена в гепатоцитах, скелетных мышцах, миокарде, мозге; глюконеогенеза в печени, трансаминирования в азотистом обмене, обезвреживания промежуточных токсических продуктов обмена, прежде всего аммиака в реакциях дезаминирования. Последние десятилетия аминокислоты широко используются в современной фармакологии.

Заменимая аминокислота глицин является естественным тормозящим нейромедиатором, она обладает способностью связывать альдегиды и кетоны и уменьшать выраженность оксидантного стресса и участвует в метаболических процессах в центральной нервной системе. Сочетание АСК и глицина (Годасал®) оказывает противовоспалительное, анальгетическое, антиагрегантное (АСК) и седативное (глицин) действие. Кроме того, глицин улучшает метаболические процессы в тканях мозга [15].

Анализ комбинации АСК и глицина в литературе показал, что подобная комбинация является самой распространенной по сравнению с комбинациями АСК и гидроксида магния. Лекарственная форма АСК в комбинации с глицином зарегистрирована во многих развитых странах Европы и США. Доказано, что добавление глицина к АСК улучшает желудочную абсорбцию АСК. Сравнительная оценка растворимости АСК в воде и в растворе глицина с помощью техники с математическим расчетами



переднего профиля хроматограмм показала, что АСК более лучше и быстрее растворяется в растворе глицина, чем в воде. При этом глицин адсорбирует значительное количество кристаллов АСК и окружает их тонкой пленкой, что, в конечном счете, способствует более легкому продвижению таблетки, препятствуя прилипанию АСК к мембранам клеток слизистой оболочки. Это, в свою очередь, повышает растворимость и ускоряет всасывание АСК (что уменьшает время контакта препарата со стенкой желудка), а также проявляет эффекты рН-буфера, что в комплексе способствует защите слизистых оболочек желудка и двенадцатиперстной кишки, в том числе, при его длительном применении. При этом глицин не влияет на фармакокинетику АСК и его основного метаболита – салициловой кислоты и не снижает способность препарата блокировать агрегацию тромбоцитов [16]. В результате получается таблетка (Годасал®) с улучшенными органолептическими свойствами (с более приятным запахом и вкусом), которую можно принимать как традиционным способом (глота и запивая водой), так и рассасывая в полости рта или разжевывая без воды. Лучшая переносимость комбинации глицин+АСК по сравнению с приемом стандартной таблетки АСК была продемонстрирована в нескольких сравнительных исследованиях, включавших как здоровых волонтеров, так и пациентов с различными ССЗ [17, 18].

Возможность улучшения долгосрочной переносимости АСК путем добавления глицина доказана в специальном исследовании, разработанном в соответствии с действующими нормативными требованиями и рекомендациями в Германии [19]. Это было неинтервенционное исследование в условиях реальной клинической практики в амбулаторных условиях с участием 1135 больных (42% мужчин, 58% составили женщины). Средний возраст больных колебался от 12 до 97 лет. Из общего количества участвовавших в данном

исследовании 742 (65,4%) больных принимали антитромбоцитарные препараты до включения в данное исследование. Из этого числа 82,8% больных принимали АСК, 10,1% принимали клопидогрел и 8,6% больных получали тиклопидин. В то же время 392 (34,5%) не получали никакого профилактического лечения с помощью антитромбоцитарных препаратов. До начала исследования проводился специальный опрос пациентов для оценки переносимости ранее принимавшихся антитромбоцитарных препаратов. Среди пациентов, принимавших препараты АСК до начала исследования, от 55% до 65% испытывали желудочно-кишечные проблемы на фоне лечения. При этом у 5,4%-8,5% больных эти симптомы описывались как «постоянные». 87,5% пациентов получали АСК-Глицин в дозе 100 мг один раз в день, 5,7% получили 300 мг один раз в сутки. Остальным 6,8% пациентам были назначены другие режимы дозирования. 75,5% принимали АСК-Глицин внутрь традиционно с водой, 21,5% принимали с помощью жевания или сосания таблеток. Период лечения комбинации глицин+АСК колебался от 10 до 100 дней, в среднем, $42,6 \pm 17,8$ дней.

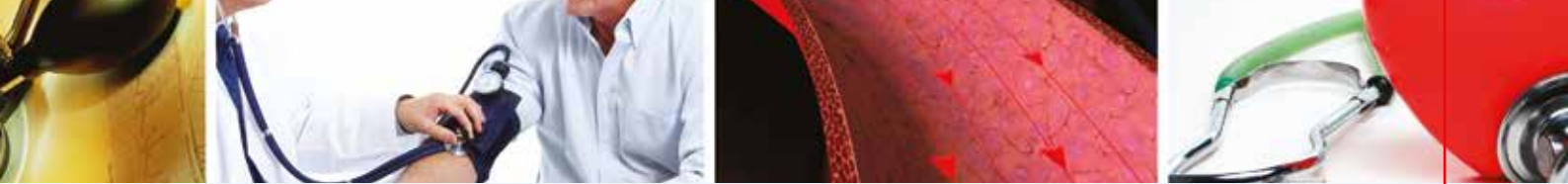
Результаты проведенного сравнительного исследования комбинационной формы Глицина с АСК показали улучшение гастроинтестинальной переносимости по сравнению с обычной формой АСК, что выражалось увеличением до 2 раз числа пациентов без желудочно-кишечных жалоб до 60,6%. При этом средний процент пациентов, которые жаловались на любые желудочно-кишечные симптомы, как «постоянные», снизился с 8,5% до 0,5%. Переносимость комбинации глицина и АСК пациенты оценивали, как «хорошую» или «отличную» 98% пациентов и 98,6% врачей [19,20].

Применение Годасал® (АСК+Глицин) в дозе 100 мг в форме комбинационных таблеток позволяет сохранить ее фармакологический профиль, обеспечивающий

антиагрегантную активность в целях [21]:

- систематической профилактики тромбообразования при ишемической болезни сердца;
- профилактики повторных инфарктов, ишемического инсульта, преходящего нарушения мозгового кровообращения;
- профилактика тромбоэмболии после операций и инвазивных вмешательств;
- профилактика тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии.

Таким образом, терапия низкими дозами АСК ≤ 100 мг сохраняет позицию «золотого стандарта» в лечении и профилактике атеротромботических осложнений у больных с различными ССЗ – полученные результаты широкомасштабных клинических исследований свидетельствуют о целесообразности курсового назначения АСК в низких дозах в целях профилактики и лечения при состояниях, когда необходимо снижение уровня агрегации тромбоцитов и улучшение реологических свойств крови. Поскольку расстройства пищеварения при этом обусловлены размерами частиц АСК и поверхностью их контакта со слизистой оболочкой желудка, реально снижение частоты возникновения подобных осложнений даже при длительном приеме АСК. В комбинации Глицин+АСК (Годасал®) глицин защищает слизистую оболочку желудка от контакта с крупнодисперсными частичками АСК и ускоряет ее диссоциацию. Поэтому, благодаря особому составу комбинационных таблеток комбинации АСК и глицина, существенно снижается неблагоприятное влияние АСК на слизистую оболочку желудка. Это расширяет возможность использования препарата Годасал® для профилактики и лечения сердечно-сосудистых катастроф и облегчает провизору возможность помочь таким пациентам и выбрать современное средство с доказанным профилем эффективности и безопасности. ■



Список литературы

1. Machlus K.R., Aleman M.M., Wolberg A.S. Update on Venous Thromboembolism: Risk Factors, Mechanisms, and Treatments // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2011. — 31(3). — P. 476–478.
2. Homans J. Thrombosis of the deep leg veins due to prolonged sitting. *N Engl J Med* 1954;250:148–149.
3. Exposure to high altitude: a risk factor for venous thromboembolism? Gupta N, Ashraf MZ. *Semin Thromb Hemost.* 2012 Mar;38(2):156-63.
4. Adi Y., Bayliss S., Rouse A., Taylor R.S. The association between air travel and deep vein thrombosis: Systematic review & meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord* 2004;19:4:7.
5. Heit J.A. Venous thromboembolism epidemiology: implications for prevention and management // *Semin. Thromb. Hemost.* — 2002. — 28 (Suppl. 2). — P. 3–13.
6. Бокарев И.Н., Попова Л.В. Тромбозы вен и артерий: что делать? *Вестник международной академии наук (русская секция).* 2009; 1; 6-10.
7. Geerts W.H., Bergqvist D., Pineo G.F. et al. Prevention of venous thromboembolism. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 12008;33:S381—S453.
8. Collaborative meta-analysis of randomized of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71-86.
9. Fuster V., Swenny J.M. Aspirin. historical and contemporary therapeutic overview// *Circulation* .2011.Vol. 123. P. 768-778.
10. Morris T, Stables M, Hobbs A, et al. Effects of low-dose aspirin on acute inflammatory responses in humans // *J Immunol.* -2009. -Vol 183. -P 2089-2096.
11. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, Buring J, Hennekens C, Kearney P, Meade T, Patrono C, Roncagliani MC, Zanchetti A. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials // *Lancet.* -2009.-Vol.373: -P1849 – 1860.
12. United States Preventive Services Task Force. Draft Recommendation Statement. Aspirin to prevent cardiovascular disease and cancer. www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/draft-recommendation-statement/aspirin-to-preventcardiovascular-disease-and-cancer. Accessed September 15, 2015.
13. Brooks J, Warburton R., Beales I. Prevention of upper gastrointestinal haemorrhage: current controversies and clinical guidance // *Ther Adv Chronic Dis.* -2013.-Vol 4 (5).-P206–222
14. Mancia G., Volpe R., Boros S., Ilardi M., Giannattasio C. Cardiovascular risk profile and blood pressure control in Italian hypertensive patients under specialist care // *J Hypertens.* -2004.-Vol 22 (1).-P 51-7.
15. Rapson H., Singleton D., Stuart A., Taylor M. Physico-chemical studies of aspirin with glycine// *J Pharmacy Pharmacol.* -1959 (suppl 11).-P210-217
16. Schurer M., Bias-Imhoff U., Schulz H. et al. Lack of influence of glycine on the single dose pharmacokinetics of acetylsalicylic acid in man// *Int J Clin Pharmacol Ther.* -1996.-Vol 34.-P 282-287.
17. Rapson H., Singleton stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 342: 71-86.
18. Knote G., Vielsacker H., Mappes G. Verträglichkeit Verschiedener Acetylsalicylsäurepräparate in der Thromboseprophylaxe // *Med Klin.* -1976. -Vol 71.-P1235-1238
19. Kusche W., Paxinos R., Haselmann J. et al. Acetylsalicylic acid tablets with glycine improve longterm tolerability in antiplatelet drug therapy: results of a noninterventional trial // *Adv Ther.* -2003.-Vol 20 (5).-P 237-45.
20. Müller P, Dammann HG, Bergholt H, Simon B. Influence of glycine on the gastroduodenal tolerability of acetylsalicylic acid: an endoscopically controlled double-blind study in healthy volunteers// *Arzneim Forsch// Drug Res.* -1991.-Vol 41. P812-814.
21. Шилов А.М. Двухкомпонентная (АСК+клопидогрел) антитромботическая терапия острого коронарного синдрома в практике врача первичного звена // *Русский медицинский журнал.* 2012. № 20, с. 1070-1075.

УДК 616.12-073.7

Синдром укороченного интервала QT (Клинический случай)



Р.Р. Ахунова¹ – к.м.н., ассистент, В.З. Хадеева², Р.Р. Сайфутдинов¹,
С.А. Сафина², З.Х. Якубова¹, Р.Г. Сайфутдинов¹

¹ Казанская государственная медицинская академия – филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Казань

² Открытое акционерное общество «Городская клиническая больница №12» г. Казани, г. Казань

Синдром укороченного интервала QT характеризуется определенным симптомокомплексом, включающим укорочение интервала QT (≤ 320 мс), высокими и заостренными зубцами Т, выявляемые методом электрокардиографии. При этом анатомическая структура миокарда остается нормальной. Это генетическое заболевание и наследуется по аутосомно-доминантному типу.

Ключевые слова: синдром укороченного интервала QT, клинический случай.

R.R. Akhunova¹ – k.m.s., assistant, V.Z. Hadeeva², R.R. Saifutdinov¹, S.A. Safina², Z.Kh. Yakubova¹, R.G. Saifutdinov¹

¹ Kazan State Medical Academy – Branch Campus of the Federal State Budgetary Educational Institution of Further Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Kazan

² City clinical hospital №12, Kazan

Short QT Syndrome (a clinical case)

Short QT Syndrome is characterized by a specific symptom including shortening QT interval (≤ 320 ms), high and sharp teeth T, detectable by electrocardiography. However, the anatomical structure of the myocardium, remains normal. It is a genetic disease and it is inherited in an autosomal dominant manner.

Keywords: Short QT Syndrome, clinical case.

Пациент В., 22 года, поступил 09.03.2016 г. в кардиологическое отделение ГКБ №12 г. Казани по направлению врача общей практики в связи появлением нарушений ритма в виде частых экстрасистол, зарегистрированных на ЭКГ. Активных жалоб не предъявлял.

Anamnesis morbid. Отмечает, что в допризывный период перед службой в армии также выявлялось нарушение ритма, однако признали годным к военной службе. Служил в ракетных войсках. В декабре 2015 г. во время прохождения медицинской комиссии для оформления на работу выявлено нарушение ритма. По этому поводу был направлен в ГКБ №12 для дообследования.

Anamnesis vitae. Частые простудные заболевания отрицает. Операций не было. Кандидат в мастера спорта по хоккею на траве. Физическую нагрузку переносил всегда без ограничений.

Status praesens objectives. При поступлении общее состояние удовлетворительное, сознание ясное. Рост – 183 см. Вес – 75 кг. ИМТ=22 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые физиологической окраски, высыпаний нет. Периферические лимфоузлы не увеличены. Периферических отеков нет.

Костно-мышечная система. Суставы внешне не изменены. Болезненности при пальпации мышц, суставов и костей нет.

Система органов дыхания. Дыхание через нос свободное, ЧДД – 16 в минуту. Форма грудной клетки: нормостеническая. Над участками легких – перкуторный звук ясный, легочной. Аускультативно: дыхание везикулярное, хрипы не выслушиваются.

Сердечно-сосудистая система. Область сердца на вид не изменена. Перкуторно относительная грани-

ца сердца в пределах нормы. Тоны сердца: аритмичные, ясные, шумов нет. ЧСС: 84 в минуту, частая экстрасистолия в минуту (более 15 в минуту), пульс удовлетворительно наполнения, АД на правой и на левой руке 120/70 мм рт.ст. Пульсация на периферических сосудах сохранена, шумов на них нет.

Система органов пищеварения. Язык влажный, чистый. Зев чистый, зубы санированы. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, активно участвует в акте дыхания.

Печень, селезенка не увеличены. Стул не нарушен.

Система органов мочевого выделения. Область почек визуально не изменена. Симптом Ф.И. Пастернацкого отрицательный с обеих сторон. Мочеиспускание безболезненное, диурез в норме.

Данные лабораторных и инструментальных методов исследо-



Рисунок 1. ЭКГ пациента от 10.03.2016 г. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,33 с.

вания (в скобках указаны принятые в клинике нормы) представлены ниже.

Общий анализ крови от 01.03.2016: Лейк. – $7,9 \times 10^9/\text{л}$ ($4-8 \times 10^9/\text{л}$). Эр. – $5,4 \times 10^{12}/\text{л}$ ($3,7-4,7 \times 10^{12}/\text{л}$), Hgb – 158 г/л (120–140 г/л), ЦП – 0,88 (0,86–1,05). СОЭ – 3 мм/час. Лейкоформула: П/я – 1% (N1–6%), С/я – 53% (45–70%), Лимф. – 33% (18–40%), Мон. – 6% (2–9%), Баз. – 4% (0–1%), Эоз – 3% (0–5).

Общий анализ мочи от 01.03.2016: цвет – светло-желтый, прозрачная, уд. вес – 1027 (1008–1026), белок – 0 г/л (отр.), глюкоза – отр., лейкоц. – 1–3 (1–2–3), эр – отр. (1–2–3), эпителий плоский – 1–2 в з.

Биохимический анализ крови от 01.03.2016: мочевина 4,7 ммоль/л (4,2–8,3 ммоль/л), АЛТ 16 Ед/л (<30 Ед/л), АСТ – 17 Ед/л (<40 Ед/л), глюк. – 5,4 ммоль/л (4,22–6,11 ммоль/л), билирубин общий – 8,7 мкмоль/л (8,5–20,5 мкмоль/л), билирубин прямой 1,5 мкмоль/л (0–5,1 мкмоль/л), билирубин не прямой – 7,2 мкмоль/л (1,7–17 мкмоль/л), креатинин – 77 мкмоль/л (50–115 мкмоль/л), общий холестерин – 5,5 мкмоль/л (3,46–6,76 мкмоль/л), бета-липопротеиды – 3,62 ед. (35–55 ед).

Биохимический анализ крови от 10.03.2016: СРБ – 1 мг/л (<6,0 мг/л), РФ – 2 МЕ/мл (до 14 МЕ/мл).

Микрореакция преципитации (МРП) + иммуноферментный анализ (ИФА) на Lues – отр., ИФА на ВИЧ – отр. ИФА на гепатиты: В – отр., С – отр.

ЭКГ от 10.03.16 (рис. 1). Синусовая брадикардия с ЧСС 50 в мин. ЭОС – 90°. Наджелудочковая экстрасистолия по типу бигеминии (полифокусная).

Выставлен диагноз: нарушение ритма по типу частой наджелудочковой экстрасистолии, аллоритмия по типу би-, тригеминии.

ЭКГ от 14.03.16 (рис. 2): Синусовая аритмия. ЧСС 59–66–71 уд/мин. ЭОС – 90°. По сравнению с ЭКГ от 10.03.16 не регистрируется брадикардия и наджелудочковая экстрасистолия.



Рисунок 2. ЭКГ пациента от 14.03.2016 г. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,34 с. QT укорочен



Рисунок 3а. ЭКГ пациента от 16.03.2016 г. 10.19. Отв.: I, II, III, AVR, AVL, AVE, V1–V4. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,29 с. QT укорочен

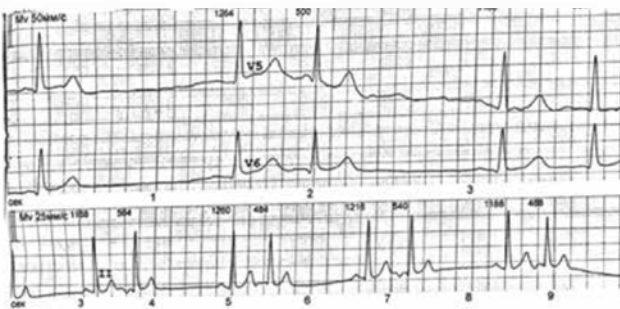


Рисунок 3б. ЭКГ пациента от 16.03.2016 г. 10.19. Отв.: V5, V6. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,29 с. QT укорочен

ЭКГ от 16.03.16 (рис. 3а, 3б): Синусовая брадикардия с ЧСС 49 в мин. ЭОС – 90°. Наджелудочковая экстрасистолия по типу бигеминии (полифокусная).

ЭхоКГ от 10.02.16: Аорта несколько уплотнена; размер 2,7 см (N до 3,7 см). Амплитуда раскрытия АК – 1,8 см (N 1,5–2,6 см). Аортальный клапан: створки не уплотнены, максимальный градиент давления 4,9 мм. рт.ст. Левое предсердие – 2,5 (N 2,3–3,7). Объем 45 (N 41–58 мл). Левый желудочек: КДР – 4,0 (N 3,7–5,6 см), КСР – 2,9 (N 2,3–3,6 см), КДО – 101 мл (N 60–120 мл). ФВ по Симпсону – 58%. Межжелудочковая перегородка – 0,8 см (N 0,6–1,1 см). Толщина задней стенки левого желудочка – 0,8 см (N 0,6–1,1 см). Митральный клапан: МДГ 1,6 мм рт.ст. Прогиб передней створки на 4,8 мм. Правый желудочек: переднезадний размер – 1,8 см (N 2,5–3,0 см). Признаки недостаточности клапанов: митрального I ст., трехстворчатого I ст.

Заключение: осмотр на фоне желудочковой экстрасистолии по типу бигеминии. Размеры камер сердца в норме. Недостаточность митрального клапана 1 степени с умеренной регургитацией. Недостаточность трехстворчатого клапана 1 степени.

Холтеровское мониторирование ЭКГ с 09.02.16 по 10.02.16: Заключение: за время исследования основной ритм синусовый со средней ЧСС 76 уд./мин., прерывается частыми НЖЭ и эпизодами миграции ритма. Максимальное ЧСС 147 уд./мин. В 20:57 – курил. Минимальное ЧСС 47 уд./мин. В 06:01 – сон. Циркадный профиль нормальный (ЦИ – 1,42).

Паузы – 80 шт. Обусловлены 4 заблокированными НЖЭ и 76 эпизодами синусовой аритмии и миграции водителя ритма.

Эктопическая активность представлена 29 056 единичными наджелудочковыми экстрасистолами преимущественно в виде аллоритмии по типу би-, тригеминии, максимально – 2133 /час, из них 75 с. аберратным проведением на желудочки. В течение суток по каналу 3 (отв. AVF) периодически регистрировалась косонисходящая депрессия продолжительностью до 10 мин. без связи с нагрузкой.

Жалоб во время исследования не предъявлял.

С 14.03.15 пациента стали беспокоить боли в эпигастрии после еды, изжога. В связи с этим была проведена ФГДС.

ФГДС от 15.03.16: Пищевод свободно проходим на всем протяжении, слизистая нормальная. Кардия смыкается полностью. В желудке небольшое количество слизи, сли-

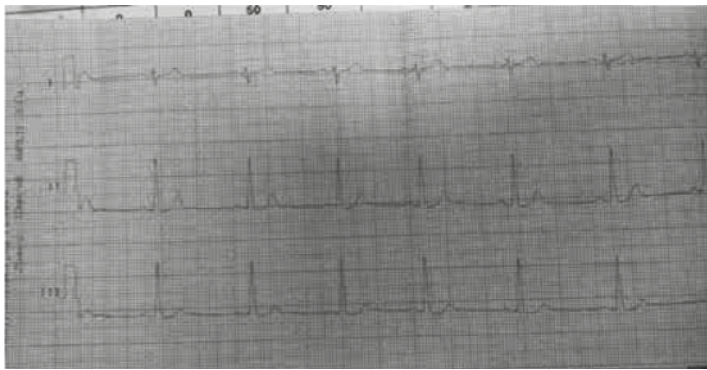


Рисунок 4. ЭКГ пациента от 2008 г. Отведения I, II, III. Скорость 25 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,36 с.

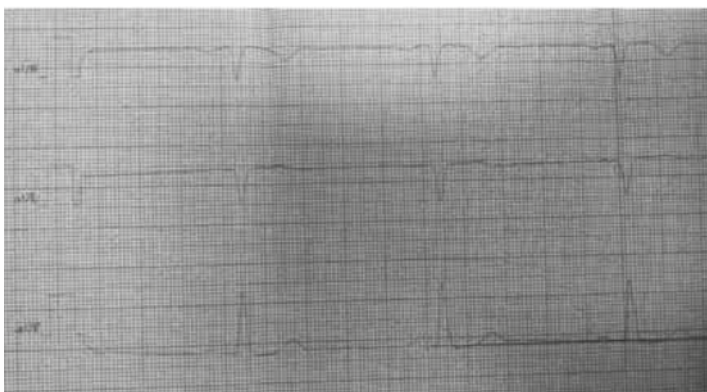


Рисунок 5. ЭКГ пациента от 2008 г. Отведения AVR, AVL, AVF. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,36 с.



Рисунок 6. ЭКГ пациента от 2008 г. Отведения V1, V2, V3. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,32 с. Интервал QT укорочен

зистая умеренно гиперемирована. Складки не утолщены. Привратник проходим. Луковица 12 п.к. без особенностей. Заключение: Поверхностный гастрит.

Суточная рН-метрия от 17.03.16: по данным суточной рН-метрии у пациента признаки рефлюксной болезни с

кратковременными «кислотным прорывами» в нижнюю треть пищевода.

Был выставлен предварительный диагноз: Идиопатическое нарушение ритма по типу частой наджелудочковой экстрасистолии, аллоритмия по типу би-, тригеминии. Умеренный пролапс

передней створки митрального клапана с умеренной митральной регургитацией.

Был осмотрен заведующим кафедрой госпитальной и поликлинической терапии КГМА профессором Р.Г. Сайфутдиновым и ассистентом кафедры КГМА к.м.н. Р.Р. Ахуновой.

Выставлен диагноз: Синдром укороченного интервала QT (по ЭКГ от 2014 г.).

Изучена амбулаторная карта пациента.

На ЭКГ прошлых лет аналогичные изменения в виде укорочения интервала QT отмечались в 2008 г. (рис. 4–10).

На рис. 8–10 представлены ЭКГ пациента от 2014 года, проведенные во время прохождения медицинской комиссии перед армией.

Проведенное лечение:

Sol. Glucosae 5% – 200,0 мл + S. Kaliichloride 4% – 20,0 мл + S. Magniisulfatis 25% – 5,0 мл., Беталок Зок 25 мг 1 раз в сутки, Кардиомагнил 75 мг 1 раз в сутки., Tab. Omezi 20 mg 2 р./день. Metoclopramidi по 1 т. (10 мг) 3 р./д.

Окончательный диагноз: Нарушение ритма по типу частой наджелудочковой экстрасистолии, аллоритмия по типу би-, тригеминии (синдром укороченного QT интервала). Умеренный пролапс передней створки митрального клапана с умеренной митральной регургитацией. Поверхностный гастрит. Неэрозивная рефлюксная болезнь.

При выписке состояние удовлетворительное.

Рекомендовано:

Наблюдение ВОП, кардиолога, аритмолога.

Беталок Зок 25 мг 1 раз в сутки.

Кардиомагнил 75 мг 1 раз в сутки.

Магне В₆ форте по 2 таблетки утром до 2-х месяцев.

Омепразол (Париет, Нексиум) 40 мг 1 раз в сутки на ночь в течение 4-х недель.

Итоприд (Итомед) 50 мг 3 раза в день до еды 4 недели.

Консультация аритмолога РКБ.

Были исследованы ЭКГ близких родственников. Выявлено укорочение QT интервала у старшего брата и отца. Они жалоб также не предъявляют. Физическую нагрузку переносят удовлетворительно.

На ЭКГ (от 16.03.16) старшего брата пациента отмечается укорочение скорректированного интервала QT до 0,32 сек. (рис. 11–14).

На некоторых ЭКГ (от 16.03.16) отца пациента также отмечается укорочение



Рисунок 7. ЭКГ пациента от 2008 г. Отведения V4, V5, V6. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,34 с.

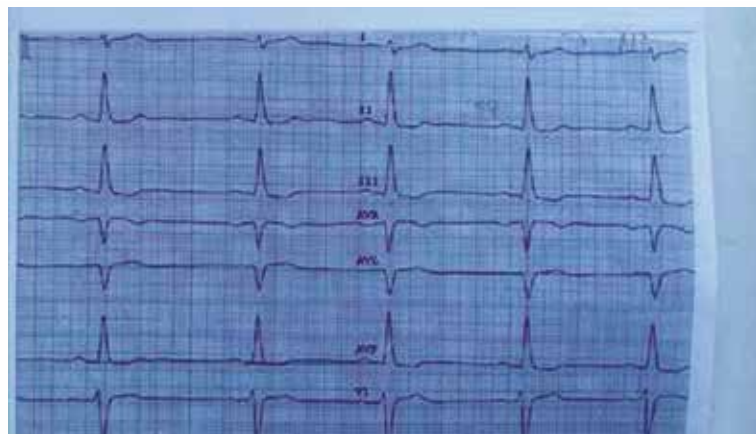


Рисунок 8. ЭКГ пациента от 2014 г. Отведения I, II, III, AVR, AVL, AVF. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка, скорректированный интервал QT равен 0,28 с. Интервал QT укорочен.

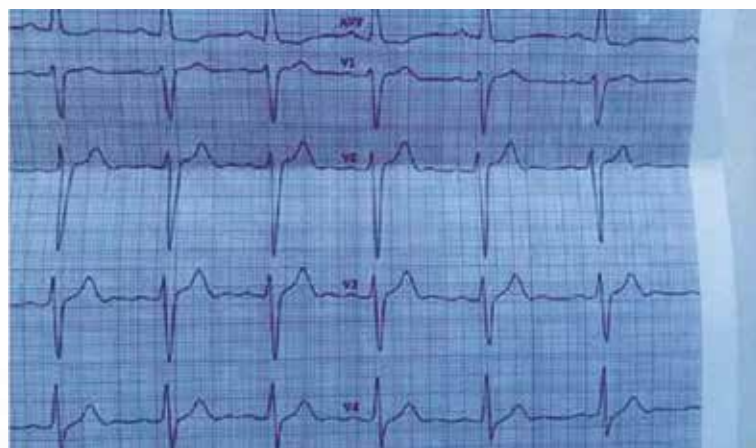


Рисунок 9. ЭКГ пациента от 2014 г. Отведения V1, V2, V3, V4. Скорость 50 мм/сек. Скорректированный интервал QT равен 0,28 с. Интервал QT укорочен

корректированного интервала QT до 0,34 сек. (рис. 15–18).

Пациент и его родственники отказались от проведения генетического анализа.

Синдром укороченного интервала QT (Short QT Syndrome; Short QTS) – редкое заболевание, распространенность которого в популяции неизвестна.

Известно, что удлинённый интервал QT ассоциируется с риском внезапной сердечной смерти. Однако о прогностической значимости укороченного интервала QT известно мало.

Синдром укороченного интервала QT является наиболее частой причиной смерти детей и подростков. Дебютировать заболевание может с рождения пациента, гораздо реже в зрелом возрасте.

I. Gussak (2000) впервые описал связь укороченного интервала QT с пароксизмами фибрилляции предсердий (ФП) и фибрилляцией желудочков.

Основными клиническими проявлениями заболевания являются синкопальные состояния, обусловленные пароксизмами ФП и желудочковой тахикардии, что сопровождается повышенным риском внезапной сердечно-сосудистой смерти, случаи, которые описаны у больных всех возрастных групп.

Эпизоды ФП в большинстве случаев являются первыми проявлениями заболевания. Продолжительность пароксизмов ФП может варьировать от нескольких минут до нескольких суток, иногда короткий интервал QT сочетается с перманентной формой ФП. Приступы ФП при синдроме короткого QT всегда тяжело переносятся больными, протекают с ощущением выраженного сердцебиения, одышки, в редких случаях потерей сознания.

Эпизоды желудочковых нарушений ритма при этом синдроме могут быть единственной аритмией или сочетаться с ФП. Наличие полиморфизма аритмий при данном синдроме значительно отличает его от большинства других. Наиболее часто желудочковые нарушения ритма появляются после 40 лет.

Существует определенная взаимосвязь между частотой приступов аритмии и длительностью интервала QT. Укорочение интервала QT у детей с отягощенным семейным анамнезом коррелирует с тяжестью клинических проявлений. Чем меньше скорректированный интервал QT, тем чаще возникают пароксизмы аритмий и выше риск развития внезапной сердечно-сосудистой смерти. Таким образом, укорочение интервала QT является независимым фактором риска развития жизнеугрожающих аритмий.

Наследование заболевания осуществляется по аутосомно-доминантному типу. Укорочение интервала QT вызывают мутации в генах калиевых каналов, при-

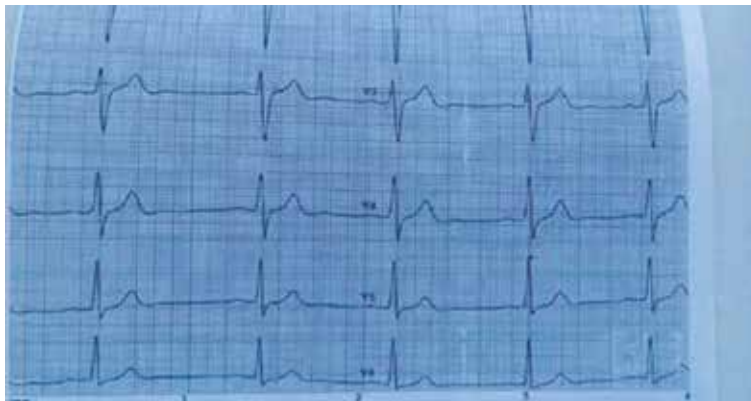


Рисунок 10. ЭЭГ пациента от 2014 г. Отведения V3, V4, V5, V6. Скорость 50 мм/сек. Как видно из данного рисунка скорректированный интервал QT равен 0,28 с. Интервал QT укорочен

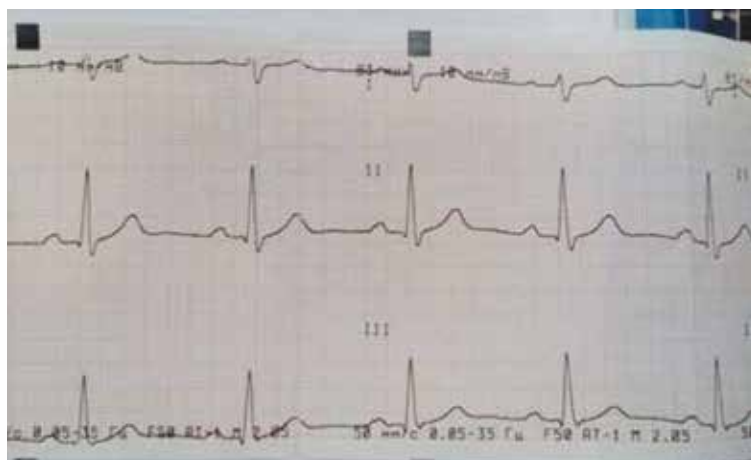


Рисунок 11. ЭКГ старшего брата пациента от 16.03.2016 г. Отведения I, II, III. Скорость 50 мм/сек. Отмечается укорочение интервала QT до 0,28 сек. Корректированный QT 0,32 с.

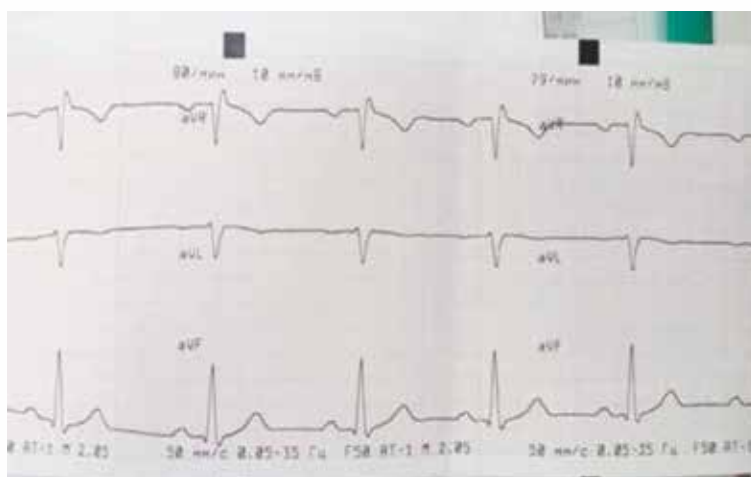


Рисунок 12. ЭКГ старшего брата пациента от 16.03.2016 г. Отведения AVR, AVL, AVF. Скорость 50 мм/сек. Корректированный QT 0,40 с.

водящие к усилению генерируемых ими токов K^+ , укорочению длительности фазы реполяризации потенциала действия и уменьшению продолжительности рефрактерных периодов

возбудимых тканей сердца, что сопровождается уменьшением длины волны возбуждения, предрасполагающем к возникновению аритмий по механизму re-entry.

В настоящее время описано пять генетических подтипов синдрома укороченного интервала QT (SQT1–5) с аутосомно-доминантной передачей, связанных с мутациями в пяти различных генах, кодирующих калиевые и кальциевые трансмембранные ионные каналы (IKr, IKs, IK1, ICa). Для SQT1 и SQT3–5 доказаны семейные случаи, SQT2 описан на примере единственного спорадического случая. При SQT1 провоцирующим фактором нарушений сердечного ритма обычно является физическая нагрузка и громкие звуки, при SQT3 – внезапное ночное пробуждение.

Кроме наследственных форм укорочение интервала QT в клинической практике наиболее часто встречается при гиперкальциемии, обусловленной гиперпаратиреозом, заболеваниями почек, остеолитическими формами рака, приемом тиазидных диуретиков, лития и витамина D. Среди других клинических ситуаций, ассоциирующихся с вторичным укорочением интервала QT, следует отметить синдром Бругада, синдром хронической усталости, гипертермию, синдром ранней реполяризации желудочков, ацидоз, влияние дигиталиса, атропина и катехоламинов. Вторичное укорочение интервала QT увеличивает риск аритмогенных событий.

Диагностика. Считается, что интервал QT находится в пределах нормы, если его длительность не превышает $\pm 15\%$ значения, рассчитанного для соответствующей ЧСС. При этом, как правило, резкие изменения ЧСС не сопровождаются немедленными изменениями длительности интервала QT.

Характерными изменениями ЭКГ при синдроме укороченного интервала QT являются уменьшение продолжительности скорректированного интервала QTс ≤ 320 мс, уменьшение или иногда полное отсутствие сегмента ST и высокие, узкие, симметричные зубцы T в грудных отведениях.

Интервал QT необходимо измерять в покое при нормальной частоте сердечных сокращений.

Характерна обратная частотная зависимость величины интервала QT – укорочение этого показателя при снижении частоты сердечного ритма.

Диагноз синдрома укороченного интервала QT также правомочен при продолжительности скорректированного ин-

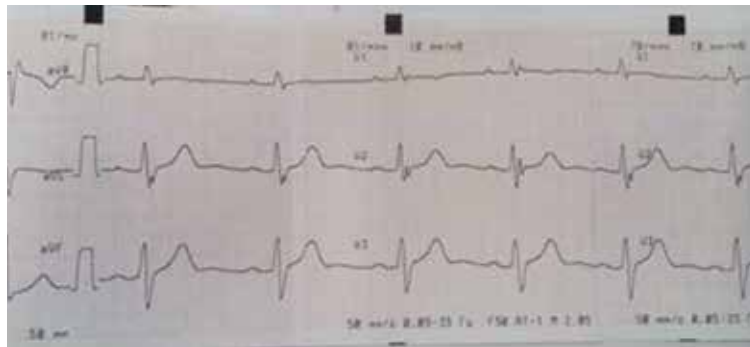


Рисунок 13. ЭКГ старшего брата пациента от 16.03.2016 г. Отведения V1, V2, V3. Скорость 50 мм/сек. Корригированный QT 0,39 с.

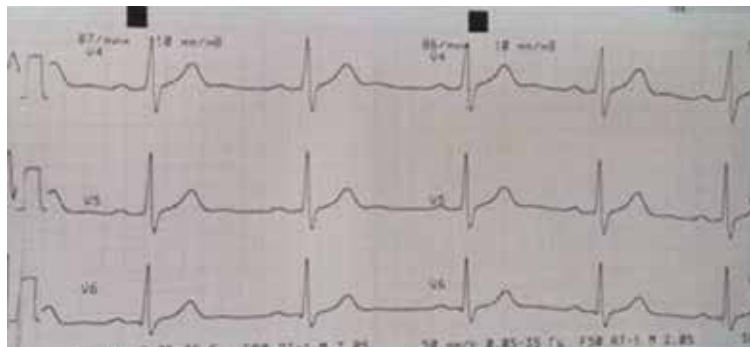


Рисунок 14. ЭКГ старшего брата пациента от 16.03.2016 г. Отведения V4, V5, V6. Скорость 50 мм/сек. Корригированный QT 0,34 с.

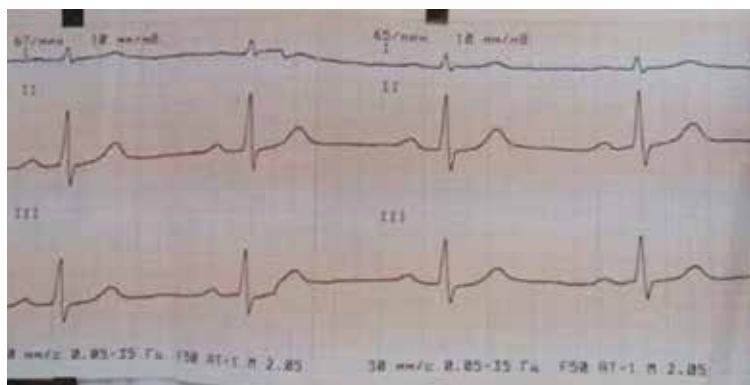


Рисунок 15. ЭКГ отца пациента от 16.03.2016 г. Отведения I, II, III. Скорость 50 мм/сек. Корригированный QT 0,37 с.

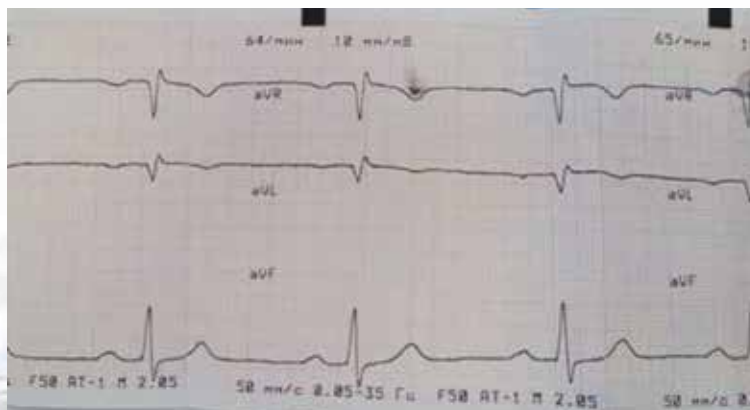


Рисунок 16. ЭКГ отца пациента от 16.03.2016 г. Отведения AVR, AVL, AVF. Скорость 50 мм/сек. Корригированный QT 0,36 с.

тервала QT <360 мс в тех случаях, когда выявлена генетическая мутация, и/или семейный анамнез отягощен случаями внезапной сердечно-сосудистой смерти, и/или синдром укороченного интервала QT установлен у родственников больного, а также у тех лиц, которые пережили внезапную сердечно-сосудистую смерть при отсутствии у них органического поражения сердца.

Одним из важных критериев в диагностике синдрома короткого QT является проведение теста с физической нагрузкой (ТФН). В норме у здоровых лиц существует компенсаторная зависимость длительности интервала QT от ЧСС. При ТФН с увеличением ЧСС величина интервала QT значительно уменьшается; у пациентов с синдромом короткого интервала QT с увеличением ЧСС продолжительность интервала QT меняется незначительно, а в ряде случаев он даже увеличивается. Механизм возникновения этой парадоксальной реакции до конца не изучен.

При диагностике синдрома короткого QT необходимо исключить все возможные причины уменьшения интервала QT, такие как гиперкалиемия, гиперкальциемия, ацидоз, гипертермия, передозировка сердечных гликозидов. Высокое содержание ацетилхолина катехоламинов или тестостерона в крови также может уменьшать интервал QT.

Проведение электрофизиологического исследования (ЭФИ) бессимптомным больным имеет значение в стратификации риска ВСС. Исследование позволяет подтвердить укорочение эффективных рефрактерных периодов миокарда предсердий и желудочков, который обычно составляет 120–180 мс. Индукция фибрилляции желудочков и фибрилляции предсердий при проведении ЭФИ регистрируется при этом заболевании в 90% случаев.

В настоящее время рутинное проведение молекулярно-генетических исследований для диагностики заболевания не рекомендовано. Целесообразно проведение селективных молекулярно-генетических исследований близких родственников больного при обнаружении у него патогномичной данному заболеванию мутации.

Дифференциальная диагностика. Синдром укороченного интервала QT следует дифференцировать от других возможных причин синкопальных состояний, учитывая относительно молодой возраст больных, прежде всего, от эпилепсии и ва-

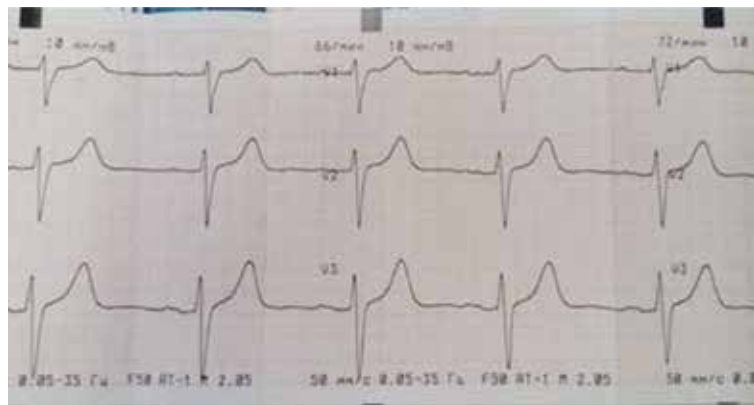


Рисунок 17. ЭКГ отца пациента от 16.03.2016 г. Отведения V1, V2, V3. Скорость 50 мм/сек. Корригированный QT 0,34 с.

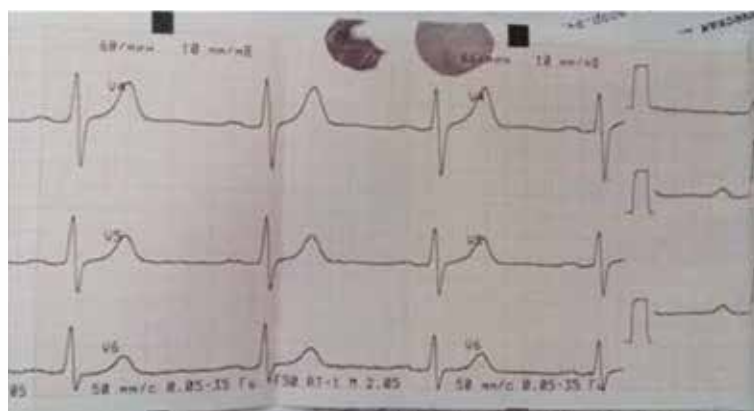


Рисунок 18. ЭКГ отца пациента от 16.03.2016 г. Отведения V4, V5, V6. Скорость 50 мм/сек. Корригированный QT 0,38 с.

зовагальных обмороков, а также от других врожденных желудочковых нарушений ритма сердца.

Лечение. Отсутствие многоцентровых рандомизированных контролируемых испытаний терапии синдрома укороченного интервала QT отражает как относительную редкость этого заболевания, так и большое количество генетических типов, имеющих существенные различия по клиническим особенностям и тяжести течения.

Единственный эффективный метод лечения пациентов с синдромом короткого интервала QT в настоящее время – имплантация кардиовертера-дефибриллятора.

Имплантация рекомендуется всем больным для вторичной профилактики внезапной сердечной смерти, исключая

случаи, когда имеются абсолютные противопоказания или отказ пациента. В то же время, использование имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов для первичной профилактики внезапной смерти достоверно не доказано. Также весьма ограничены данные относительно фармакологического лечения синдрома короткого интервала QT, относящиеся в основном к лечению SQT1.

Различные антиаритмические препараты, такие как соталол, ибутилид и флекаинид не предотвращают риска развития внезапной сердечно-сосудистой смерти, а в ряде случаев могут быть опасными для больного. У пациентов с мутацией KCNH2 назначение хинидина увеличивает эффективный рефрактерный период желудочков и препятствует возникновению желудочковых

аритмий. Хинидин при синдроме короткого интервала QT может использоваться вместе с установкой кардиовертера-дефибриллятора для профилактики эпизодов ФП, или как альтернатива хирургическому лечению у детей.

Заключение. Клиническое значение укорочения интервала QT у асимптоматичных лиц остается невыясненным. Целенаправленный сбор анамнеза и семейное ЭКГ обследование выявляет у них случаи внезапной смерти у родственников и укорочение интервала QT у членов семьи, также страдающих синкопальными состояниями.

Решающая роль в диагностике заболевания отводится анализу ЭКГ больных и прогнозированию на основании ее параметров возникновения аритмий, угрожающих жизни. Внезапная сердечная смерть у физически здоровых людей зачастую является первым симптомом этого заболевания. Риск внезапной смерти присутствует на протяжении всей жизни.

Выявление на ЭКГ укороченного интервала QT, особенно ниже 80% от должного значения, даже у асимптоматичных больных требует исключения заболеваний с риском развития жизнеугрожающих аритмий на основании данных семейного анамнеза и комплексного кардиологического обследования, включающего при необходимости электрофизиологическое обследование. С другой стороны, наличие в семье случаев внезапной смерти в молодом возрасте, синкопальных состояний неясной этиологии требует исключения синдрома укороченного интервала QT.

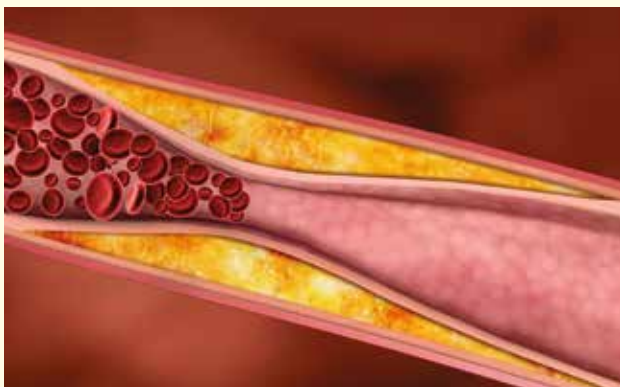
Знание электрокардиографических критериев, клинической картины и механизмов развития синдрома короткого интервала QT позволяет врачу диагностировать данную патологию, оценить риск развития случаев внезапной смерти и выбрать правильную тактику ведения больного. ■

Список литературы

1. Гукасова И.И. Синдром укороченного интервала QT (клиника, диагностика, лечение). / Гукасова И.И. // *Анналы аритмологии*. – 2005. – №4. – С. 17–22.
2. Дупляков Д.В. Значительное укорочение интервала QT (приобретенный синдром укороченного интервала QT) после проведения транскариальной кардиоверсии у пациента с гемодинамически нестабильной желудочковой тахикардией вследствие острого коронарного синдрома. / Дупляков Д.В., Перунова Е.Р., Лапшина Н.В. // *Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология*. – 2012. – №1. – С. 40–41.
3. Фомина И.Г. Синдром короткого интервала QT / Фомина И.Г., Тарзианова А.И., Ветлужский А.В. // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2006. – №5 (7). – С. 83–85.
4. Школьников М.А. Первичный, наследственный синдром удлиненного интервала QT (Синдром удлиненного интервала QT) / Школьников М.А. // [под ред. М.А. Школьниковой]. – М.: Медпрактика, 2001. – С. 9–45.
5. Gollob M.H. The Short QT Syndrome: Proposed Diagnostic Criteria / Gollob M.H., Redpath C.J., Roberts J.D. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – V. 57. – P. 802–812.
6. Bjerregaard P. Short QT interval in clinical practice / Bjerregaard P., Nallapaneni H., Gussak I. // *Journal of Electrocardiology*. – 2010. – V. 43. – P. 90–395.
7. Nachimuthu S. Drug-induced QT Interval Prolongation / Nachimuthu S., Assar M.D., Schussler J.M. // *Ther. Adv. In Drug Safe.* – 2012. – V. 3 (5). – P. 241–253.
8. Rautaharju P.M. AHA/ACCF/HRS Recommendations for the Standardization and Interpretation of the Electrocardiogram: Part IV: The ST Segment, T and U Waves, and the QT Interval: A Scientific Statement From the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias Committee, Council on Clinical Cardiology; the American College of Cardiology Foundation; and the Heart Rhythm Society: Endorsed by the International Society for Computerized Electrocardiology / Rautaharju P.M., Surawicz B., Gettes L.S. // *Circulation*. – 2009. – V. 119. – P. 241–250.
9. Viskin S. The QT interval: Too long, too short or just right / Viskin S. // *Heart Rhythm*. – 2009. – V. 6. – №5. – P. 711–715.
10. Roden D.M. Long-QT Syndrome / Roden D.M. // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – V. 358. – P. 169–176.
11. Roden D.M. Genetics of acquired long QT syndrome / Roden D.M., Viswanathan P.C. // *J. Clin. Invest.* – 2005. – V. 115. – P. 2025–2032.
12. Morita H. The QT syndromes: long and short / Morita H., Wu J., Zipes D.P. // *Lancet*. – 2008. – V. 372. – P. 750–763.
13. Patel C., Short Q.T. Syndrome: From Bench to Bedside / Patel C., Yan G.-X., Antzelevitch C. // *Circ. Arrhythm. Electrophysiol.* – 2010. – V. 3. – P. 401–408.
14. Schwartz P.J. Diagnostic criteria for the long QT syndrome. An update / Schwartz P.J. et al. // *Circulation*. – 1993. – V. 88. – P. 782–784.
15. Khan L.A. Long QT Syndrome: Diagnosis and Management / Khan L.A. // *Amer. Heart J.* – 2002. – V. 143 (1).
16. The Cardiac Society of Australia and New Zealand (CSANZ). Guidelines for the diagnosis and management of Familial Long QT Syndrome – 2011. http://www.csanz.edu.au/documents/guidelines/clinical_practice/Familial_Long_QT_Syndrome.pdf.

Сердечно-сосудистые заболевания: один из основных факторов риска поставлен под сомнение

В настоящее время имеются убедительные высококачественные и последовательные эпидемиологические данные, свидетельствующие о наличии взаимосвязи между повышенным уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности в крови и более низкой частотой развития сердечно-сосудистых событий, например, инфаркта миокарда, а также смертности от сердечно-сосудистых патологий. Это легло в основу гипотезы о том, что снижение уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови является одной из причин развития сердечно-сосудистых заболеваний, а его повышение – своего рода защитой от атеросклероза.



Однако традиционный взгляд на холестерин липопротеинов высокой плотности как независимый и модифицируемый сердечно-сосудистый фактор риска был поставлен под сомнение в связи с появлением новых данных из генетических исследований человека и рандомизированных контролируемых испытаний фармакологических агентов, повышающих уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови, в качестве терапевтической цели.

Кроме того, ранее было показано, что уровень холестерина липопротеинов высокой плотности ассоциируется с другими факторами, такими как ожирение, гликемический контроль, табакокурение, физические упражнения и статус употребления алкоголя, что еще больше усугубляет ситуацию вокруг якобы его очевидной независимой связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Результаты одной из предыдущих научных работ, нацеленной на изучение взаимосвязи между уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности в крови и сердечно-сосудистой и несердечно-сосудистой смертностью, предоставили еще больше информации о наличии довольно запутанной его связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В связи с этим ученые Канады и Соединенных Штатов Америки провели субисследование с целью изучения ассоциаций между уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности в крови и нефатальными сердечно-сосудистыми и некардиоваскулярными заболеваниями. Результаты этой работы опубликованы 17 декабря 2017 г. в разделе «Open Heart» «Британского медицинского журнала» («The BMJ»).

За основу авторами использованы результаты канадского исследования CANHEART (Cardiovascular Health in Ambulatory Care Research Team – Группа исследования сердечно-сосудистого здоровья в амбулаторной практике). В исследуемую когорту включены лица в возрасте 40–105 лет без предшествующих сердечно-сосудистых и сопутствующих заболеваний (острый инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, пациенты, подвергшиеся оперативным вмешательствам (перкутанное коронарное вмешательство или коронарное шунтирование), инсульт, онкологическая патология, деменция, заболевания периферических сосудов, аневризма брюшного отдела аорты, венозный тромбоз) в течение последних 20 лет.

Отмечается, что Национальные руководящие принципы в Канаде рекомендуют проводить скрининг липидного профиля у мужчин в возрасте старше 40 лет и женщин старше 50 лет каждые 1–3 года. Исходя из этого, уровни холестерина липопротеинов высокой плотности в крови были разделены авторами на восемь категорий, начиная с менее или равного 30 мг/дл (с шагом 10 мг/дл) до более 90 мг/дл. Контрольный уровень холестерина липопротеинов высокой плотности как для женской когорты, так и для мужской составил 51–60 мг/дл, и все анализы были стратифицированы с учетом половой принадлежности.

Первичными конечными точками настоящего исследования стали сердечно-сосудистые и несердечно-сосудистые нефатальные события, определенные согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Сердечно-сосудистыми исходами стали инфаркт миокарда, инсульт, стенокардия, внезапная остановка сердечной деятельности или любая их комбинация. В качестве несердечно-сосудистых событий рассмотрены онкологические заболевания (в частности молочной железы, предстательной железы, легких, а также колоректальный рак), сепсис и пневмония.

В результате в настоящем субисследовании изучены данные 631 762 человек, 55,4% из которых – женского пола, средний возраст испытуемых составил 57,2 года, а средний уровень холестерина липопротеинов высокой плотности в крови – 55,2 мг/дл. В ходе работы отмечена выраженная последовательная обратная связь между распространенностью традиционных факторов риска развития артериальной гипертензии, сахарного диабета, статусом табакокурения и уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности, причем для обоих полов в равной степени.

При этом авторы выявили обратную связь как с сердечно-сосудистыми, так и с несердечно-сосудистыми исходами, подтверждая гипотезу о том, что уровни холестерина липопротеинов высокой плотности в крови могут быть также и маркером плохого общего состояния здоровья, а не только причинным фактором либо сердечно-сосудистых, либо несердечно-сосудистых заболеваний.

В течение десятилетий метаболизм липопротеинов является одним из основных направлений исследований в области кардиоваскулярной патологии, и действительно, причинно-следственная связь липопротеинов низкой плотности с атеросклерозом неопровержима и согласуется с последовательными данными эпидемиологических и рандомизированных исследований, демонстрирующих, что снижение уровня липопротеинов низкой плотности ассоциировано со значительным снижением сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Напротив, взаимосвязь между холестерином липопротеинов высокой плотности и сердечно-сосудистыми исходами имела определенные противоречия ввиду данных эпидемиологических исследований, которые демонстрируют выраженную обратную связь, и результатов некоторых клинических испытаний, которые не показывают никаких ассоциаций между повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности в крови испытуемых и улучшением соответствующих клинических результатов.

Оценивая взаимосвязь между уровнем холестерина липопротеинов высокой плотности и другими переменными, авторы отмечают, что основополагающим физиологическим обоснованием возможной связи является

роль, которую холестерин липопротеинов высокой плотности может играть при воспалении. Это подтверждается результатами других исследований, в одном из которых при изучении 521 448 пациентов выявлена относительно слабая обратная связь между уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности в крови и частотой развития рака проксимального или дистального отделов толстого кишечника, а в другом мета-анализе выявлена умеренная, но статистически значимая обратная взаимосвязь между уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности в крови и риском развития злокачественных новообразований молочных желез, причем установлено, что при повышении концентрации первого в крови на 1 ммоль/л отмечается снижение риска развития последнего на 14%.

Исследователи пришли к выводам, что в крупной изученной популяции (более 600 тыс. человек) выявлена обратная взаимосвязь между уровнями холестерина липопротеинов высокой плотности в крови и как нефатальными сердечно-сосудистыми, так и несердечно-сосудистыми исходами. Это подтверждает гипотезу о том, что холестерин липопротеинов высокой плотности является явно переоцененным в рамках кардиоваскулярной патологии и запутанным в целом показателем, который может быть маркером плохого общего состояния здоровья, а не только независимым и модифицируемым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Wijeysundera H.C., Koh M., Alter D.A. et al. (2017) Association of high-density lipoprotein cholesterol with non-fatal cardiac and non-cardiac events: a CAN-HEART substudy. Open Heart, 4: e000731.

Олег Мартышин
www.umj.com.ua

Цифровой стетоскоп: преимущества и особенности использования

Одним из самых информативных инструментов в работе врача является стетоскоп. Впервые изобретенный в 1818 г. стетоскоп из скромной монофонической деревянной трубки в наши дни превратился в сложное цифровое устройство. Аускультация сердечно-сосудистой системы важна для своевременной диагностики заболеваний клапанов сердца, застойной сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, сердечной аритмии, ишемической болезни сердца и дифференциальной диагностики, поскольку многие заболевания легких и сердца имеют схожие признаки. Современная клиническая практика в дополнение к аускультации использует ряд инструментальных методов, таких как электрокардиограмма, магнитно-резонансная и компьютерная томография, эхокардиография и др. Однако



получение этими методами результатов и их интерпретация требуют участия специалистов по диагностике. Таким образом, врач общей практики должен уметь использовать легкодоступные инструменты, такие как стетоскоп.

Ограниченная чувствительность человеческого слуха при необходимости оценки некоторых низкочастотных звуков (ниже 50 Гц) послужила стимулом к разработке электронного устройства, которое

по своим характеристикам и сложности превосходит обычный стетоскоп. В январе 2018 г. в журнале «Medical Devices: Evidence and Research» опубликован обзор возможностей и преимуществ аускультации, выполняемой с помощью электронного стетоскопа. Работа выполнена клиницистами Медицинского центра Университета Нассау (Nassau University Medical Center) и Медицинской школы в Хофстрэ (School of Medicine at Hofstra), Нью-Йорк, США.

Цифровой стетоскоп состоит из трех модулей: сбора данных, предварительной и последующей обработки для прослушивания и оценки. В отличие от акустического стетоскопа, преобразователи цифрового устройства обладают более широким спектром восприятия, позволяющим выбирать различные режимы частотных характеристик. Емкостный преобразователь шумоподавления предназначен не только для устранения, но и для выборочного усиления (до 100 раз) необходимых компонентов звука (например, сердечных шумов). Отдельные программные алгоритмы дают возможность экстраполировать полученные звуки на работу легких. Собственно, использование электронной аускультации предполагает регистрацию и повышает объективность полученных данных. Цифровые стетоскопы, оснащенные bluetooth-модулем, могут передавать данные аускультации сразу на дистанционный блок обработки.

Помимо повышенной точности и слышимости, электронные стетоскопы показали преимущества использования в скрининговых обследованиях с целью выявления ишемической болезни сердца. Турбулентность кровотока в венечных сосудах сердца проявляется внутрикоронарными шумами, которые не выслушиваются с помощью акустического стетоскопа. Результаты исследований показывают, что использование цифрового стетоскопа позволяет выявлять ишемическую болезнь сердца со стенотическими изменениями >50% в 89,5% случаев ($p < 0,001$). Эффективность обработки данных электронной аускультации с использованием компьютерного алгоритма для выявления аномальных легочных звуков по данным исследований достигает 85%.

Таким образом, при помощи усовершенствованной методики аускультации в нынешнее время представляется возможным оценивать сразу несколько сердечно-легочных патологий, включая ишемическую болезнь сердца и стеноз сонных артерий. Кроме того, данное достижение позволяет улучшить качество медицинских услуг при проведении скрининга и открывает новые возможности для телемедицины.

Swarup S., Makaryus A.N. (2017) Digital stethoscope: technology update. Medical Devices: Evidence and Research, 11: 29–36.
Александр Гузий
www.umj.com.ua

Обструктивное апноэ во сне и сердечно-сосудистые заболевания: установлена взаимосвязь

Обструктивное апноэ во сне характеризуется повторяющейся обструкцией верхних дыхательных путей во время сна, сопровождающейся эпизодической гипоксией, пробуждением и фрагментацией сна. Распространенность этой патологии растет, ее диагностируют у 24% мужчин и 9% женщин среднего возраста в Соединенных Штатах Америки, хотя дневная сонливость (как один из патогномичных симптомов) отмечена у 17 и 22% респондентов соответственно.

Преыдушие исследования продемонстрировали, что обструктивное апноэ во сне ассоциируется с повышенным риском развития глаукомы, метаболического синдрома, диабетической нефропатии и собственно сахарного диабета, который, в свою очередь, считается независимым фактором риска развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако данные о взаимосвязи обструктивного апноэ во сне с сердечно-сосудистыми заболеваниями и смертностью по их причине являются как ограниченными, так и довольно неубедительными.

Несколько ранее проведенных мета-анализов показали, что постоянное положительное давление в дыхательных путях (continuous positive airway pressure – CPAP) как один из основных методов лечения пациентов с обструктивным апноэ во сне может снизить риск развития сердечно-сосудистых событий. В связи с этим ученые Китая провели широкомасштабное изучение доступных проспективных исследований для выявления ассоциации между обструктивным апноэ во сне различной степени тяжести и потенциальным риском развития сердечно-сосудистых событий, смертности от кардиоваскулярной патологии и от всех причин. Результаты этого мета-анализа опубликованы 22 декабря 2017 г. в открытом доступе «Британского медицинского журнала» («BMJ Open»).

Авторы провели поиск соответствующих исследований в электронных базах данных PubMed, Embase, Cochrane Library и других источниках, опубликованных до мая 2016 г. В результате отобрано 16 проспективных исследований с 24 308 участниками для окончательного мета-анализа, в которых медианный период наблюдения составил 2,9–18,0 года. Индекс массы тела испытуемых варьировался от 26,8 до 34,0 кг/м². Отмечается, что в 11 исследованиях приняли участие здоровые испытуемые, а в 5 остальных – с различными заболеваниями.

В результате выявлено, что обструктивное апноэ во сне легкой степени тяжести статистически не свя-

Для лечения остеоартроза и остеохондроза - **Хондроксид®**



ХОНДРОКСИД® Таблетки 250 мг №60

- Оказывает противовоспалительное действие и уменьшает болезненность.
- Тормозит процессы разрушения хрящевой ткани.
- Способствует восстановлению хряща суставов.
- Увеличивает подвижность пораженных суставов.

Представительство ОАО «Нижегородский химико-фармацевтический завод»
в Республике Казахстан, г. Алматы, мкр. Хан Танири, 55Б,
тел.: 222-21-00, 398-64-95

STADA
Стандарт
немецких препаратов

PK-ЛС-5-№013494 от 18.12.2013 г.
Разрешение №KZ75VBV00000190 от 26.05.2014 г.

Состав

Одна таблетка содержит хондроитина сульфат натрия 250 мг

Показания к применению

Дегенеративно-дистрофические заболевания суставов и позвоночника (остеоартроз, в т.ч. остеоартроз височно-нижнечелюстного сустава, спондилоартроз, остеохондроз, остеопороз).

Способ применения и дозы

Внутрь, по 0,5 г (2 таблетки) 2 раза в сутки.
Таблетки принимают, запивая небольшим количеством воды.
Рекомендуемая продолжительность начального курса составляет 6 месяцев.
Терапевтическое действие препарата сохраняется в течение 3-5 месяцев после его отмены в зависимости от локализации и стадии заболевания.

Побочные действия

Аллергические реакции; тошнота, рвота, запор, боли в эпигастрии, метеоризм, диарея.

Противопоказания

Гиперчувствительность к компонентам препарата, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность, период лактации, склонность к кровоточивости, тромбофлебиты, выраженные нарушения функции почек.

Особые указания

При совместном применении препарата с непрямыми антикоагулянтами, антиагрегантами, фибринолитиками требуется более частый контроль показателей свертывания крови. Не применяется при кровотечениях или склонности к ним. Не оказывает влияния на способность управлять автомобилем или потенциально опасными механизмами.

Условия отпуска из аптек

Без рецепта

Перед применением изучите инструкцию по медицинскому применению.

зано с риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, в то время как его умеренная и тяжелая формы демонстрируют негативное влияние в этом отношении. В целом у участников с умеренным обструктивным апноэ во сне и без других сопутствующих заболеваний отмечают в 1,16 раза более высокий риск развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Однако выявлено, что при отдельном изучении женской когорты статистически значимая



взаимосвязь между тяжелой формой обструктивного апноэ во сне и риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий практически отсутствует.

Объединенные данные мета-анализа показали, что обструктивное апноэ во сне легкой степени не связано с риском развития ишемической болезни сердца, однако умеренная и тяжелая форма этой патологии приводит к повышению ассоциированного риска в 1,38 и 1,63 раза соответственно, причем наибольший риск определяется именно в мужской когорте (в 1,65 раза).

Результаты анализа не показали никакой связи между обструктивным апноэ во сне легкой и умеренной степени тяжести и инсультом, тогда как тяжелые его формы ассоциированы с повышенным риском развития инсульта в 2,15 раза. Анализ подгрупп с учетом гендерной принадлежности показал, что обструктивное апноэ во сне тяжелой степени повышает риск развития инсульта наиболее выражено у мужчин (в 2,86 раза).

Дальнейший анализ показал, что обструктивное апноэ во сне как легкой, так и умеренной степени тяжести не связано с риском смерти по причине сердечно-сосудистых заболеваний, тогда как тяжелые его формы значительно повышают этот риск (в 2,96 раза). Анализ мужской когорты по-

казал, что обструктивное апноэ во сне тяжелой степени ассоциировано с повышенным риском смерти по причине кардиоваскулярной патологии у этих участников в 2,87 раза.

Также не выявлена достоверная связь обструктивного апноэ во сне легкой и умеренной степени с риском смерти от всех причин. Однако тяжелые формы повышают данный риск в 1,54 раза, а стратифицированный анализ продемонстрировал повышение относительного риска у мужчин в 1,72 раза, а у женщин – в 3,5 раза. Сводные результаты не свидетельствовали о существенных различиях между разными формами обструктивного апноэ во сне и риском развития сердечной недостаточности даже с учетом гендерной принадлежности.

Авторы обращают внимание, что с учетом всех коррекций установлено отсутствие существенного влияния обструктивного апноэ во сне легкой степени на риск развития сердечно-сосудистых событий и смертности от всех причин, умеренной степени – ассоциируется с повышенным риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и ишемической болезни сердца, а тяжелые формы этой патологии – с повышенным риском развития серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, ишемической болезни сердца, инсульта, смерти по причине кардиоваскулярной патологии и от всех причин.

В связи с выявленными различиями результатов между мужской и женской когортами авторы отмечают, что это может быть обусловлено более низкой распространенностью обструктивного апноэ во сне тяжелой степени у женщин и более поздним возрастом, в котором эта патология развивалась у участниц настоящего испытания. Кроме того, исследователи отмечают, что в абсолютном большинстве случаев обструктивное апноэ во сне диагностируют у женщин в постменопаузальный период.

В заключение авторы пришли к выводу, что результаты проведенного мета-анализа свидетельствуют о том, что обструктивное апноэ во сне умеренной и тяжелой степени может играть важную роль в определении риска развития сердечно-сосудистых событий, особенно в когорте мужского пола. В связи с этим необходимо провести более масштабные исследования и, как заявляют ученые, следует сосредоточить внимание на конкретных группах населения для анализа гендерных особенностей при изучении взаимосвязи между обструктивным апноэ во сне и риском развития различных кардиоваскулярных патологий.

Xie C., Zhu R., Tian Y., Wang K. (2017) Association of obstructive sleep apnoea with the risk of vascular outcomes and all-cause mortality: a meta-analysis. *BMJ Open*, 7(12): e013983.

Олег Мартышин
www.umj.com.ua

Годасал®

Ацетилсалициловая кислота 100 мг

Годы жизни дарит Вам!



✓ Антиагрегант

✓ Не требует обязательного запивания водой



Показания к применению:

- Ишемическая болезнь сердца (стенокардия, острый коронарный синдром, профилактика повторных инфарктов).
- Профилактика инсульта, транзиторной ишемической атаки.
- После хирургических вмешательств на сосудах (чрезкожная транслюминальная катетерная ангиопластика, аортокоронарное шунтирование, эндартерэктомия сонных артерий, артериовенозное шунтирование).

Способ применения и дозы:

Годасал® принимают 1 раз в сутки, после еды, можно запить жидкостью, рассосать или разжевать.

Побочные действия:

Возможны желудочно-кишечные расстройства, желудочно-кишечные кровотечения, язвы желудка или кишечника, реакции повышенной чувствительности, головная боль, головокружение.

Противопоказания:

Повышенная чувствительность, обострение язвы желудка, ДПК, склонность к кровотечениям, тяжелая печеночная, почечная и сердечная недостаточность, одновременное лечение метотрексатом 15 мг/неделю, III триместр беременности.

Особые указания:

Беременность и период лактации: в I-II триместрах беременности Годасал® можно применять в соотношении риск/польза. В период лактации грудное вскармливание следует прекратить.

Особенности влияния препарата на способность управления транспортными средствами и потенциально опасными механизмами: не оказывает влияния.

Условия отпуска из аптек: без рецепта.

Перед назначением и применением изучите инструкцию по медицинскому применению.

Производитель:

Dr. R. Pfleger Chemische Fabrik GmbH, Германия Др.-Роберт-Пфлегер-Штрассе 12, Д-96052 Бамберг
РК-ЛС-5№020249 от 18.12.2013 г. Разрешение на рекламу №KZ56VBV00000435 от 05.09.2014 г.

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству товара ТОО «PRO.MED.CS.»
г. Алматы, пр. Достык 132, оф. 9, тел./факс: 8 (727) 260-89-36, E-mail: marketing@promed.cs

PRO.MED.CS
Praha a.s.



НЕБИВОЛ

Небиволол 5 мг

- Артериальная гипертензия
- Хроническая сердечная недостаточность

Торговое название: Небивол. **МНН:** Небиволол. **Лекарственная форма:** таблетки 5 мг. **Показания к применению:** Лечение эссенциальной гипертензии; Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности легкой и умеренной степени, в качестве вспомогательного лечения при стандартной терапии у пациентов пожилого возраста (70 лет и старше). **Способ применения и дозь:** Артериальная гипертензия: Доза составляет одну таблетку (5 мг) в сутки. Гипотензивный эффект проявляется через 1–2 недели лечения, редко эффект препарата развивается только через 4 недели приема. **Применение в комбинации с другими антигипертензивными лекарственными средствами.** Бета-адреноблокаторы могут применяться в монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. На сегодняшний день аддитивный антигипертензивный эффект наблюдался только при одновременном применении препарата Небивол и гидрохлоротиазида в дозе 12.5-25 мг. Пациенты с почечной недостаточностью Рекомендуемая начальная доза для пациентов с почечной недостаточностью составляет 2.5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. **Пациенты с печеночной недостаточностью:** Опыт применения препарата у пациентов с печеночной недостаточностью или нарушениями функции печени ограничен. Поэтому применение препарата Небивол у таких пациентов противопоказано. **Пациенты пожилого возраста:** Для пациентов в возрасте старше 65 лет рекомендуемая начальная доза составляет 2.5 мг в сутки. При необходимости суточную дозу можно увеличить до 5 мг. В то же время, учитывая ограниченный опыт применения препарата у пациентов в возрасте старше 75 лет, следует соблюдать осторожность и тщательно наблюдать за такими пациентами. **Дети и подростки:** Исследования у детей и подростков не проводились. Назначать препарат в этой группе пациентов не рекомендуется. **Хроническая сердечная недостаточность** Лечение стабильной хронической сердечной недостаточности должно начинаться с постепенного титрования дозы до достижения индивидуальной оптимальной поддерживающей дозы. Пациентам назначают препарат, если имеет место хроническая сердечная недостаточность без эпизодов ее острой декомпенсации в течение последних 6 недель. Лечащий врач должен иметь опыт лечения хронической сердечной недостаточности. Пациенты, получившие другие сердечно-сосудистые лекарственные средства, в том числе диуретики и (или) дигоксин, и (или) ингибиторы АПФ, и (или) антагонисты рецепторов ангиотензина II, должны принимать уже подобранную дозу этих препаратов в течение 2 недель, предшествующих началу лечения препаратом Небивол. Начальную дозу следует увеличивать каждые 1-2 недели, в зависимости от переносимости препаратом пациентом: 1.25 мг небиволола увеличивает до 2.5 мг небиволола один раз в сутки, затем до 5 мг один раз в сутки и далее до 10 мг один раз в сутки. Максимальная рекомендуемая доза составляет 10 мг Небиволола один раз в сутки. **Побочные действия:** Часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$) головная боль, головокружение, парестезии, одышка, запор, тошнота, диарея, повышенная утомляемость, отеки. **Противопоказания:** гиперчувствительность к активному веществу или вспомогательным веществам препарата, печеночная недостаточность или нарушение функции печени, острая сердечная недостаточность, кардиогенный шок или эпизоды декомпенсации сердечной недостаточности, требующие внутривенного введения лекарственных средств с положительным инотропным эффектом. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Адрес организации на территории Республики Казахстан, ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства:** АО «Хитфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рахимова, 81. **Номер телефона:** +7 7252 (610150). **Адрес электронной почты:** phv@santo.kz; infomed@santo.kz