

ЭФФЕКТИВНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ

43

2013

*кардиология
и ангиология №3*

Тема номера

Полиморбидность с позиции терапевта

Профессор Л.Б. ЛАЗЕБНИК о проблемах ведения пациента с сочетанной патологией

Метаболический синдром и полиморбидность

Эффективность ивабрадина у пациентов с ИБС и нарушениями углеводно-липидного обмена

Как выбрать ингибитор протонной помпы, если пациент получает терапию клопидогрелом

Пародонтит, дисбиоз кишечника и метаболически ассоциированные ССЗ: есть ли взаимосвязь

Лекции для врачей

Пошаговый разбор алгоритма действий врача при назначении антигипертензивной терапии

Современный взгляд на диагностику, лечение и профилактику ТЭЛА

Медицинский форум

Целесообразность назначения венотоников при посттромбофлеботической болезни

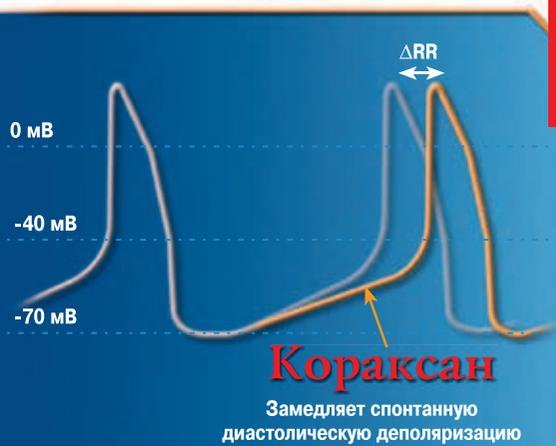
Профилактика кардиоэмболических инсультов у больных фибрилляцией предсердий



Для широкой клинической практики

Кораксан®

Ивабрадин



Эффективный контроль частоты сердечных сокращений

Кораксан

Замедляет спонтанную диастолическую деполяризацию

- в монотерапии при непереносимости или противопоказаниях к бета-блокаторам^{1,2}
- в комбинации с бета-блокаторами при их недостаточной эффективности³
- при хронической сердечной недостаточности⁶

Состав: Делимые таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина гидрохлорида. **Дозировка и способ применения:** Стартовая дозировка 5 мг - 1 таблетка 2 раза в сутки, во время еды: завтрак и ужин. Дозировка может быть увеличена до 7,5 мг 2 раза в сутки через 1 месяц терапии, в зависимости от терапевтического ответа. При снижении ЧСС менее 50 ударов в минуту в покое дозировка должна быть уменьшена до 2,5 мг 2 раза в сутки. **Фармакологическое действие:** Кораксан действует только на снижение ЧСС, благодаря селективной и специфической ингибции ионных токов I_s синусового узла, контролирующей спонтанную диастолическую деполяризацию синусового узла и частоту сердечных сокращений. Кораксан снижает ЧСС в зависимости от дозировки и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность.

Регистрационный номер ЛС-000885 от 18.08.2010



115054, Москва, Павелецкая пл., д. 2, стр. 3.
Тел.: (495) 937 07 00; факс: (495) 937 07 01.

на правах рекламы



Кораксан:

- устраняет приступы стенокардии¹
- улучшает переносимость физических нагрузок^{2,3}
- снижает риск коронарных осложнений^{4,5}
- достоверно уменьшает риск госпитализаций и смерти от ХСН⁶

Независимо от предшествующей терапии!

1. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2005;26:2529-2536.
2. Borer J.S. et al. *Circulation.* 2003;107:817-823.
3. Tardif J.C. et al. *Eur Heart J.* 2008; 29 (suppl) 386.
4. Fox K. et al. *Lancet on line.* 31 August, 2009.
5. Fox K. et al. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehp358.
6. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet.* 2010;376: 875-885

**1 таблетка утром,
1 таблетка вечером**



XXI РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС «ЧЕЛОВЕК И ЛЕКАРСТВО»

7–11 апреля 2014 года • Москва

ОСНОВНЫЕ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЕ НАПРАВЛЕНИЯ КОНГРЕССА:

▪ Мораль современного врачебного сообщества. Врачебные ошибки. Этика, деонтология ▪ Современная стратегия Министерства здравоохранения России по диспансеризации населения и профилактике заболеваемости ▪ Трансляционная медицина: внедрение достижений фундаментальных исследований в клиническую практику ▪ Клинические рекомендации научно-практических медицинских сообществ России по наиболее распространенным заболеваниям человека ▪ Неотложные состояния в клинике внутренних болезней. Высокие медицинские технологии диагностики и лечения ▪ Клинический диагноз с позиции врача-генетика. Рекомендации по профилактике генетических заболеваний ▪ Редкие болезни. Особенности диагностики и лечения ▪ Современные методы диагностики и терапии инфекционных заболеваний ▪ Репродуктивное здоровье: проблемы, достижения и перспективы ▪ Рациональная фармакотерапия хронических заболеваний у детей. Здоровье детей, рожденных в результате ЭКО ▪ Терапия депрессивных расстройств в общемедицинской практике ▪ Расстройства аутистического спектра: междисциплинарный подход к оказанию медицинской помощи

Организационные формы: пленарные доклады, актовые лекции, пленумы, конференции, телеконференции, научные симпозиумы, дискуссии, совещания, деловые встречи, клинические разборы, лекции для практикующих врачей, образовательные семинары, школы для практикующих врачей, конкурсы научных работ молодых ученых, конкурс студенческих научных работ

ШКОЛЫ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология (аритмии)
- Кардиология (актуальные вопросы)
- Гастроэнтерология
- Внутренние болезни
- Дерматовенерология
- Инфекционные болезни
- Провизор
- Клиническая фармакология
- Психиатрия
- Педиатрия (гастроэнтерология)
- Педиатрия (догопитальная помощь)
- Педиатрия (кардиология)
- Педиатрия (антибактериальная терапия)
- Педиатрия (скорая и неотложная помощь)

КОНКУРСЫ НАУЧНЫХ РАБОТ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ ПО СПЕЦИАЛЬНОСТЯМ:

- Кардиология
- Внутренние болезни
- Гастроэнтерология
- Клиническая фармакология

КОНКУРС СТУДЕНЧЕСКИХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ:

- «Новое в фармакотерапии основных заболеваний человека»

В рамках конгресса проходит выставка современных лекарственных средств, новых информационных технологий, изделий медицинского назначения и специализированных изданий

К конгрессу готовится «Федеральное руководство по использованию лекарственных средств» (XV выпуск)

ПРИЕМ ДОКУМЕНТОВ	Дата начала	Дата окончания
Заявки на симпозиум, телеконференцию, семинар, дискуссию, лекцию (доклад) и пр.	01.09.13	27.12.13
Тезисы с подтверждением факта оплаты за публикацию	01.09.13	16.12.13
Конкурсные работы	01.09.13	19.01.14
Регистрационные карты	01.09.13	01.04.14
Заявки на участие в выставке	01.09.13	07.03.14

КОНТАКТЫ:

Тел./факс: (499) 267-50-04, (499) 261-22-09 (секретарь)

Тел.: (495) 785-62-72 (научная программа), (495) 785-62-71 (выставка и реклама)

E-mail: publish@medlife.ru (тезисы)

reg@medlife.ru (регистрационные карты)

trud@medlife.ru (заявки на участие в научной программе, конкурсные работы)

stend@medlife.ru (заявки на участие в выставке)

Официальный сайт конгресса: <http://www.medlife.ru>

Адрес для переписки: 109153, Москва, а/я № 52 Секретариат Оргкомитета конгресса «Человек и лекарство»



Уважаемые господа!

Приглашаем вас принять участие в работе XI Международного конгресса по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца «Кардиостим 2014», который пройдет с 27 февраля по 1 марта 2014 г.

Место проведения конгресса:

г. Санкт-Петербург, ул. Кораблестроителей, д. 14, гостиница Park Inn by Radisson «Прибалтийская».

Получить информацию о конгрессе, зарегистрироваться для участия и подать научные тезисы вы можете на сайте www.cardiostim.ru. Прием тезисов осуществляется только в электронном виде через сайт конгресса.

В рамках конгресса состоятся сателлитные симпозиумы компаний-производителей и мастер-классы, будет работать выставка производителей медицинской техники, оборудования и лекарственных препаратов.

Если ваша компания заинтересована в представлении своей продукции на выставке, просим вас связаться с официальным сервис-агентом конгресса и выставки ООО «МедЭкспо» по телефонам:

+7 495 722 9685 / +7 985 774 4929 / assistant@cardiostim.ru / Контактное лицо: **Мажарова Анастасия**

Научная тематика конгресса:

- Нарушения ритма сердца (общие вопросы)
- Методы функциональной диагностики
- Чреспищеводные и эндокардиальные электрофизиологические исследования
- Имплантируемые устройства (электрокардиостимуляция, сердечная ресинхронизирующая терапия, кардиовертеры-дефибрилляторы)
- Катетерная абляция
- Нейрокардиология, вариабельность сердечного ритма
- Медикаментозное лечение аритмий
- Аритмии сердца у детей
- Хирургия сердца
- Диспластическое сердце
- Нейрокардиогенные обмороки
- Сердце при стрессовых воздействиях
- Эндоваскулярная хирургия
- Организация аритмологической службы
- Социально-экономические вопросы, экспертиза и реабилитация
- Экспериментальные исследования
- Электроника в медицине
- Сестринское дело в аритмологии, кардиологии

Адрес организационного комитета: 197110, г. Санкт-Петербург, пр. Динамо, д. 3, ГKB № 31, отделение хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца и ЭКС. +7 812 235 2416 / cardiostim@cardiostim.ru

27.02. - 01.03.2014

«КАРДИОСТИМ» XI Международный конгресс по электрокардиостимуляции и клинической электрофизиологии сердца

Всероссийское научное общество специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции Северо-Западное отделение РАМН / Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга

Содержание

Тема номера: полиморбидность с позиции терапевта

- Профессор Л.Б. ЛАЗЕБНИК: «Компетентно, рационально и эффективно вести пациента с полиморбидностью может только врач с широким кругозором и глубокими междисциплинарными знаниями» 6
- О.М. МИХЕЕВА, И.А. КОМИССАРЕНКО
Метаболический синдром как проблема полиморбидности 10
- И.А. КОМИССАРЕНКО, Н.Г. САМСОНОВА
Оценка эффективности и переносимости ивабрадина (Кораксана) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом 20
- Д.С. БОРДИН, А.А. МАШАРОВА
Проблема выбора ингибитора протонной помпы при полиморбидности 26
- А.М. ШИЛОВ, А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ, Н.Б. ПЕТРУХИНА, О.А. ЗОРИНА
Взаимосвязь метаболически ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта (пародонтит, гастрит, энтероколит) 32

Клиническая практика

- Е.И. ТАРЛОВСКАЯ
Метаболический синдром: когда необходим перевод пациента с монотерапии на комбинированную антигипертензивную терапию? 42

Лекции для врачей

- Л.Л. БЕРШТЕЙН
Тромбоэмболия легочной артерии: принципы диагностики, антитромботическая терапия и профилактика 48

Медицинский форум

- XXVIII Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов*
Венотоники: эффективность непрерывного лечения у пациентов с посттромбофлеботической болезнью 61
- V Всероссийский съезд аритмологов*
Сателлитный симпозиум компании «Байер»
Без ошибок и экспериментов. Простое решение для профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий 64

ISSN 2307-3586

Editor-in-Chief

Yu.G. ALYAYEV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

Executive Editor

I.S. BAZIN, MD, DMSci

Editorial Board

V.B. BELOBORODOV, MD, DMSci, Prof.

V.A. GORBUNOVA, MD, DMSci, Prof.

A.V. KARAULOV, MD, DMSci, Prof., RAMSci Corr. Mem.

I.M. KORSUNSKAYA, MD, DMSci, Prof.

I.A. LOSKUTOV, MD, DMSci

O.N. MINUSHKIN, MD, DMSci, Prof.

A.M. MKRTUMYAN, MD, DMSci, Prof.

A.Yu. OVCHINNIKOV, MD, DMSci, Prof.

O.D. OSTROUMOVA, MD, DMSci, Prof.

V.N. PRILEPSKAYA, MD, DMSci, Prof.

Ye.I. SHMELYOV, MD, DMSci, Prof.

I.N. ZAKHAROVA, MD, DMSci, Prof.

Scientific Editor

for Cardiology and Angiology

O.D. OSTROUMOVA

Editorial Council

O.V. AVERKOV, M.G. BUBNOVA,

A.S. GALYAVICH, S.R. GILYAREVSKY,

D.V. DUPLYAKOV, V.S. ZODIONCHENKO,

Zh.D. KOBALAVA, G.V. MATYUSHKIN,

V.B. MYCHKA, D.V. NEBIERIDZE,

S.V. NEDOGODA, Ye.P. PANCHENKO,

V.I. PODZOLKOV, Zh.M. SIZOVA,

V.V. SKIBITSKY, R.I. STRYUK,

A.I. CHESNIKOVA, I.I. CHUKAYEVA

© **Medforum Publishing House**

1/3 Timiryazevskaya Street Moscow,

127422 Russian Federation

Phone: 7-495-2340734

www.webmed.ru

General manager

A. SINICHKIN

Advertising manager

O. AVDEYEVA

med3@webmed.ru

Managing editor

O. PARPARA

o.parpara@webmed.ru

Contents

Issue subject: Polymorbidity from a general practitioner's point of view

- Professor L.B. LAZEBNIK: 'Physicians need broad-based multidisciplinary knowledge for competent, rational and effective treatment of polymorbid patients' 6
- O.M. MIKHEYEVA, I.A. KOMISSARENKO
Metabolic syndrome as part of polymorbidity problem 10
- I.A. KOMISSARENKO, N.G. SAMSONOVA
Efficacy and tolerability of ivabradine (Coraxan) in patients with ischemic heart disease and metabolic syndrome 20
- D.S. BORDIN, A.A. MASHAROVA
Appropriate choice of proton pump inhibitor in multimorbid patients 26
- A.M. SHILOV, A.A. MARYANOVSKY, N.B. PETRUKHINA, O.A. ZORINA
Interdependence of metabolic-associated cardiovascular diseases and inflammatory gastrointestinal disorders (parodontitis, gastritis, enterocolitis) 32

Clinical lecture

- Ye.I. TARLOVSKAYA
Metabolic syndrome: when combination antihypertensive therapy is necessary? 42
- L.L. BERSHTEIN
Pulmonary embolism: diagnosis, antithrombotic therapy and prevention 48

Medical forum

- XXVIII International Conference of the Russian Angiology and Vascular Surgery Society*
Phlebotonics: efficacy of continued treatment in post-thrombotic patients 61
- V Russian National Arrhythmology Congress*
Satellite Symposium sponsored by 'Bayer'
No mistakes, no experiments – easy solution for the prevention of cardioembolic stroke in atrial fibrillation 64



Российская неделя здравоохранения



23-я международная выставка «Здравоохранение, медицинская техника и лекарственные препараты»



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Центральный выставочный
комплекс «Экспоцентр»,
Москва, Россия

9—13 декабря 2013

www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru www.zdravo-expo.ru

Организатор:



При поддержке:

- Министерства здравоохранения РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Российской академии медицинских наук
- Общественной палаты РФ

Под патронатом:

- Торгово-промышленной палаты РФ
- Правительства Москвы

123100, Россия, Москва,
Краснопресненская наб., 14
Единый справочно-
информационный центр:
8 (499) 795-37-99
E-mail: centr@expocentr.ru
www.expocentr.ru,
экспоцентр.пф

12+





Профессор Л.Б. ЛАЗЕБНИК: «Компетентно, рационально и эффективно вести пациента с полиморбидностью может только врач с широким кругозором и глубокими междисциплинарными знаниями»

Большинство пациентов, обращающихся за медицинской помощью к терапевту или врачу общей практики, – это люди пожилого возраста, страдающие несколькими заболеваниями, спектр которых довольно широк – от артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца, сахарного диабета и остеопороза до окклюзионных поражений периферических артерий. Почти все пациенты с полиморбидностью наблюдаются также у одного или нескольких специалистов. Каким кругозором должен обладать терапевт, для того чтобы компетентно вести пациента с несколькими заболеваниями? Какую опасность таит в себе все сильнее углубляющаяся специализация – двигатель прогресса медицинской науки? Почему нельзя запрещать преподавателям медицинских вузов работать практикующими врачами? Что такое мультидисциплинарный подход к ведению пациента с сочетанной патологией и как он осуществим в реальной жизни? Об этом – в беседе с заведующим кафедрой терапии, гериатрии и профилактики Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова, д.м.н., профессором Леонидом Борисовичем ЛАЗЕБНИКОМ.



Профессор
Л.Б. Лазебник

– Можно ли поставить знак равенства между старостью и болезнями? Всегда ли пожилой возраст предполагает наличие нескольких заболеваний?

– Прежде чем начинать разговор о болезнях, следует дать определение здоровью. Если рассматривать здоровье как возможность человека легко и свободно передвигаться в окружающей среде, выполняя свои биологические функции, то болезни можно назвать факторами, затрудняющими выполнение этих функций. С годами груз болезней только увеличивается. Во-первых, развиваются заболевания, непосредственно ассоциированные со старением организма, а во-вторых, начинают сказываться последствия уже перенесенных болезней. В действительности заболеваний, разрешающихся полным выздоровлением, практически не существует. Завершается

обострение, наступает ремиссия, но какие-то следы пребывания болезни в организме все равно остаются. Даже полностью, казалось бы, вылеченная пневмония запускает деструктивный процесс в легких, который впоследствии может привести к развитию дыхательной недостаточности. То же происходит и с болезнями, поражающими другие органы, например, сердце или желудок. Кроме того, с возрастом в организме активизируются процессы старения, обусловленные истощением резерва стволовых клеток. Развивается атрофия органа, нарушаются его функции. Однако следует понимать, что это уже не болезнь, а естественный порядок вещей, предполагающий воз-

растную деградацию отдельных органов и организма в целом.

– **Значит ли это, что полиморбидность – проблема пожилых пациентов?**

– Отнюдь нет. Полиморбидность начинает развиваться смолоду, но не обозначает себя, так как функция органа либо не нарушена, либо нарушена незначительно, либо компенсирована за счет других, резервных механизмов. Обычно полиморбидность проявляет себя функциональной недостаточностью какого-либо органа или системы начиная со второй половины жизни.

– **Каковы факторы риска развития полиморбидности?**

– Вспомним изречение Козьмы Прутковка: «Первый шаг ребенка есть его первый шаг к смерти». В наше время в первую очередь это привычные бытовые интоксикации – табакокурение, употребление некачественного алкоголя, неправильное питание, а также психогенные перегрузки, чувство постоянной тревоги, ожидания опасности, неуверенности, нестабильности, неудовлетворенности. Важную роль играет малоподвижный образ жизни, это серьезнейший триггер развития самых разных заболеваний. Так, сегодня мы наблюдаем настоящую эпидемию метаболического синдрома, сахарного диабета 2 типа и сердечно-сосудистых заболеваний. В немалой степени высокая частота и распространенность этих заболеваний и состояний обусловлены режимом нашего питания и, конечно, рационом. Человеческий организм не приспособлен к той пище, которую мы едим, – к заменителям, наполнителям, ароматизаторам, консервантам, вкусовым добавкам. Мы кормим сельскохозяйственных животных гормонами роста и антибиотиками, а потом эти вещества попадают в наши же организмы в неизменном виде или в составе метаболитов. Сельскохозяй-

ственные угодья обрабатываются ядохимикатами, минеральными удобрениями. Все это попадает в нашу печень, в кишечник. Как результат, погибают печеночные клетки, изменяется микрофлора кишечника, нарушается жизнедеятельность организма в целом. Не забудем мудрого изречения Гиппократов: «Мы представляем собой то, что едим».

– **За медицинской помощью пациенты с полиморбидностью обращаются по конкретному поводу, будь то обострение ишемической болезни сердца или перелом на фоне остеопороза. Как наличие сопутствующих заболеваний у такого пациента учитывается в лечебном процессе?**

– Типичная современная клиника, российская или зарубежная, организована таким образом, чтобы эффективно лечить узкую группу патологий. Если пациент попадает в кардиологическую клинику, там ему лечат только заболевания сердечно-сосудистой системы, если в гастроэнтерологическую – врачи занимаются исключительно проблемами желудочно-кишечного тракта. Бывают редкие исключения. С профессиональной удовлетворенностью и большим уважением говорю о некоторых московских хирургах, которые не только успешно справляются с желудочными кровотечениями, но при этом еще и вылечивают от геликобактериоза.

Но, возвращаясь к проблеме узкой специализации, могу сказать, что это в корне ошибочный подход: сердце не может существовать отдельно от органов пищеварения, а легкие – отдельно от сердца. Как только мы перестаем рассматривать организм человека как единое целое и «делим» его на отдельные части, мы перестаем видеть и понимать патогенетические механизмы, лежащие в основе многих заболеваний. Атеросклероз, например, начинают рассматривать как сердечно-сосудистое заболевание, забывая о том, что

Диагностика полиморбидных больных при помощи популярных сейчас компьютерных систем невозможна – у таких пациентов практически отсутствуют симптомы, но есть синдромы, причиной развития которых являются несколько заболеваний сразу.

повышение уровня холестерина является результатом нарушения микрофлоры кишечника, приводящего к развитию поражения гепатоцита, начинающего вырабатывать в излишних количествах проатерогенные липопротеиды и выбрасывать их в кровотоки. Сужение врачебных специальностей, выделение из терапии многочисленных ответвлений привело к тому, что многие врачи воспринимают патологические процессы узко и изолированно, рассматривают их вне связи с организмом пациента в целом.

Это же явление лежит в основе полипрагмазии, серьезнейшей проблемы современной терапии. Каждый специалист, консультирующий больного, назначает лекарство для борьбы с той нозологической формой, лечением которой он занимается в данный момент. При этом системное действие лекарственных средств не учитывается, не принимаются во внимание побочные эффекты, что, конечно, создает дополнительные проблемы для пациента, является пусковым механизмом для развития ятрогенных заболеваний, дополняющих «букет» полиморбидности. В бытность мою главным терапевтом Москвы мне нередко приходилось объяснять и коллегам, и больным, что не может один человек принимать в день 53 (!) таблетки различных лекарственных препаратов...

– **Можно ли избежать полипрагмазии, когда речь идет о паци-**



Актуальное интервью

ентах с обширным списком диагнозов?

– Безусловно. Мы с коллегами разработали концепцию, получившую название «многоцелевая монотерапия». В рамках этого подхода больным с полиморбидностью назначаются препараты, системные эффекты которых охватывают как можно больше заболеваний, присутствующих у пациента. К таким препаратам относятся, например, альфа-адреноблокаторы. Как известно, средства данной группы снижают артериальное давление. Но они же улучшают отток мочи, что чрезвычайно важно для пациентов с доброкачественной гиперплазией предстательной железы.

Еще один характерный пример – антагонисты кальция, препараты, наряду с альфа-адреноблокаторами широко используемые в лечении артериальной гипертензии. Но они же помогают пациентам с легочной гипертензией и больным со склонностью к спастическим процессам в органах пищеварения, поскольку антагонисты кальция обладают свойством снимать спазмы. Лицам с остеопорозом лучше назначать тиазидные диуретики и т.д.

Однако нужно понимать, что универсальных рецептов лечения пациентов с полиморбидностью не существует. Качество ведения таких больных напрямую зависит от квалификации и внимательности врача. Обострение какого заболевания послужило поводом для обращения

за медицинской помощью? Какие еще заболевания находятся в стадии обострения или ремиссии? Каково функциональное состояние организма в целом? Какие лекарства получает пациент? Соблюдает ли назначенный врачом режим лечения? Какой оптимальный препарат или какую эффективную и безопасную комбинацию препаратов нужно выбрать? И т.д. и т.п. ...

Только отыскав исчерпывающие ответы на эти вопросы, можно сформулировать диагноз, установить, какое заболевание является основным, а какие – сопутствующими, провести адекватную диагностику, а потом назначать лечение. Подбирая лекарственную терапию, следует помнить, что любой препарат может оказывать как положительное, так и отрицательное воздействие на течение сопутствующих заболеваний. И, конечно, необходимо избегать назначения большого количества лекарственных средств, список назначений должен включать 3–4 наименования, может быть, – 5, если у пациента одно из заболеваний находится в стадии обострения.

– А в реальной клинической практике эти ограничения соблюдаются?

– Чаще всего нет. Кардиолог назначает больному 2–4 препарата, гастроэнтеролог – столько же, потом свою лепту вносят артролог и невролог, в итоге пациент принимает 10–15 лекарственных средств. Печень не может переработать поступающие лекарства, которые начинают оказывать негативное воздействие. Недаром один известный отечественный геронтолог в шутку заметил: «Большое количество консультантов вредно для пожилого человека, ибо каждый назначит как минимум два новых лекарства...».

– Существуют ли справочники или пособия по рациональной

фармакотерапии полиморбидных больных?

– Мы с коллегами выпускаем книгу, в которой подробно рассмотрели вопросы лечения данной категории пациентов. Правда, в ее названии слова «полиморбидность» нет, книга называется «Старение», но вопросы рациональной терапии полиморбидных пациентов мы с коллегами осветили в полной мере.

Значительная часть книги посвящена старению как системному процессу, механизмам, лежащим в его основе. Понять их необходимо всем врачам, занимающимся лечением пожилых пациентов и пациентов любого возраста, страдающих системными заболеваниями.

Те болезни, которые ранее считались изолированными, локализованными, по мере изучения все чаще признаются системными. Например, синдром раздраженного кишечника по сути является проявлением запущенного невроза, а значит, терапия кишечных симптомов болезни может привести лишь к временному улучшению, но не излечению.

Меняются и представления о мультифакторных заболеваниях, к каковым относится, например, сахарный диабет 2 типа. Лишь недавно стало известно, что для борьбы с этим метаболическим заболеванием необходима коррекция кишечной микрофлоры, поскольку именно нарушения ее работы приводят к развитию инсулинорезистентности. Но здесь мы опять возвращаемся к проблеме качества повседневной пищи. В ситуации, когда все мы вынуждены употреблять злаковые, выращенные с использованием пестицидов, гербицидов и веществ, повышающих урожайность, сложно ожидать сохранения нормальной работы желудочно-кишечного тракта.

– Готова ли современная медицина бороться с последствиями употребления таких продуктов?

Мы с коллегами разработали концепцию, получившую название «многоцелевая монотерапия». В рамках этого подхода больным с полиморбидностью назначаются препараты, системные эффекты которых охватывают как можно больше заболеваний, присутствующих у пациента.

– Отечественная медицина, с моей точки зрения, сейчас переживает опасный этап своего развития, когда разрушаются традиционные концепции, согласно которым ключевую роль в ведении пациента должен играть терапевт. Закрываются терапевтические отделения, еще более сужаются специализации, падает уровень общей подготовки. Узкие специалисты направляют больного на консультацию к другим узким специалистам, но никто не задумывается над тем, а какой же специалист соберет, проанализирует, сопоставит мнения всех и назначит именно то, что нужно именно этому человеку именно в это время. «Лечить не болезнь, а больного человека!» – заповедь наших прадедов – М.Я. Мудрова, Г.А. Захарьина, С.П. Боткина, которые, поверьте, диагностировали и лечили несколько не хуже многих теперешних реформаторов от медицины.

Сопоставление имеющихся у больного заболеваний, назначение индивидуальной терапии, контроль лечебного процесса – вот задачи, которые на самом деле должен решать терапевт. Сэр Уильям Ослер говаривал: «Искусство диагноза есть искусство балансирования вероятностями». И мои учителя учили меня, что прибор должен только подтвердить мою диагностическую концепцию. Они совершенно справедливо считали, что лучший диагностический инструмент – это голова врача.

Но сегодня уровень подготовки терапевтов неуклонно снижается, во многом вследствие общепринятой образовательной политики, запрещающей сотрудникам кафедр учебных заведений заниматься лечебной работой. Это значит, что студентов обучают люди, не работающие в клинике, естественно, они не могут привить будущим врачам навыков общения с пациентом, сбора анамнеза, клинического мышления, вместо этого учащиеся привыкают пользоваться компьютером и факти-

чески подменяют реальный лечебный процесс компьютерной обработкой данных.

Налицо парадокс: с одной стороны, в распоряжении врачей появляются сложнейшие современные технологии, с другой – уровень общей медицины неуклонно падает. И постоянное упрощение подходов, несомненно, приведет к катастрофе.

Очень важно понимать, что в организме нет ничего лишнего, что нельзя просто «вырезать» болезнью даже самым совершенным лазерным скальпелем. Можно удалить часть кишечника, ликвидировав тем самым очаг болезни, но вместе с пораженным участком из организма будут удалены и определенные бактерии, возможно, полезные. Нарушится состав микрофлоры кишечника, начнутся изменения в других органах. Даже удаление аппендикса, считающееся безобидным вмешательством, отнюдь не безвредно – аппендикс задает ритм работы кишечника.

– Что бы Вы посоветовали сегодняшним молодым докторам, прежде всего – терапевтам, как преодолеть описанные Вами тенденции?

– Я бы посоветовал много и всю жизнь читать. Читать и думать. Компьютеры, программы, автоматизация – это очень важно. Но нужно еще и уметь узнавать болезнь «в лицо», определять, чем болен пациент, понимать, как ему помочь. Важно не только искать ответы, но и правильно формулировать и ставить вопросы, обозначать задачи, которые необходимо решить в процессе лечения. Этому нас учили врачи «старой» школы, и я стараюсь передавать эту традицию дальше, уже своим студентам.

Без личной ответственности лечащего врача за состояние пациента в целом невозможно понимание полиморбидности как явления. В отсутствие общетерапевтического подхода ни о каком

Отечественная медицина, с моей точки зрения, сейчас переживает опасный этап своего развития, когда разрушаются традиционные концепции, согласно которым ключевую роль в ведении пациента должен играть терапевт.

ведении полиморбидных больных говорить, конечно, не приходится.

Диагностика полиморбидных больных при помощи популярных сейчас компьютерных систем невозможна – у таких пациентов практически отсутствуют симптомы, но есть синдромы, причиной развития которых являются несколько заболеваний сразу. Так, одышка у пожилого пациента может быть обусловлена одновременно сердечной недостаточностью, возрастной атрофией сердечной мышцы, легочной недостаточностью и снижением уровня гемоглобина. И мы должны, с одной стороны, вылечить каждую из причин развития синдрома, а с другой – сделать так, чтобы устранение одной проблемы не привело к развитию других, чтобы лечение не повлекло за собой негативных последствий. И это задача, у которой нет готовых решений, план лечения следует каждый раз разрабатывать с нуля.

Иногда нужно брать таймаут, проверять, сверяться с книгами, с интернетом, со справочниками, искать новые подходы, но главным инструментом терапевта должна быть его собственная голова. Иногда оптимальное решение приходит быстро, иногда необходим долгий поиск. В любом случае работа с полиморбидными больными – это прежде всего готовность и возможность помочь любому пациенту, даже самому тяжелому. Альтруизм – неизменное качество хорошего врача... ☺



Метаболический синдром как проблема полиморбидности

О.М. Михеева, И.А. Комиссаренко

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

Авторы рассматривают метаболический синдром (МС) как симптомокомплекс, ассоциированный с сердечно-сосудистыми заболеваниями, нарушениями жирового и углеводного обмена, заболеваниями пищеварительной системы, подагрой, остеоартрозом и рядом других состояний. МС является основой полиморбидности в гастроэнтерологии, его наличие обуславливает необходимость дифференцированного подхода к терапии таких больных, особое внимание следует уделять безопасности лечения. В частности, в статье обосновывается целесообразность гепатопротективной терапии препаратами урсодезоксихолевой кислоты (Урсосан) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, получающих статины.

Ключевые слова: метаболический синдром, полиморбидность, артериальная гипертония, дислипидемия, неалкогольная жировая болезнь печени, урсодезоксихолевая кислота

Метаболический синдром (МС) представляет собой комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, в основе которых лежит инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Распространенность МС среди взрослого населения ряда стран достигает 24%. Более того, в последние десятилетия отмечается тенденция к неуклонному росту частоты этого симптомокомплекса, в том числе у подростков и молодежи. В возрасте старше 60 лет доля лиц с МС составляет 42–43,5%. Именно на эту возрастную группу приходится и большая доля сердечно-сосудистых осложнений МС. В многочисленных исследованиях доказано, что у больных с МС смертность от ишемической болез-

ни сердца (ИБС), инсульта, сахарного диабета намного превышает таковую у лиц без МС. Больные с МС на 40% чаще, чем в общей популяции, умирают от ИБС, в 2,5–3 раза – от артериальной гипертонии (АГ) и в 4 раза – от сахарного диабета 2-го типа.

Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2010), основным критерием МС является абдоминальное ожирение (окружность талии (ОТ) > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин).

К дополнительным критериям относятся:

- артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст.;
- холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) > 3,0 ммоль/л;

- холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин);
- уровень триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л;
- гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л;
- нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) – уровень глюкозы в плазме через 2 часа после приема 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л.

Сочетание основного и двух из дополнительных критериев указывает на наличие МС.

Этиология и патогенез нарушений, ассоциированных с МС

Резистентность периферических тканей (мышечной, жировой), клеток печени к инсулину вызывает компенсаторную реакцию – повышение секреции инсулина. Гиперинсулинемия, с одной стороны, необходима для преодоления инсулинорезистентности и поддержания нормального транспорта глюкозы в клетки, с другой – способствует возникновению и развитию метаболических, гемодинамических и органических нарушений, приводящих в конечном итоге к развитию сахарного диабета 2-го типа, ИБС и другим проявлениям атеросклероза. В условиях гиперинсулинемии и в силу ослабления чувствительности гепатоцитов снижается усвоение инсулина в печени и возрастает выделение свободных жирных кислот, преимущественно в портальную циркуляцию и печень. Свободные



жирные кислоты также подавляют тормозящее действие инсулина на глюконеогенез, способствуя увеличению продукции глюкозы печенью. Это приводит к развитию еще более выраженной гиперинсулинемии и инсулинорезистентности.

В 1947 г. J. Vague [1] описал два типа отложения жира – андройдный (мужской) и гиноидный (женский) – и обратил внимание на то, что андройдное ожирение чаще, чем гиноидное, сочетается с сахарным диабетом 2-го типа, ИБС, подагрой. Различные исследования подтвердили, что избыточное накопление абдоминальной жировой ткани, как правило, сопровождается метаболическими нарушениями и в значительной мере увеличивает риск развития АГ, сахарного диабета 2-го типа, атеросклеротических заболеваний.

Компьютерная и магнитно-резонансная томография позволили изучить топографию жировой ткани в абдоминальной области и разделить ее на висцеральную (интраабдоминальную) и подкожную. Удалось подтвердить взаимосвязь между висцеральной жировой тканью, инсулинорезистентностью и нарушениями метаболизма. Исследования показали, что значительное увеличение массы висцеральной жировой ткани (по данным компьютерной томографии соответствующее площади 130 см²), как правило, сочетается с метаболическими нарушениями [2]. Установлена четкая корреляция между степенью развития висцеральной жировой ткани и величиной ОТ. Висцеральная жировая ткань, в отличие от жировой ткани другой локализации, богаче иннервирована, имеет более широкую сеть капилляров и непосредственно сообщается с портальной системой.

Общеизвестна зависимость частоты ожирения от возраста. Она минимальна у детей и подростков. У взрослых, как у мужчин, так и у женщин, с возрастом наблюдается рост заболеваемости ожирением, достигающий пика к 45–55 годам. Считается, что в пожилом и старческом возрасте частота ожирения снижается [3], однако большинст-

во ученых склонны объяснять этот факт не обратным развитием жировых накоплений, а уменьшением мышечной массы при сохраненной жировой или более ранней гибелью полных людей от сопутствующих заболеваний [4].

Адиipoциты жировой ткани секретируют эстрогены, ангиотензиноген, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкины, лептин, резистин, адипонектин, инсулиноподобный фактор роста 1, ингибитор тканевого активатора плазминогена типа 1, фибриноген. Эти биологически активные вещества способны оказывать отрицательные сосудистые, метаболические, воспалительные и другие эффекты на сердечно-сосудистую систему, что повышает риск развития атеротромботических заболеваний.

В последние годы к числу возможных этиопатогенетических механизмов МС относят активацию эндоканнабиноидной системы. У здорового человека, живущего в состоянии равновесия, эндоканнабиноидная система обычно находится в спокойном состоянии. Она активируется «по требованию» под воздействием стресса, увеличивая толерантность к стрессу и формируя психофизиологическое состояние покоя. Одним из последствий этого состояния отдыха является стимуляция чувства голода как важнейшего источника удовольствия. Активация эндоканнабиноидной системы происходит в результате действия специфических стимуляторов – эндоканнабиноидов – на специфические рецепторы, находящиеся практически во всех отделах головного мозга, жировой ткани (адипоцитах), желудочно-кишечном тракте и на мембранах клеток иммунной системы. У человека, находящегося в состоянии хронического стресса, у курящих, а также при выраженном ожирении происходит длительная патологическая активация эндоканнабиноидной системы, что увеличивает количество потребляемой пищи и потенцирует ожирение. Инсулинорезистентность/гиперинсулинемия являются независимой причиной дисфункции эндотелия сосудов с увеличением

секреции вазоконстрикторов (эндотелина, тромбоксана) и снижением секреции вазодилаторов (оксида азота (NO) и простаглицина), что вносит свой вклад в развитие АГ.

Артериальная гипертензия

Одним из первых клинических проявлений МС зачастую становится АГ. У тучных лиц АГ встречается в 2,9 раза чаще, чем у людей с нормальной массой тела. Увеличение массы тела на 5% в течение 4 лет повышает вероятность развития АГ на 30%. У 80% мужчин и 61% женщин, включенных во Фремингемское исследование, причиной развития АГ стало увеличение массы тела.

Гиперинсулинемия блокирует трансмембранные ионообменные механизмы (Na⁺-, K⁺- и Ca²⁺-зависимой АТФазы), вызывая повышение внутриклеточного Na⁺ и Ca²⁺, снижение K⁺, что повышает чувствительность сосудистой стенки к прессорным воздействиям. Повышение реабсорбции Na⁺ в проксимальных и дистальных канальцах нефрона приводит к задержке жидкости, гиперволемии, увеличению уровня Na⁺ и Ca²⁺ в стенках сосудов. На этом фоне повышается пролиферация гладкомышечных клеток сосудистой стенки, что приводит к сужению артериол и увеличению сосудистого сопротивления. На фоне гиперинсулинемии возрастает активность симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. При активации симпатической нервной системы изменяется обмен норадреналина в ее периферических окончаниях, что ведет к выраженной тканевой гиперсимпатикотонии, увеличению сердечного выброса, вазоконстрикции резистивных артериальных сосудов, задержке натрия почками [5]. Предполагается, что выделяемые жировой тканью жирные кислоты могут способствовать усилению синтеза альдостерона [2]. Имеются указания на существование в висцеральной жировой ткани собственной локальной ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, которая



играет важную роль в жизнедеятельности адипоцитов и обладает прогипертензивными эффектами. В работе А.В. Барсукова [6] проведен анализ 1024 архивных историй болезней пациентов с АГ (средний возраст 63 года), объединенных признаком обязательного наличия гипертрофии левого желудочка. Оказалось, что 45,4% из них имели индекс массы тела > 30 кг/м², 26,9% – уровень ТГ $> 1,7$ ммоль/л, а сочетание указанных признаков наблюдалось у 13,1% больных.

В развитии АГ у тучных пациентов определенное значение имеет увеличение концентрации внутриклеточного кальция. В экспериментах также показано, что от внутриклеточной концентрации кальция зависит липолитическая активность адипоцитов [7]. Выявлено, что низкие концентрации внутриклеточного кальция стимулируют липолиз в адипоцитах. Эти данные свидетельствуют о перспективности применения комбинации ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с антагонистами кальция дигидропиридинового ряда (прежде всего с высоколипофильным амлодипином) в лечении АГ и других сердечно-сосудистых заболеваний, ассоциированных с ожирением.

Антигипертензивные препараты, применяемые у лиц с МС, должны отвечать следующим требованиям: 1) оказывать пролонгированное действие в течение суток (улучшение суточного профиля АД со снижением как дневного, так и ночного АД); 2) способствовать регрессу поражения органов-мишеней (в частности, уменьшению гипертрофии левого желудочка); 3) характеризоваться метаболически положительным или нейтральным действием.

При выборе антигипертензивного препарата необходимо учитывать его влияние на углеводный и липидный обмен. Преимуществом должны пользоваться метаболически нейтральные лекарственные средства. Препаратами первого выбора для лечения АГ у больных с МС являются ИАПФ и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА), для которых

доказана метаболическая нейтральность и органопротективное действие. БРА, активирующие рецепторы PPAR-гамма (peroxisome proliferator-activated receptor – рецептор, активируемый пролифератором пероксисом), например телмисартан, обладают дополнительными свойствами: уменьшают инсулинорезистентность, оказывают положительное влияние на углеводный, липидный обмен и функцию эндотелия. При недостаточной эффективности монотерапии для достижения целевого уровня АД к ним целесообразно присоединять антагонисты кальция или агонисты имидазолиновых рецепторов. Доказано, что эти комбинации хорошо снижают АД, благоприятно воздействуют на органы-мишени и уменьшают риск развития сахарного диабета 2-го типа. Без наличия отчетливых показаний больным с АГ и МС не следует назначать бета-адреноблокаторы, поскольку многие из препаратов этого класса отрицательно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Исключением являются небиволол и карведилол, обладающие дополнительными свойствами, а также высокоselectивный бисопролол, именно эти три препарата могут быть рекомендованы для лечения пациентов с АГ и МС в составе комбинированной терапии. Тиазидные или петлевые диуретики также могут быть назначены пациентам с АГ и МС в составе комбинированной терапии с ИАПФ или БРА. Наиболее безопасным мочегонным препаратом считается тиазидоподобный диуретик индапамид. Пациентам с АГ при наличии метаболических нарушений следует избегать комбинации бета-адреноблокатора и диуретика, так как оба препарата неблагоприятно влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмен.

Обязательным условием успешного лечения пациентов с МС являются мероприятия по изменению образа жизни, направленные на снижение массы тела. Определенный интерес представляет использование в лечении этих боль-

ных препаратов, способствующих уменьшению массы тела, и препаратов, восстанавливающих чувствительность тканей к инсулину. Группу препаратов, способных увеличивать чувствительность тканей к инсулину, представляют бигуаниды (фенформин, буформин и метформин). По причине высокого риска развития лактацидоза на фоне применения фенформина и буформина единственным используемым в настоящее время бигуанидом является метформин, на фоне применения которого происходит стабилизация или даже некоторое уменьшение массы тела у больных с ожирением.

Препаратами, тормозящими переваривание и всасывание углеводов в тонкой кишке, являются ингибиторы альфа-глюкозидаз (акарбоза). Сотрудники кафедры геронтологии и гериатрии МГМСУ принимали участие в многоцентровом российском исследовании АПРЕЛЬ [8]. Целью этого исследования было изучение эффективности двух доз акарбозы (150 и 300 мг в сутки) по сравнению с эффективностью соблюдения гипокалорийной диеты (дефицит 500–600 ккал) у больных с АГ и МС без сахарного диабета 2-го типа. В ходе исследования было показано, что лечение акарбозой в дозе 150–300 мг в сутки способствует нормализации нарушений углеводного и липидного обмена, достоверному уменьшению массы тела и снижению АД.

Дислипидемия

При абдоминально-висцеральном ожирении дислипидемия (ДЛП) характеризуется повышением уровня свободных жирных кислот, гипертриглицеридемией, снижением ХС ЛПВП, повышением ХС ЛПНП, увеличением содержания мелких плотных частиц ЛПНП, повышением уровня апо-липротеина В, увеличением соотношения ХС ЛПНП / ХС ЛПВП, выраженным постпрандиальным подъемом уровня липопротеинов, богатых ТГ.

К препаратам, нормализующим липидный обмен, относятся ингибиторы гидроксиметилглу-



тарил-кофермент-А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы) статины, ингибитор абсорбции ХС в кишечнике (эзетимиб), фибраты, никотиновая кислота (ниацин), секвестранты желчных кислот, омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Пациентам с ожирением патогенетически оправдано назначение статинов в связи с развитием у них атерогенной ДЛП. Полученные М.Г. Бубновой [9] данные при назначении аторвастатина в дозе 10 мг в течение 2 месяцев пациентам с АГ и сахарным диабетом 2-го типа говорят о выраженном снижении уровня ТГ, ХС ЛПНП. В этом исследовании обнаружено умеренное гипогликемическое действие аторвастатина у больных с гипергликемией.

Очевидно, что при наличии ожирения, осложненного развитием АГ, должна работать комбинация препаратов, направленная как на коррекцию АГ, так и на лечение ДЛП, что позволит максимально снизить сердечно-сосудистый риск у тучного пациента. Примером такой комбинации может служить препарат Кадуэт, состоящий из амлодипина и аторвастатина. В исследовании GEMINI показано, что на фоне применения этой комбинации можно достигать одновременно целевых значений АД и ХС ЛПНП у 80% пациентов умеренного и высокого риска и у 40% очень высокого риска [10].

Заболевания органов пищеварения

Органы пищеварения имеют непосредственное отношение к развитию МС и сами становятся органами-мишенями [11, 12]. Нарушение пищевого поведения, дисбаланс гормонов пищеварительного тракта, функциональное состояние печени, поджелудочной железы, нарушение микробной экологии толстой кишки – ключевые патогенетические факторы развития МС. Состояние органов пищеварения и их роль в развитии МС мало изучены в клинической практике [13]. Установлена взаимосвязь нарушений липидного и углеводного обмена, обусловленных инсулинорезистентностью, с гастроэнтеро-

логическими заболеваниями (язвенной болезнью, хроническим гастроуденитом, панкреатитом, гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью, синдромом раздраженного кишечника) [14].

В развитии заболеваний органов пищеварения и компонентов МС значительную роль отводят хроническому стрессу. Так, длительное или чрезмерное воздействие внешних и внутренних стрессовых факторов приводит к истощению и патологической трансформации как центральных, так и местных регуляторных механизмов стресс-реакции. Индуцированная хроническим стрессом дисфункция гипоталамуса, запускающего стресс-систему, в свою очередь, приводит к дисфункции вегетативной нервной системы, которая реализуется через нарушение перистальтики, тонуса и, соответственно, моторно-эвакуаторной функции пищеварительного тракта, гиперпродукции гастрина, увеличению секреции соляной кислоты обкладочными клетками [15].

За последние 10–15 лет во всех возрастных группах значительно увеличилось количество людей с избыточным весом, у 2/3 из них диагностируют стеатоз печени. В США неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) диагностируется очень часто – на него приходится почти 70% заболеваний печени (данные Национального института здоровья США, 1998 – National Institutes of Health, NIH). Впервые картина поражения печени, подобная имеющейся при алкогольном гепатите, у лиц, не употребляющих гепатотоксичных доз алкоголя, описана J. Ludwig и соавт. в 1980 г. [16]. Дальнейшая разработка данной проблемы позволила выявить тесную связь неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП) с ожирением, особенно висцеральным, и инсулинорезистентностью. Большинство пациентов с этим заболеванием имеют индекс массы тела, на 10–40% превышающий нормальный. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивает риск развития НАСГ [17]. Ожирение 2–3-й степени почти в 100% случаев сочетается

с развитием жировой дистрофии печени и в 20–47% – с НАСГ. Эволюция НАЖБП приводит к гистологическим изменениям в печени и прогрессированию сердечно-сосудистых заболеваний, которые протекают вне зависимости от патологического процесса в печени. Стеатогепатит (НАСГ) может трансформироваться в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному. У пациентов с МС выявляются от 1/3 до 3/4 случаев криптогенного цирроза, следовательно, этот фактор риска способствует прогрессированию НАЖБП в цирроз печени.

Таким образом, пациенты с МС имеют максимальный риск развития НАЖБП. Нередко при стеатозе печени, развивающемся на фоне сахарного диабета 2-го типа, наблюдаются нарушения со стороны желчевыделительной системы, реализующиеся развитием хронического холецистита, дискинезии желчного пузыря, желчнокаменной болезни (ЖКБ). Эндотоксемия у больных с дисбиозом кишечника ведет к депрессии ретикулоэндотелиальной системы, угнетению антиоксидантной защиты организма, повышению содержания модифицированных форм липопротеинов в крови. В результате синтез желчных кислот уменьшается, а метаболизм печени переключается на синтез холестерина [13]. Так создается «порочный круг»: нарушение микроэкологии кишечника, накопление эндотоксинов – нарушение энтерогепатической циркуляции желчных кислот – нарушение функции печени – нарушение обмена липидов – нарушение структуры печени (жировая инфильтрация, фиброз) – нарушение обмена липидов – поддержание (усугубление) нарушенного кишечного дисбиоза [18, 19].

По данным Л.А. Звенигородской и соавт. [12], у 136 больных с МС (44 мужчины и 92 женщины) в возрасте от 55 до 70 лет выявлены следующие патологические изменения пищеварительной системы: изменения пищевода – у 72% обследуемых, заболевания печени и билиарного тракта – у 64% (из них ЖКБ – у 19%, холестероз



желчного пузыря – у 23%, жировая дистрофия печени – у 28%, НАСГ – у 22%, лекарственный гепатит – у 14%), желудка и двенадцатиперстной кишки – у 66%, поджелудочной железы – у 18% (из них у 12% – хронический панкреатит, у 6% – острый липогенный панкреатит), толстой кишки – у 74% (дискинезии с синдромом запоров – 36%, дивертикулярная болезнь – 28%, полипоз – 10% случаев). Авторами отмечено, что МС является основной полиморбидности в гастроэнтерологии; характеризуется изменениями органов пищеварения, обусловленными преимущественно микро-

циркуляторными нарушениями; отсутствием четкой клинической симптоматики, а также наличием перхлестных синдромов. Гиперлипидемия диагностируется у 20–80% больных НАСГ.

Как упоминалось выше, больным с МС и атерогенной ДЛП патогенетически оправдано назначение статинов. Однако при назначении статинов должны учитываться переносимость препарата, а также стадия НАЖБП. Напомним, НАЖБП включает жировую дистрофию печени (стеатоз), жировую дистрофию с воспалением и повреждением гепатоцитов – НАСГ и НАСГ с фиброзом (с возможным

прогрессированием и исходом в цирроз).

Учитывая гепатотоксический эффект статинов, данная группа препаратов противопоказана больным с заболеваниями печени в активной стадии. Больным с ДЛП и стеатозом возможно назначение статинов. Для предотвращения гепатотоксического эффекта статинов больным с НАЖБП возможно проводить курсы гепатопротективной терапии эссенциальными фосфолипидами – по 2 капсулы 3 раза в день в течение 2 месяцев 2–3 раза в год, предпочтительна терапия препаратами урсодезокси-холевой кислоты (УДХК).

При повышении трансаминаз до 3 норм у больных с высоким риском развития атеросклероза и НАЖБП в стадии стеатогепатита назначается комбинированная терапия статином и УДХК до нормализации ферментов, а затем переходят на монотерапию статинами и проводят курсы гепатопротективной терапии препаратами УДХК в течение 3–6 месяцев.

Урсодезоксихолевая кислота (наиболее широко применяется препарат Урсосан) обладает гепатопротективным, противовоспалительным, антиоксидантным и антифибротическим свойствами. УДХК оказывает антихолестатический эффект, снижая концентрации токсичных для печеночной клетки желчных кислот (холевой, литохолевой, дезоксихолевой) [20]. В печени из холестерина синтезируются первичные желчные кислоты (холевая (26–39%) и хенодесоксихолевая (38–54%)), из которых в кишке под воздействием бактериальной микрофлоры в результате реакций деконъюгации и дегидроксилирования образуются вторичные желчные кислоты (десоксихолевая (16–33%) и литохолевая). УДХК – это нетоксичная третичная гидрофильная желчная кислота, которая синтезируется в печени из 7-кетолитохолевой кислоты, являющаяся продуктом бактериального окисления хенодесоксихолевой кислоты.

В норме содержание урсодезоксихолевой и литохолевой кислот в желчи человека составляет

NB

Механизмы действия урсодезоксихолевой кислоты (на примере препарата Урсосан) [20, 28, 29, 30]

- ✓ *Гепатопротективный эффект УДХК* характеризуется уменьшением цитолиза за счет включения УДХК в состав фосфолипидного слоя клеточных мембран гепатоцитов, холангиоцитов, эпителиоцитов желудочно-кишечного тракта. Препарат восстанавливает иммунологические свойства мембран гепатоцитов и холангиоцитов, повышая их устойчивость к повреждающему действию гепатотоксичных факторов (желчные кислоты, вирусы, лекарства, алкоголь). Полярная гидрофильная УДХК, конкурируя в процессе абсорбции в тонкой кишке, на мембране гепатоцита и билиарного эпителия с эндогенными липофобными токсичными желчными кислотами, замещает их. Уменьшая всасывание в подвздошной кишке токсичных для гепатоцитов и эпителия желчных протоков гидрофобных желчных кислот, УДХК стимулирует внутриклеточный транспорт и выделение желчи из гепатоцитов, индуцируя холерез, что приводит к увеличению пассажа желчи с выведением токсичных желчных кислот через кишку. Это способствует разрешению внутрипеченочного холестаза со снижением эндогенной токсемии за счет уменьшения избыточного бактериального роста в кишке.
- ✓ *Гипохолестеринемический эффект УДХК* проявляется снижением насыщенности желчи холестерином за счет уменьшения кишечной абсорбции холестерина, снижения его синтеза в печени и секреции в желчь. Препарат повышает растворимость холестерина в желчи, образуя с ним жидкие кристаллы, тем самым уменьшая литогенный индекс желчи, способствуя выделению их в кишку.
- ✓ *Иммуномодулирующий и противовоспалительный эффекты УДХК* характеризуются снижением иммунопатологических реакций за счет уменьшения образования sensibilizированных к печеночной ткани цитотоксичных Т-лимфоцитов, снижения синтеза провоспалительных цитокинов – интерлейкинов и уменьшения продукции аутоантител.
- ✓ *Антифибротический эффект УДХК* предполагает снижение цитолиза гепатоцитов.
- ✓ *Антиапоптотический эффект УДХК* проявляется предотвращением выхода цитохрома С из митохондрий в цитозоль клетки, блокируя апоптоз холангиоцитов, за счет снижения концентрации ионизированного Са в клетках.



0,5–5% от общего пула желчных кислот. 90–95% желчных кислот реабсорбируется в дистальном отделе подвздошной кишки и часть – в толстой кишке, осуществляя энтерогепатическую циркуляцию желчных кислот. УДХК всасывается посредством пассивной диффузии в проксимальном отделе тощей кишки и с помощью активного транспорта в подвздошной кишке.

Желчные кислоты состоят из гидрофобной и гидрофильной частей. Гидрофобные (липофильные) свойства обеспечивают проникновение желчных кислот в липидные слои плазматических мембран и мембран митохондрий, что вызывает изменение их функционирования и гибель гепатоцита.

Применение УДХК внутрь 250 мг 3 раза в сутки в течение 6 месяцев способствует улучшению биохимических показателей и снижению выраженности жировой дистрофии печени.

Пациенты с сердечно-сосудистыми заболеваниями обычно имеют ряд коморбидных заболеваний, по поводу которых в течение длительного периода времени получают большое количество лекарственных препаратов, что увеличивает риск развития нежелательных явлений, связанных с лекарственными взаимодействиями и гепатотоксичностью. Несмотря на указанные ограничения, у комбинированной гиполипидемической терапии с включением УДХК большое будущее, и новые исследования, несомненно, прояснят пока не решенные вопросы.

Данные многоцентровых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований по применению УДХК у больных с первичной и вторичной дислипидемиями подтвердили хорошую переносимость и безопасность комбинированной терапии.

Наличие стеатогепатита требует дифференцированного подхода к назначению гиполипидемических препаратов или поиска альтернативных методов лечения [21].

Больным с НАСГ для коррекции липидного спектра крови в качестве альтернативы (учитывая нега-

тивное влияние статинов на печень с возможностью развития лекарственного гепатита) можно назначать препараты УДХК. Статины противопоказаны лишь при некомпенсированном циррозе, при котором функция печени существенно нарушена.

Общие этиологические факторы, такие как питание, бедное клетчаткой и клетчатками оболочками, малоподвижный образ жизни, способствуют развитию запоров и сопутствуют ожирению. Кроме того, при ожирении происходит ослабление мышечного тонуса диафрагмы и передней брюшной стенки, обеспечивающих повышение внутрибрюшного давления во время акта дефекации. Торможение позывов к дефекации может наблюдаться при геморрое или трещинах прямой кишки, которые также нередко наблюдаются у пациентов с ожирением. Причиной подобных запоров является расстройство акта дефекации вследствие его болезненности, ослабления чувствительности нервных рецепторов ампулы прямой кишки. Ожирение может сочетаться с хронической ишемической болезнью органов пищеварения. Определение скорости кровотока в магистральных венах органов брюшной полости натощак и после приема пищи является высокоинформативным функциональным тестом, неинвазивность и простота выполнения которого позволяют использовать его как скрининг-метод при диагностике хронической ишемии органов пищеварения при ожирении.

Гиперурикемия и подагра

Российская медицинская школа (более всего это относится к Г.Ф. Лангу и его ученикам) одной из первых отметила наличие тесной ассоциации АГ с ожирением, нарушением углеводного обмена и подагрой. В 1967 г. А. Myers на популяции из 6000 человек показал, что существует прямая корреляция лишнего веса с частотой выявления гиперурикемии и развитием заболеваний коронарных артерий. Неоднократно показано, что среди пациентов с подагрой

частота ожирения крайне высока [22]. Так, 10% лишнего веса отмечалось у 78% больных с подагрой, а 30% – у 57%. Н.Т. Engelhardt и E.L. Wagner (1950) назвали ожирение интегральной частью триады, остальными составляющими которой являются подагра и диабет [23]. Известно, что целый ряд лекарственных препаратов проявляют метаболическую активность и, в частности, играют значительную роль в развитии гиперурикемии. Убедительно гиперурикемический эффект был показан для разных групп диуретиков, низких доз салицилатов, пиразинамида, никотиновой кислоты, этамбутола, леводопы и некоторых других. Для больных с подагрой наиболее опасными представляются именно диуретики – из-за частого их применения с целью коррекции АГ. Гиперурикемический эффект мочегонных средств (благодаря работам J.H. Laragh и B.J. Oren) известен с 1958 г. К 60-м гг. XX века уже накопилось достаточное количество публикаций, свидетельствующих об индуцировании подагры тиазидными диуретиками. Современные данные говорят о том, что к диуретикоиндуцированной подагре присоединилась аспирининдуцированная подагра. Важнейшее значение приобретает метаболическая безопасность препаратов, применяемых для лечения АГ, ИБС, хронической сердечной недостаточности (ХСН) у больных подагрой. Под этим понятием желательно понимать влияние не только на липидный и углеводный обмен, но и на мочевую кислоту. Препараты, обладающие метаболической нейтральностью и не вызывающие липидных нарушений и инсулинорезистентности, могут заведомо считаться не вызывающими гиперурикемию. Это более всего относится к ИАПФ, БРА, антагонистам кальция и агонистам имидазолиновых рецепторов. Наибольшие трудности в плане выбора терапевтической тактики вызывает ХСН у больных подагрой. С одной стороны, не многие больные с ХСН могут держать натриевый баланс без диуретиков, что закономерно приво-



дит к обострению и хронизации подагрического артрита, с другой стороны, применение нестероидных противовоспалительных препаратов в этом случае быстро вызывает отрицательные гемодинамические эффекты.

Остеоартроз

Лишний вес и ожирение увеличивают риск развития остеоартроза суставов, несущих повышенную нагрузку, чаще коленных, поскольку коленные суставы в период активности человека испытывают большую нагрузку, чем тазобедренные. Чаще остеоартрозы возникают у женщин, даже если они имеют незначительный избыток массы тела. Исследования среди пар близнецов показали, что если один из близнецов страдает клинически выраженным или асимптомным остеоартрозом нижних конечностей, то его вес, как правило, на 3–5 кг выше, чем у другого близнеца. Данные исследований показали, что ожирение также участвует в патогенезе (развитии) остеоартроза.

Менопаузальный метаболический синдром

При изучении возникающих после менопаузы изменений функции сердца и сосудов, системы гемостаза, а также метаболизма липидов и углеводов установлено, что все указанные изменения взаимосвязаны, и многие из них являются факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, что позволило исследователям выделить менопаузальный метаболический синдром (ММС). Основным проявлением ММС является увеличение массы тела после менопаузы с формировани-

ем абдоминально-висцерального ожирения. По результатам ряда исследований, быстрая прибавка массы тела после менопаузы происходит примерно у 60% женщин [24, 25]. По данным исследования здоровья женщин (Women's Health Study), в первые три года после менопаузы масса тела в среднем увеличивается на 2,3 кг, а через 8 лет – на 5,5 кг.

Установлено, что прибавка массы тела происходит за счет увеличения количества жира, его перераспределения в область передней брюшной стенки и уменьшения массы мышечной ткани. Увеличение массы тела с формированием абдоминального ожирения при ММС объясняют изменением баланса энергии, регуляции жировых клеток, повышенной глюкокортикоидной стимуляцией, влиянием факторов роста, относительной гиперандрогенией и др. Практически все метаболические нарушения, возникающие после менопаузы, взаимосвязаны и еще в большей степени усиливают неблагоприятное влияние дефицита половых гормонов на сердечно-сосудистую систему. Особенно это касается инсулинорезистентности, которая считается ключевым признаком ММС и практически всегда сочетается с абдоминальным ожирением. Главный клинический симптом ММС – прибавка массы тела после менопаузы с формированием абдоминального ожирения. При этом в репродуктивном периоде у женщины масса тела нормальная. Нередко у пациенток с ММС выявляется различная патология: обструктивное апноэ (храп во сне), жировой гепатоз, остеоартроз, ЖКБ. Ведущими лабораторными признака-

ми ММС являются ДЛП, гиперинсулинемия и НТГ. У 30–40% женщин с ММС отмечается характерный признак инсулинорезистентности – шероховатые участки кожи различных оттенков коричневого цвета на локтях, под молочными железами и в паховых областях – так называемый *acanthosis nigricans* [26]. Ключевыми фрагментами лечения пациенток с ММС для достижения снижения риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и сахарного диабета 2-го типа являются модификация образа жизни и жесткий контроль АД. Модификация образа жизни включает в себя диетические мероприятия для достижения 5–10%-ного снижения массы тела в течение первого года и увеличение физических нагрузок. Одновременно с этим должна проводиться комплексная антигипертензивная терапия, учитывающая особенности патогенеза АГ при ММС [27].

Заключение

На сегодняшний день МС – это полиморбидное состояние, однозначного понимания этиологии и патогенеза которого пока не существует. Учитывая, что у больных с МС чрезвычайно высока частота сопутствующих нарушений со стороны различных органов и систем, а смертность от ишемической болезни сердца (ИБС), инсульта, сахарного диабета намного превышает таковую у лиц без МС, необходим дифференцированный подход к лечению таких пациентов и предотвращению развития у них тяжелых хронических заболеваний, таких как ИБС, атеросклероз, сахарный диабет 2-го типа, НАСГ, подагра, остеоартроз и др. ☺

Литература

1. *Vague J.* Sexual differentiation, a factor affecting the forms of obesity // *Presse Méd.* 1947. Vol. 30. P. 339–340.
2. *Mancia G., De Backer G., Dominiczak A. et al.* 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *J. Hypertens.* 2007. Vol. 25. № 6. P. 1105–1187.
3. *Seidell J.C., Flegal K.M.* Assessing obesity: classification and epidemiology // *Br. Med. Bull.* 1997. Vol. 53. P. 238–252.
4. *Handbook of obesity / Ed. by G.A. Bray, C. Bouchard, W.P.T. James.* New York: Marcel Dekker, 1998.
5. *Davy K.P., Hall J.E.* Obesity and hypertension: two epidemics or one? // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2004. Vol. 286. № 5. P. R803–R813.
6. *Барсуков А.В.* Кардиометаболический синдром: насколько важна в реальной клинической практике активация PPAR γ -рецепторов? // *Артериальная гипертензия.* 2008. Т. 14. № 2. С. 116–124.

УРСОСАН

урсодезоксихолевая кислота

Звезда гепатологии

УРСОСАН – это:

- Оптимальный препарат для патогенетической терапии широкого спектра заболеваний печени и желчевыводящих путей с воздействием на максимальное число звеньев патогенеза. Входит по МНН в 11 стандартов терапии заболеваний печени и ЖКТ
- Единственный препарат УДХК в России, представленный европейской компанией-производителем, аттестованной по GMP
- Единственный препарат УДХК в России, имеющий в показаниях неалкогольную жировую болезнь печени (НАЖБ)
- Препарат с многолетним опытом применения, имеющий большую доказательную базу зарубежных и отечественных исследований
- Наиболее часто назначаемый гастроэнтерологами гепатопротектор*

* данные исследовательской компании КОМКОН ФАРМА 2011-2012



ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ

ПРО.МЕД.ЦС Прага а.о., представительство в Москве. Тел./Факс: (495) 66561 03 www.ursosan.ru

PRO.MED.CS
Praha a.s.



7. Tebar F, Soley M., Ramírez I. The antilipolytic effects of insulin and epidermal growth factor in rat adipocytes are mediated by different mechanisms // *Endocrinology*. 1996. Vol. 137. № 10. P. 4181–4188.
8. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Лечение метаболического синдрома: фокус на акарбозу // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2008. № 2. С. 60–64.
9. Бубнова М.Г. Сердечно-сосудистые заболевания при ожирении. Возможности ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и их комбинаций с другими препаратами // *Болезни сердца и сосудов*. 2008. № 2. С. 41–48.
10. Blank R., LaSalle J., Reeves R. et al. Single-pill therapy in the treatment of concomitant hypertension and dyslipidemia (the amlodipine/atorvastatin gemini study) // *J. Clin. Hypertens. (Greenwich)*. 2005. Vol. 7. № 5. P. 264–273.
11. Егорова Е.Г., Звенигородская Л.А., Лазебник Л.Б. Метаболический синдром с позиции гастроэнтеролога // *РМЖ*. 2005. Т. 13. № 26. С. 1706–1712.
12. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2007. № 1. С. 5–7.
13. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические связи и направления коррекции // *Кардиология*. 2001. № 3. С. 4–9.
14. Гриневич В.Б., Мехтиев С.Н., Ратников В.А. и др. Язвенная болезнь и метаболический синдром (механизмы формирования, клинико-инструментальные проявления и подходы к терапии). СПб., 2006. 31 с.
15. Ткаченко Е.И., Успенский Ю.П., Белоусова Л.Н., Петренко В.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и метаболический синдром: единство патогенетических механизмов и подходов к лечению // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2008. № 2. С. 92–96.
16. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55. № 7. P. 434–438.
17. Буеверов А.О., Маевская М.В., Широкова Е.Н. Неалкогольный стеатогепатит. М.: ММА им. И.М. Сеченова, 2005. 16 с.
18. Петухов В.А. Липидный дистресс-синдром (методические рекомендации) / под ред. акад. В.С. Савельева. М.: МАКС Пресс, 2006. 268 с.
19. Петухов В.А. Нарушение функций печени и дисбиоз при липидном дистресс-синдроме Савельева и их коррекция пробиотиком Хилак-форте // *РМЖ*. 2002. Т. 10. № 4. С. 77–89.
20. Буеверов А.О. Возможности клинического применения урсодезоксихолевой кислоты // *Consilium medicum*. 2005. Т. 7. № 6. С. 460–463.
21. Лазебник Л.Б., Звенигородская Л.А., Морозов И.А., Шенелева С.Д. Клинико-морфологические изменения печени при атерогенной дислипидемии при лечении статинами // *Терапевтический архив*. 2003. Т. 75. № 8. С. 51–54.
22. Барскова В.Г., Насонова В.А. Подагра и синдром инсулинорезистентности // *РМЖ*. 2003. № 23. С. 1299–1301.
23. Engelhardt H.T., Wagner E.L. Gout, diabetes mellitus and obesity, a poorly appreciated syndrome // *South Med. J.* 1950. Vol. 43. № 1. P. 51–53.
24. Milewicz A., Bidzińska B., Sidorowicz A. Perimenopausal obesity // *Gynecol. Endocrinol.* 1996. Vol. 10. № 4. P. 285–291.
25. Spencer C.P., Godsland I.F., Stevenson J.C. Is there a menopausal metabolic syndrome? // *Gynecol. Endocrinol.* 1997. Vol. 11. № 5. P. 341–355.
26. Сметник В.П., Шестакова И.Г. Современные представления о менопаузальном метаболическом синдроме // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 9. С. 543–546.
27. Кисляк О.А., Царева О.Н., Стародубова А.В. Менопаузальный метаболический синдром: опыт лечения блокатором рецепторов ангиотензина телмисартаном // *Справочник поликлинического врача*. 2007. № 2. С. 38–43.
28. Голованова Е.В., Ильченко Л.Ю. Урсодезоксихолевая кислота в лечении больных первичным билиарным циррозом // *Гепатология*. 2004. № 4. С. 20–24.
29. Лазебник Л.Б., Ильченко Л.Ю., Голованова Е.В. Урсодезоксихолевая кислота. К 100-летию обнаружения // *Consilium medicum*. 2002. Т. 4. Прилож. № 2. С. 10–14.
30. Надинская М.Ю. Исследование применения урсодезоксихолевой кислоты в гепатологии с позиции медицины, основанной на научных доказательствах // *Consilium medicum*. 2003. Т. 5. № 6. С. 318–322.

Metabolic syndrome as part of polymorbidity problem

O.M. Mikheyeva, I.A. Komissarenko

Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, komisarenko@mail.ru

Metabolic syndrome is closely related to cardiovascular diseases, impaired lipid and carbohydrate metabolism, gastrointestinal disorders, gout, osteoarthritis, etc. Metabolic syndrome is a background for gastroenterological polymorbidity. In metabolic syndrome, specific treatment approach is needed with particular attention to treatment safety. Administration of hepatoprotective ursodeoxycholic acid preparations (e.g. Ursosan) is substantiated in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease who receive statins.

Key words: metabolic syndrome, polymorbidity, arterial hypertension, dyslipidemia, non-alcoholic fatty liver disease, ursodeoxycholic acid



ФГБУ «НИИ общей реаниматологии
им. В.А. Неговского» РАМН
107031, Москва, ул. Петровка, д. 25, стр. 2

15 ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ЖИЗНЕОБЕСПЕЧЕНИЕ ПРИ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ»

18-19 ноября 2013 года

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас принять участие в конференции, посвященной наиболее актуальным проблемам анестезиологии и реаниматологии.

На конференции поделятся своим опытом ведущие профессионалы с мировым именем, руководители и профессорско-преподавательский состав профильных институтов и лечебно-профилактических учреждений из всех субъектов Российской Федерации, ближнего и дальнего зарубежья.

В рамках конференции пройдет «Профессиональная выставка новых достижений в области медицины». В качестве экспонентов выступят известнейшие мировые производители медицинского оборудования и фармацевтических препаратов.

До встречи на 15-й Всероссийской конференции
«Жизнеобеспечение при критических состояниях»!

Конгресс-центр гостиницы «Вега»
г. Москва, Измайловское шоссе, д. 71, корп. 3В, ст. метро «Партизанская»



Контакты для ваших вопросов и предложений
Профессиональный организатор конференций: ООО «СТО Ивентс»
Менеджер проекта: Папета Артем
e-mail: arapeta@ctogroup.ru, тел. (офис): +7 (495) 960-21-90 (доб. 172)

www.spasti-zhizn.ru



Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

Оценка эффективности и переносимости ивабрадина (Кораксана) у больных ишемической болезнью сердца с метаболическим синдромом

И.А. Комиссаренко, Н.Г. Самсонова

Адрес для переписки: Ирина Арсеньевна Комиссаренко, komisarenko@mail.ru

Контроль частоты сердечных сокращений (ЧСС) – важный терапевтический принцип, который должен соблюдаться у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). В практической деятельности врача нередки случаи, когда существуют противопоказания к назначению бета-адреноблокаторов для снижения ЧСС у таких больных. В частности, назначение бета-адреноблокаторов не рекомендовано пациентам с метаболическим синдромом (МС), так как многие из препаратов этого класса отрицательно влияют на чувствительность к инсулину, углеводный и липидный обмен. Альтернативой может служить препарат ивабрадин (Кораксан) – If-ингибитор ионных потоков избирательного действия, характеризующийся отрицательным хронотропным действием и не оказывающий отрицательного инотропного действия, а также, в отличие от бета-адреноблокаторов, не влияющий на атриовентрикулярную проводимость, артериальное давление. Авторы изучили эффективность и безопасность применения Кораксана у 30 пациентов с ИБС (стенокардией напряжения I–III ФК) с МС с неалкогольным стеатогепатитом (НАСГ) или без НАСГ. Результаты исследования подтвердили эффективность Кораксана у пациентов с ИБС, что выразилось в уменьшении ЧСС, количества приступов стенокардии, повышении эластичности сосудов, отмечена положительная тенденция к улучшению эндотелиальной функции. Терапия Кораксаном хорошо переносилась, отрицательного влияния на функцию печени у больных с ИБС, МС и сопутствующим НАСГ не наблюдалось.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, частота сердечных сокращений, метаболический синдром, неалкогольный стеатогепатит, ивабрадин

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) широко распространена во всем мире и занимает одно из ведущих мест в структуре инвалидности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). За последние 20 лет опубликованы результаты двух десятков крупных эпидемиологических исследований, в которых показано, что повышенная частота сердечных сокращений (ЧСС) представляет собой независимый фактор риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смерти [1–4]. Взаимовлияние ЧСС и ИБС было установлено еще во Фремингемском исследовании (1987) при 20-летнем наблюдении 9070 пациентов [4]. В 15-летнем наблюдательном исследовании CASS (Coronary Artery Surgery Study – Исследование хирургического лечения ишемической болезни сердца), в котором участвовали 25 000 пациентов, был проведен анализ долгосрочной прогностической значимости ЧСС в покое в отношении течения предполагаемой или документированной ИБС. И в этом исследовании подтвердилось наличие сильной прямой корреляции между ЧСС и ИБС. Такая же тен-



денция отмечена в 10-летнем исследовании The Chicago People Gas Company Study (Исследование газовой компании Чикаго). А в исследовании NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey – Национальное исследование здоровья и питания) среди 1000 обследованных в течение одного года лиц документирована прямая положительная связь ЧСС с клиническими проявлениями ИБС, резко возрастающая при ЧСС > 84 сокращений в одну минуту [3–6].

В ряде публикаций показана высокодостоверная, прямая корреляция между ЧСС и частотой развития инфаркта миокарда в течение 5–10 лет наблюдения. В 2005 г. были опубликованы данные исследования The Cooper Clinic Mortality Risk Index (Показатель риска смерти клиники Купера), в котором, на основании разработанной системы балльной шкалы оценки вероятности смерти от всех причин среди 21 766 мужчин в возрасте 29–69 лет без клинически очевидных серьезных заболеваний, было показано полуторакартное (1,46) увеличение риска смерти при ЧСС ≥ 80 ударов в минуту, а оптимальной с точки зрения прогноза являлась ЧСС ≤ 59 ударов в минуту [6]. Частота сердечных сокращений – физиологический параметр, наиболее часто исследуемый врачом в его ежедневной практике при оценке функционального состояния пациента. Стойкое увеличение ЧСС может свидетельствовать о наличии ССЗ [7].

В связи с этим в 2007 г. в новые Европейские рекомендации по профилактике ССЗ в клинической практике повышенная ЧСС включена как фактор риска наряду с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, атерогенной дислипидемией, курением [8, 9].

А. Boraso (2001) изучал роль ритма сердечной деятельности в функционировании сердца как насоса на основании данных о детерминирующем влиянии ЧСС (через активацию симпатической нервной системы) и предположил на-

личие взаимосвязи ЧСС и ожидаемой продолжительности жизни человека [10].

Влияние метаболического синдрома (МС) на современное общество трудно переоценить, поскольку сегодня этот симптомокомплекс встречается почти у каждого четвертого взрослого человека, а в последнее время наблюдается тенденция роста частоты МС, в том числе среди подростков и молодежи. Масштабы проблемы настолько велики, что МС признан не только медицинской, но и социальной проблемой [11, 12].

В многочисленных исследованиях доказано, что смертность от ИБС, инсульта, сахарного диабета намного превышает таковую лиц без МС: среди больных с МС смертность от ИБС на 40%, артериальной гипертензии в 2,5–3 раза, а от сахарного диабета 2-го типа в 4 раза выше, чем в общей популяции.

По оценкам независимых экспертов, распространенность МС среди взрослого населения Российской Федерации составляет до 30%.

У больных с МС заболевания билиарного тракта встречаются в 41,9% случаев, нарушения со стороны «второго сердца» – печени – в 64% [13]. При МС именно печень становится одним из главных органов-мишеней. Пациенты с МС имеют максимальный риск развития жировой болезни печени и, как следствие, неалкогольного стеатогепатита (НАСГ), который выявляется у таких пациентов в 37,5% случаев.

Большинство пациентов с МС имеют индекс массы тела, на 10–40% превышающий нормальный. У каждого четвертого больного с МС имеются признаки инсулинорезистентности в отсутствие морбидного ожирения. Высокая степень ожирения и инсулинорезистентности увеличивает риск развития НАСГ. Ожирение 2–3-й степени почти в 100% случаев сочетается с развитием жировой дистрофии печени и в 20–47% – с НАСГ. По мнению большинства исследователей,

НАСГ является печеночной составляющей МС.

Патогенез НАСГ не вполне ясен. Существующая модель патогенеза НАСГ – так называемая теория двух толчков – объединяет известные факторы риска стеатогепатита. При увеличении массы тела нарастает поступление в печень свободных жирных кислот (СЖК) и развивается стеатоз печени (теория «первичного толчка»). Во время этого процесса происходят реакции окисления СЖК и образуются продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) и реактивные формы кислорода (теория «второго толчка»). Именно окислительный стресс несет ответственность за появление стеатогепатита и имеет наиболее важное клиническое и прогностическое значение. Непосредственными факторами, вызывающими воспаление, считаются нарушенные функции внутриклеточных структур (митохондрий), а факторами, вызывающими гибель гепатоцитов и развитие фиброза, – ПОЛ, секреция цитокинов [14, 15]. Одной из возможных причин, способствующих развитию воспалительного компонента при НАСГ, является эндотоксемия, связанная с дисбиозом кишечника. Считается, что возникновение эндотоксемии при стеатогепатите характеризуется повышенной выработкой провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли альфа, интерлейкинов 6 и 8) и повышенной экспрессией рецепторов к провоспалительным цитокинам [16].

Примерно у 90% пациентов с НАСГ отмечается одна из наиболее характерных особенностей МС, а у 1/3 больных присутствуют все признаки МС [17]. Таким образом, исследователями и клиницистами во всем мире все больше осознается связь между НАСГ и МС.

В некоторых исследованиях показано, что наряду с традиционными факторами сердечно-сосудистого риска у взрослых и детей с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП) отмечает-



ся накопление факторов риска, которые рассматриваются в качестве суррогатных [18]. Среди таких суррогатных маркеров сердечно-сосудистого риска можно отметить такой показатель, как скорость распространения пульсовой волны, которая хорошо коррелирует с растяжимостью и жесткостью артерий и является простым неинвазивным индексом для оценки атеросклероза. Артериальная жесткость представляет собой один из основных гемодинамических факторов, определяющих пульсовое давление даже на ранней стадии заболевания, и уже показано, что ее изменения являются независимым предиктором «твердых» конечных точек у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

Отметим: несколько продольных исследований показали, что ССЗ являются одной из наиболее важных причин заболеваемости и смертности у больных с НАСГ [19]. В ходе популяционного исследования, в которое было включено 980 больных с НАЖБП и 6594 человека без НАЖБП (средний срок наблюдения – 8,7 года), установлено, что у пациентов с НАЖБП отмечается существенно более высокая общая и сердечно-сосудистая смертность, особенно в возрасте 45–54 лет, по сравнению с лицами из группы контроля [20]. Анализ данных исследования NHANES III показал, что ССЗ становились ведущей причиной смерти пациентов с НАЖБП [21, 22].

Препаратами первого ряда у больных ИБС являются бета-адреноблокаторы. Однако известно, что при МС назначение препаратов этого класса нежелательно в связи с возможным негативным влиянием на липидный и углеводный обмен. Альтернативой бета-адреноблокаторам является препарат ивабрадин (препарат Кораксан) – первый представитель нового терапевтического класса, If-ингибитор селективного и специфического действия. Действие препарата направлено исключительно на снижение частоты ЧСС и не влияет на сократимость

миокарда, атриовентрикулярную проводимость, артериальное давление.

В клинической практике антиангинальная и антиишемическая эффективность ивабрадина была продемонстрирована в различных крупномасштабных исследованиях. Оценивались данные о частоте приступов стенокардии, количестве потребляемого нитроглицерина короткого действия и ЧСС (в 5 рандомизированных исследованиях больные со стабильной стенокардией получали 5, 7,5 или 10 мг ивабрадина в течение 3 или 4 месяцев). Подгруппы были определены в зависимости от возраста, пола, характеристики заболевания и сопутствующих заболеваний (тяжесть стенокардии, наличие перенесенного инфаркта миокарда, цереброваскулярных заболеваний, сахарного диабета, бронхиальной астмы / хронической обструктивной болезни легких, заболеваний периферических сосудов). Ивабрадин уменьшал частоту приступов стенокардии на 59,4% и количество принятого нитроглицерина на 53,7%. Препарат хорошо переносился во всех подгруппах. Антиангинальная эффективность ивабрадина была одинакова независимо от тяжести стенокардии и наличия сопутствующих заболеваний [23].

Для оценки особенностей лечения больных стабильной стенокардией в российской клинической практике и эффективности и безопасности нового брадикардического препарата ивабрадина под эгидой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК) была организована национальная программа АЛЬТЕРНАТИВА (исследование Антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией). Программа АЛЬТЕРНАТИВА включала 2 этапа – эпидемиологический и клинический. В рамках первого этапа программы – эпидемиологического – изучалась современная терапия стабильной стенокардии в амбулаторных ус-

ловиях и был проведен мониторинг ЧСС у этого контингента больных ИБС. Основные задачи эпидемиологического этапа программы включали характеристику популяции больных стабильной стенокардией с определением ЧСС; изучение современных методов терапии; оценку влияния стенокардии на повседневную активность больных (качество жизни). Вторая (клиническая) часть программы предполагала проведение исследования антиангинальной эффективности и переносимости Кораксана (ивабрадина) и оценку качества жизни больных стабильной стенокардией. По результатам исследования было сделано заключение о том, что Кораксан обеспечивает быстрое и достоверное снижение ЧСС, более выраженное при более высоком исходном уровне ЧСС: у пациентов с исходной ЧСС > 80 уд/мин – на 25 уд/мин, у пациентов с ЧСС < 80 уд/мин – на 14 уд/мин. Снижение ЧСС сопровождается значительным уменьшением количества приступов стенокардии и принимаемых таблеток нитроглицерина. Кораксан позволяет существенно повысить качество жизни пациентов с ИБС по всем шкалам Сиэтлского опросника качества жизни больных стенокардией (Seattle Angina Questionnaire – SAQ). В ходе исследования была также показана хорошая переносимость лечения [24].

Применение Кораксана в дозе 5 мг 2 раза в сутки через 3–4 недели сопровождалось улучшением всех показателей нагрузочных проб: увеличением толерантности к уровню физической нагрузки на 10%, увеличением длительности выполнения физической нагрузки на 1 минуту. В специальных исследованиях с участием более 100 пациентов с дисфункцией левого желудочка (фракция выброса левого желудочка составляла 30–45%) установлено отсутствие влияния Кораксана на сократительную функцию левого желудочка. В исследованиях лекарственных взаимодействий было показано отсутствие ка-



ких-либо клинически значимых взаимодействий между ивабрадином (Кораксан) и следующими препаратами: дигоксин, симва-статин, атенолол, амлодипин, лацидипин, варфарин, ингибиторы протонной помпы (омепразол, лансопризол), так как Кораксан не влиял на метаболизм и плазменные концентрации цитохрома P450 3A4, участвующего в метаболизме указанных препаратов. Напомним, что изофермент цитохрома P450 – CYP3A4 участвует в биотрансформации более 45% всех известных и применяемых лекарственных средств, катализируя первую фазу биотрансформации. В большинстве случаев под действием CYP3A4 лекарственные средства превращаются в неактивные гидрофильные метаболиты, которые легко «отфильтровываются» в почках и выводятся с мочой [7].

Целью нашего исследования было определение эффективности и переносимости ивабрадина (препарат Кораксан) у больных ИБС и МС, страдающих НАСГ и без НАСГ.

Материалы и методы

В исследование было включено 30 больных в возрасте от 60 до 82 лет с МС и ИБС. Из 30 больных, принявших участие в исследовании, было 12 мужчин и 18 женщин, средний возраст составил $74,7 \pm 9,8$ года.

Критерии включения: мужчины и женщины старше 60 лет (амбулаторные и стационарные больные), наличие ИБС (стенокардия напряжения I–III функционального класса (ФК)) и МС.

Критерии исключения: инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения (менее 3 месяцев назад), брадикардия, атриовентрикулярная блокада, выраженная печеночная и почечная недостаточность.

Наличие МС определялось на основании критериев, установленных в рекомендациях ВНОК 2010 г. Основной критерий МС – абдоминальное ожирение (окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин). Дополнительными критериями

служат артериальное давление (АД) $\geq 140/90$ мм рт. ст., уровень холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) > 3,0 ммоль/л, ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) < 1,0 ммоль/л для мужчин или < 1,2 ммоль/л для женщин, уровень триглицеридов (ТГ) > 1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, нарушенная толерантность к глюкозе (глюкоза плазмы через 2 часа после приема 75 г глюкозы $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л). Сочетание основного и 2 дополнительных критериев указывает на наличие МС.

Больные были разделены на группы. В первую группу вошли 15 больных с ИБС (стенокардией напряжения I–III ФК) и МС и нормальной функцией печени, во вторую группу – 15 больных с ИБС (стенокардией напряжения I–III ФК) и МС и нарушенной функцией печени – НАСГ (диагноз подтверждался данными ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и биохимического анализа крови). Характеристика больных с учетом сопутствующих заболеваний дана в табл. 1.

Всем больным до начала и через 3 месяца после лечения проводилось обследование (изучались жалобы, собирался анамнез, проводилось физикальное обследование, электрокардиография (ЭКГ), УЗИ органов брюшной полости), применялись клинико-лабораторные методы исследования: клинический и биохимический анализы крови (включая липидный спектр), определение жесткости сосудов с помощью прибора «АНГИОСКАН-01» (Комплекса диагностического для анализа состояния сосудистой системы). В основе работы прибора лежит регистрация пульсовой волны объема кровотока с помощью инфракрасного первичного преобразователя. Комплекс позволяет проводить контурный анализ пульсовой волны объема с расчетом индексов жесткости, отражения и окклюзионный тест для определения функции эндотелия.

Оценка функции эндотелия проводилась с помощью окклюзионного теста. Окклюзия выполнялась путем пережатия плечевой артерии с помощью манжеты стандартного тонометра. До окклюзии регистрируется минутная запись сигнала. Все это время происходит регистрация сигнала. Давление в манжете должно быть на 50 мм рт. ст. выше систолического давления. При этом на той руке, где проводится окклюзия, полностью исчезают пульсовые волны объема (регистрируется прямая линия). По истечении 5 минут давление быстро стравливают и после этого регистрируют сигнал не менее двух минут. Увеличение амплитуды сигнала после окклюзии свидетельствует о сохраненной способности эндотелиальных клеток синтезировать оксид азота. При действии последнего на гладкие мышцы артериальной стенки, расположенные дистальнее места окклюзии, размах пульсаций значительно вырастет. Для представления результатов окклюзионного теста оценки функции эндотелия рассчитывается процент прироста амплитуды сигнала после окклюзии. При этом исходную амплитуду принимают за 100%, а процент прироста рассчитывают. Если амплитуда после окклюзии воз-

Таблица 1. Характеристика больных с учетом сопутствующих заболеваний (количество больных, абс.)

Признак	I группа (n = 15)	II группа (n = 15)
Средний возраст, лет	76,8 ± 6,7	71,3 ± 8,2
Пол (м/ж)	5/10	7/8
Стенокардия I ФК	4	7
Стенокардия II ФК	9	7
Стенокардия III ФК	2	1
Постинфарктный кардиосклероз	4	3
Артериальная гипертензия	5	2
ХОБЛ	5	4
Сахарный диабет	6	5
НТГ	4	3
Дислипидемия	10	12

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, НТГ – нарушенная толерантность к глюкозе.



Таблица 2. Эффективность ивабрадина

Параметр	I группа (n = 15)			II группа (n = 15)		
	До лечения	После лечения	Δ, %	До лечения	После лечения	Δ, %
Количество приступов стенокардии (за сутки)	3,1 ± 1,1	1,9 ± 0,5	38,7*	3,6 ± 1,9	2,4 ± 0,7	33,3*
Количество таблеток нитроглицерина (за сутки)	2,9 ± 0,7	0,7 ± 0,1	75,8**	3,1 ± 1,1	0,9 ± 0,3	70,9**
ЧСС	80,3 ± 2,9	59,3 ± 2,7	26,2*	82,1 ± 3,5	64,5 ± 2,8	22,4*

* p < 0,05, ** p < 0,01.

Таблица 3. Динамика состояния сосудистой стенки (индекса жесткости и индекса отражения) на фоне лечения ивабрадином

Группа обследованных больных	Индекс жесткости (SI)		Индекс отражения (RI)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
I группа (n = 15)	10,65 ± 1,7	8,0 ± 1,1	0,66 ± 1,1	0,58 ± 0,1
II группа (n = 15)	11,3 ± 2,1	8,9 ± 1,8	0,75 ± 1,0	0,6 ± 1,1

Таблица 4. Динамика показателей печеночных ферментов у больных II группы на фоне лечения ивабрадином

Показатели	До лечения	После лечения
АСТ	46 ± 3,6	31 ± 2,8*
АЛТ	51 ± 4,2	35 ± 3,9*
ГГТП	59 ± 4,0	38 ± 4,7*

* p < 0,05.

АСТ – аспаратаминотрансфераза, АЛТ – аланинаминотрансфераза, ГГТП – гамма-глутамилтрансфераза.

растает более чем на 30%, это свидетельствует о сохраненной функции эндотелия.

Начальная доза ивабрадина (Кораксана) составила 2,5 мг 2 раза в сутки. Коррекция дозы производилась при необходимости каждые 2 недели. В конце исследования 10 мг в сутки получали 9 больных, 15 мг – 21 больной.

Все больные вели дневники, в которых отмечали количество приступов стенокардии, количество принятых таблеток нитроглицерина, ЧСС.

Результаты исследования

Ивабрадин (Кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в день был эффективен

у 30% больных, при увеличении дозы до 7,5 мг 2 раза в день – у 70% больных. На основании осмотра и дневников больных отмечен клинический положительный эффект ивабрадина: ЧСС уменьшилась в первой группе с 80,3 ± 2,9 до 59,3 ± 2,7 уд/мин и во второй группе – с 82,1 ± 3,5 до 64,5 ± 2,8 уд/мин (табл. 2).

За сутки в первой группе количество приступов стенокардии уменьшилось на 38,7%, количество принятых таблеток нитроглицерина – на 75,8%, во второй группе – на 33,3% и 70,9% соответственно.

Для определения состояния сосудистой стенки и функции эндотелия больным проводилось исследование с помощью ангиоскана. Как видно из табл. 3, на фоне лечения уменьшался индекс жесткости и индекс отражения, что говорит о повышении эластичности сосудов.

При проведении окклюзионной пробы у всех обследованных больных была выявлена нарушенная функция эндотелия (прирост амплитуды составил

менее 30%, а именно: в первой группе – 18%, во второй – 11%). На фоне лечения выявлена тенденция к улучшению эндотелиальной функции.

У больных второй группы, страдающих, наряду с ИБС, неалкогольной жировой болезнью печени (НАСГ), мы оценивали состояние функции печени. На фоне терапии Кораксаном не было выявлено ухудшения функции печени. Только у 3 больных мы наблюдали статистически недостоверное повышение уровня аспаратаминотрансферазы. В табл. 4 приведены показатели ферментов печени на фоне лечения Кораксаном. Больные второй группы с МС и НАСГ получали в качестве основного лечения Эссливер Форте по 2 капс. 3 раза в день в течение 3 месяцев. Из табл. 4 видно, что ивабрадин не оказывает негативного влияния на функцию печени.

Заключение

На основании проведенного исследования по изучению эффективности и переносимости ивабрадина (препарат Кораксан) у больных ИБС с МС можно сделать следующие выводы:

- ✓ ивабрадин (Кораксан) эффективен в лечении ИБС у больных с МС (когда нежелательно применение бета-адреноблокаторов из-за возможного негативного влияния на углеводный и липидный обмен), в том числе и у больных с НАСГ, который часто сопутствует МС;
- ✓ ивабрадин (Кораксан) в дозе 5 мг 2 раза в день был эффективен у 30% больных, при увеличении дозы до 7,5 мг 2 раза в день – у 70% больных;
- ✓ терапия ивабрадином (Кораксаном) хорошо переносилась и не оказывала негативного влияния на функцию печени. ☺

Литература

1. Маколкин В.И., Зябрев Ф.Н. Значение частоты сердечных сокращений в практике врача // РМЖ. 2008. № 4. С. 1–28.
2. Шальнова С.В., Деев А.Д., Оганов Р.Г. и др. Частота пульса и смертность от сердечно-сосудистых заболеваний у российских мужчин и женщин. Результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. 2005. № 10. С. 45–50.
3. Gillum R.F., Makuc D.M., Feldman J.J. Pulse rate, coronary heart disease, and death: the NHANES I Epidemiologic Follow-up Study // Am. Heart J. 1991. Vol. 121. № 1. Pt 1. P. 172–177.



4. Castelli W.P., Levy D., Wilson P.W.F., Kannel W. Sudden death: The view from Framingham // The Prevention of Sudden Death / Ed. by J.B. Kostis, M. Sanders. New York: E Wiley-Liss, 1990. P. 1–8.
5. Dyer A.R., Persky V., Stamler J. et al. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies // Am. J. Epidemiol. 1980. Vol. 112. № 6. P. 736–749.
6. Janssen I., Katzmarzyk P.T., Church T.S., Blair S.N. The Cooper Clinic Mortality Risk Index: clinical score sheet for men // Am. J. Prev. Med. 2005. Vol. 29. № 3. P. 194–203.
7. Шилов А.М., Осия А.О. Современные аспекты лечения стабильной стенокардии в практике врача первичного звена // РМЖ. Кардиология. 2010. № 3. С. 93–99.
8. Оганов Р.Г. Развитие профилактической кардиологии в России // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2004. № 3. Ч. 1. С. 10–14.
9. Национальные рекомендации по диагностике и лечению стабильной стенокардии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2008. Т. 7. № 6. Прилож. 4.
10. Boraso A. Why is reduced heart rate beneficial // Dialog Cardiovasc. Med. 2001. Vol. 6. P. 19–24.
11. Controlling the global obesity epidemic. World Health Organization 2002 // www.who.int/nut/obs.htm
12. Rössner S. Obesity: the disease of the twenty-first century // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. Vol. 26. Suppl. 4. P. S2–S4.
13. Звенигородская Л.А. Метаболический синдром: основы патогенеза, исследования в будущем // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2007. № 1. С. 5–7.
14. Богомолов П.О., Шульпекова Ю.О. Стеатоз печени и неалкогольный стеатогепатит // Болезни печени и желчевыводящих путей / под ред. В.Т. Ивашкина. Изд. 2-е. М.: М-Вести, 2005. С. 205–216.
15. Подьмова С.Д. Болезни печени. М.: Медицина, 2005. 768 с.
16. Звенигородская Л.А., Самсонова Н.Г., Черкашова Е.А. Гиполипидемическая терапия у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // РМЖ. Болезни органов пищеварения. 2011. № 17. С. 1061–1067.
17. Marchesini G., Bugianesi E., Forlani G. et al. Nonalcoholic fatty liver, steatohepatitis, and the metabolic syndrome // Hepatology. 2003. Vol. 37. № 4. P. 917–923.
18. Малышев П.П., Иванова К.В. Неалкогольная жировая болезнь печени: аспекты диагностики и лечения // Consilium medicum. Приложение Гастроэнтерология. 2010. № 2.
19. Matteoni C.A., Younossi Z.M., Gramlich T. et al. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity // Gastroenterology. 1999. Vol. 116. № 6. P. 1413–1419.
20. Dunn W., Xu R., Wingard D.L. et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 9. P. 2263–2271.
21. Ong J.P., Pitts A., Younossi Z.M. Increased overall mortality and liver-related mortality in non-alcoholic fatty liver disease // J. Hepatol. 2008. Vol. 49. № 4. P. 608–612.
22. Sanyal A.J.; American Gastroenterological Association. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease // Gastroenterology. 2002. Vol. 123. № 5. P. 1705–1725.
23. Tendera M., Borer J.S., Tardif J.C. Efficacy of I(f) inhibition with ivabradine in different subpopulations with stable angina pectoris // Cardiology. 2009. Vol. 114. № 2. P. 116–125.
24. Карнов Ю.А., Деев А.Д. Программа АЛЬТЕРНАТИВА – исследование Антиангинальной эффективности и переносимости кораксана (ивабрадина) и оценка качества жизни пациентов со стабильной стенокардией: результаты эпидемиологического исследования // Кардиология. 2008. № 5. С. 30–35.

Efficacy and tolerability of ivabradine (Coraxan) in patients with ischemic heart disease and metabolic syndrome

I.A. Komissarenko, N.G. Samsonova

Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department

Contact person: Irina Arsenyevna Komissarenko, komisarenko@mail.ru

Heart rate (HR) control is essential in the treatment of ischemic heart disease (IHD). In clinical practice, HR control with beta-blockers may be contraindicated in many cases. Due to unfavourable effects on insulin sensitivity, carbohydrate and lipid metabolism, beta-blockers are not recommended in patients with metabolic syndrome. Ivabradine (Coraxan), if selective ion channel inhibitor with negative chronotropic effect and without negative inotropic effect and influence on atrioventricular conduction and blood pressure, may be a therapeutic alternative to beta-blockers. Efficacy and safety of Coraxan were studied in 30 IHD patients (angina pectoris class I-III) with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) or without NAFLD. Coraxan was effective in IHD patients: it decreased heart rate, angina episodes and improved vascular elasticity. Trend to positive changes of endothelial function was also observed. Therapy with Coraxan was well-tolerated; no effects on liver function were shown in IHD patients with metabolic syndrome and NAFLD.

Key words: ischemic heart disease, heart rate, metabolic syndrome, non-alcoholic fatty liver disease, ivabradine

кардиология и ангиология



¹ Центральный научно-исследовательский институт гастроэнтерологии Департамента здравоохранения г. Москвы

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Проблема выбора ингибитора протонной помпы при полиморбидности

Д.С. Бордин¹, А.А. Машарова²

Адрес для переписки: Дмитрий Станиславович Бордин, dbordin@mail.ru

У больных пожилого возраста нередко наблюдается сочетание нескольких хронических заболеваний, которые требуют длительного приема лекарственных средств. До 60% пациентов старше 60 лет с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью страдают артериальной гипертензией, свыше 40% – ишемической болезнью сердца. Наиболее эффективным классом препаратов для лечения кислотозависимых заболеваний являются ингибиторы протонной помпы (ИПП). В статье обсуждаются вопросы безопасности применения ИПП и антиагрегантной терапии клопидогрелом. Показано, что наиболее безопасным ИПП у пациентов с полиморбидностью является пантопразол, так как имеет наименьший потенциал лекарственных взаимодействий.

Ключевые слова: *гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, полиморбидность, пожилой возраст, ингибитор протонной помпы, пантопразол, клопидогрел*

Повреждающее действие соляной кислоты на слизистые оболочки органов желудочно-кишечного тракта является общим звеном патогенеза большой группы заболеваний

различной этиологии, получивших название кислотозависимых. К кислотозависимым заболеваниям относятся язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гастрит,

гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) и гастропатия, обусловленная приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП-гастропатия). Поскольку важнейшую роль в патогенезе этих заболеваний играет кислотность желудочного сока, для их эффективного лечения требуется назначение препаратов, значительно снижающих кислотопродукцию. Наиболее выраженным антисекреторным действием характеризуются ингибиторы протонной помпы (ИПП), чем обусловлено их существенное преимущество перед препаратами других групп в лечении кислотозависимых заболеваний. После того как была доказана роль *Helicobacter pylori* как этиологического фактора гастрита и фактора рецидива язвенной болезни, основой лечения этих заболеваний стала эрадикация инфекции [1]. ИПП – обязательный компонент эрадикационных схем.

Соляную кислоту вырабатывают париетальные клетки слизистой оболочки желудка. Ключевым ме-



ханизмом служит секреция ионов H^+ , которую обеспечивает фермент H^+/K^+ -АТФаза (протонная помпа). Протонная помпа осуществляет электронейтральный обмен внутриклеточных ионов H^+ на внеклеточные ионы K^+ против градиента концентрации, превышающего 10^5 . Транспорт ионов против столь высокого градиента концентрации происходит при значительных затратах энергии АТФ, которые и обеспечивает H^+/K^+ -АТФаза [2].

Все ИПП (омепразол, лансопризол, пантопризол, рабепразол, эзомепразол) являются замещенными бензимидазолами, которые отличаются радикалами в пиридиновом и бензимидазольном кольцах. Лекарственные формы ИПП защищены кислотоустойчивой оболочкой. Они всасываются в щелочной среде тонкой кишки, с кровотоком проходят через печень и избирательно накапливаются в зонах с низким значением рН – в секреторных канальцах париетальных клеток. Здесь происходит превращение молекулы ИПП в химически активную форму (сульфенамид), который образует ковалентную связь с сульфгидрильными (SH) группами цистеинов H^+/K^+ -АТФазы и необратимо блокирует ее работу. Восстановление кислотопродукции происходит после встраивания в мембрану секреторных канальцев новых протонных помп, свободных от связи с активным ИПП, поэтому продолжительность антисекреторного эффекта определяется скоростью обновления протонных помп. Таким образом, все ИПП имеют одинаковый механизм действия, обеспечивающий сходство их клинических эффектов.

С момента внедрения ИПП в клиническую практику в конце 80-х гг. прошлого века их потребление в мире ежегодно возрастает. Так, проведенные в Великобритании популяционные исследования показали, что с 1991 по 1995 г. применение ИПП увеличилось в 10 раз [3], а с 2003 по 2007 г. – еще почти в 2 раза [4]. Возрастает и количество больных, нуждающихся

в длительном приеме ИПП. Наиболее часто длительная терапия ИПП назначается больным с ГЭРБ и НПВП-гастропатией.

НПВП-гастропатия – патология верхних отделов пищеварительного тракта, возникающая в хронологической связи с приемом НПВП и характеризующаяся повреждением слизистой оболочки (эрозии, язвы и их осложнения) – кровотечения, перфорации) [5]. Для лечения и профилактики НПВП-гастропатии наиболее эффективны ИПП, которые назначаются на весь период приема НПВП. Согласно результатам международных многоцентровых исследований, эффективность ИПП, особенно при невозможности отмены НПВП, существенно выше таковой при использовании H_2 -блокаторов рецепторов гистамина и синтетических простагландинов (мизопростол). У больных, получающих НПВП, прием ИПП в обычных дозах в течение 8 недель позволяет достичь заживления эрозивно-язвенных поражений желудка в 83–97% случаев, двенадцатиперстной кишки – в 93% [6]. Назначение ИПП обязательно больным, имеющим показания для лечения НПВП и факторы риска развития НПВП-гастропатии. Важнейшими факторами риска считаются возраст старше 60 лет, язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе, применение относительно более токсичных НПВП, высоких доз НПВП, двух и более НПВП, сочетанное применение антикоагулянтов и/или глюкокортикостероидов и др. [7].

ГЭРБ – состояние, возникающее, когда рефлюкс содержимого желудка вызывает появление беспокоящих пациента симптомов и/или развитие осложнений. Заболевание проявляется широким спектром пищеводных (прежде всего изжога и регургитация) и внепищеводных (ассоциированные с рефлюксом бронхиальная астма, кашель, ларингит и др.) симптомов. К осложнениям ГЭРБ относятся рефлюкс-эзофа-

гит, стриктуры, пищевод Барретта, аденокарцинома пищевода [8]. Распространенность ГЭРБ в Москве составляет 23,6%, в городах России – 11,3–14,3% [9]. В странах Западной Европы она колеблется от 10% (Испания, Великобритания) до 17% (Швеция), в США – от 13 до 29% [10].

Лечебный эффект ИПП при ГЭРБ основан на снижении кислотопродукции, что создает условия для прекращения симптомов и заживления поврежденной слизистой оболочки пищевода. Метаанализ клинических исследований, посвященных медикаментозному лечению изжоги, показал, что вероятность ее устранения возрастает по мере угнетения секреции кислоты (относительный риск (ОР) сохранения изжоги при назначении прокинетиков составил 0,86, блокаторов H_2 -рецепторов – 0,77, ИПП – 0,37) [11]. Показано, что прием ИПП в течение 4 недель обеспечивает заживление рефлюкс-эзофагита у 90% больных [12]. ИПП наиболее эффективны для поддержания эндоскопической ремиссии ГЭРБ [13]. Продолжительность лечения ИПП определяется формой заболевания. Но даже при эндоскопически негативной ГЭРБ длительность лечения должна составлять не менее 4–8 недель, а при эрозивно-язвенной форме и пищеводе Барретта больные нередко вынуждены принимать ИПП годами.

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о том, что распространенность ГЭРБ в популяции увеличивается с возрастом. Так, по данным многоцентрового исследования МЭГРЕ, в России у респондентов в возрасте до 44 лет ГЭРБ выявляется в 10,8% случаев, после 60 лет – в 18,8%, при этом у пожилых женщин распространенность заболевания достигает 24% [9].

У больных пожилого возраста, как правило, наблюдается сочетание нескольких хронических заболеваний – полиморбидность [14]. На развитие сопутствующих заболеваний могут оказывать влияние такие факторы, как хро-



ническая инфекция, воспаление, инволютивные и системные метаболические изменения, ятрогения, социальный статус, экология и генетическая предрасположенность [15, 16]. У пожилых пациентов, находящихся на лечении в гастроэнтерологических отделениях, диагностируют от 5 до 8 нозологических форм одновременно. Чаще всего заболеваниям органов пищеварения сопутствуют ишемическая болезнь сердца (ИБС), артериальная гипертония и дисциркуляторная энцефалопатия [17].

При лечении сопутствующего заболевания у больного ГЭРБ следует учитывать, что ряд препаратов снижают тонус нижнего пищеводного сфинктера (нитраты, антагонисты кальция, м-холиномиметики, антихолинэргические средства, бензодиазепины, эстрогены и др.) или оказывают прямое повреждающее действие на слизистую оболочку пищевода (например, глюкокортикостероиды и НПВП) [18–20]. У больных

пожилого возраста прием медикаментов, вызывающих гастроэзофагеальный рефлюкс, может способствовать повышению риска развития аденокарциномы пищевода [21, 22].

Признаки ГЭРБ у лиц пожилого возраста нередко появляются через 6–24 месяца после назначения препаратов для лечения ИБС [23]. При этом рефлюксная болезнь может способствовать развитию ишемии миокарда [24], что замыкает порочный круг патогенеза ИБС. Его механизм можно представить следующим образом: гастроэзофагеальный рефлюкс, вызывая дисбаланс между симпатической и парасимпатической системами, приводит к патологическому эзофагокардиальному рефлексу и уменьшению перфузии миокарда [25].

Риск развития ГЭРБ при наличии сопутствующих тяжелых заболеваний (инфаркт миокарда, нарушение мозгового кровообращения, заболевания опорно-двигательного аппарата) может быть

также связан с ограничением подвижности пациентов, что вызывает комплексные нарушения моторики желудочно-кишечного тракта. Так, на основании данных популяционного исследования С. Jansson и соавт. выявили связь риска развития ГЭРБ с перенесенным инфарктом миокарда (ОР 1,7; 95% ДИ (доверительный интервал) 1,4–2,1), стенокардией (ОР 2,5; 95% ДИ 2,1–2,9) и инсультом (ОР 1,6; 95% ДИ 1,2–2,1), но не с сахарным диабетом [26].

В диссертационной работе А.А. Машаровой отмечена прямая корреляционная связь между возрастом и числом сопутствующих болезней у лиц старше 60 лет и обратная корреляция – в возрастных группах 20–44 и 45–59 лет (табл. 1). ГЭРБ как мононозология была выявлена у 95 (36,7%) из 259 больных моложе 60 лет и лишь у 1 (0,5%) больного старше 60 лет ($p < 0,0001$). При этом 3 и более сопутствующих заболеваний чаще встречались у больных старше 60 лет по сравнению с пациентами моложе 60 лет, у 51,4 и 14,3% пациентов соответственно ($p < 0,0001$) [27].

При изучении влияния полиморбидности на выраженность изменений пищевода (стадию ГЭРБ) была выявлена прямая корреляция между количеством сопутствующих заболеваний и стадией ГЭРБ у больных старше 60 лет. Напротив, у лиц в возрасте до 60 лет такой связи не установлено (табл. 2).

У 59,3% пожилых пациентов с ГЭРБ сопутствующим заболеванием была артериальная гипертония, у 41,1% – ИБС [27]. Следовательно, значительное количество пожилых больных с ГЭРБ нуждаются в одновременном приеме нескольких лекарственных препаратов. В связи с тем что лечение ИПП у таких пациентов должно быть длительным, большое внимание необходимо уделять проблеме безопасности терапии [28, 29], в частности такому аспекту, как возможное изменение эффектов лекарственных средств при совместном приеме с ИПП [30]. Известно, что

Таблица 1. Количество сопутствующих заболеваний у больных ГЭРБ разных возрастных групп [27]

Количество сопутствующих заболеваний	Возрастные группы, годы							
	20–44 (n = 112)		45–59 (n = 147)		60–74 (n = 200)		75–89 (n = 41)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0	59	52,7	36	24,5	1	0,5	0	–
1	36	32,1	35	23,8	46	23	8	19,5
2	12	10,7	44	29,9	53	26,5	9	21,95
3	5	4,5	22	14,96	48	24	12	29,3
4	0	–	7	4,8	28	14	9	21,95
5 и более	0	–	3	2,04	24	12	3	7,3
r	-0,541		-0,337		0,324		0,318	
p	0,021		0,045		0,049		0,051	

Таблица 2. Взаимосвязь наличия полиморбидности и стадии ГЭРБ в разных возрастных группах [27]

Возраст больных, годы	Корреляционная связь	
	r	p
20–44	0,231	0,245
45–59	0,312	0,078
60–74	0,324	0,031
75 и старше	0,365	0,024



метаболизм ИПП осуществляется в печени с участием изоформ цитохрома P450. В процессе метаболизма происходит снижение их монооксидазной активности, лежащее в основе лекарственных взаимодействий. Наибольшее значение придается воздействию препаратов на CYP2C19, поскольку этот изофермент участвует в метаболизме значительного количества лекарственных средств. В частности, описано, что в процессе метаболизма омепразола и, частично, лансопризола изменяют метаболизм антипирина, карбамазепина, циклоспорина, диазепамы, дигоксина, нифедипина, фенитоина, теофиллина, R-варфарина [31] и клопидогрела [32]. Среди ИПП самую низкую аффинность к системе цитохрома P450 имеет пантопризол (Контролок®). Данная система задействуется лишь для инициального метаболизма препарата, дальнейшая биотрансформация его метаболитов происходит под воздействием сульфаттрансферазы цитозоля. Этим объясняется меньший потенциал лекарственных взаимодействий пантопризола по сравнению с другими ИПП [33]. Таким образом, использование пантопризола (Контролок®) предпочтительно для лечения больных, получающих несколько лекарственных препаратов [5].

Последние годы активно исследуется лекарственное взаимодействие ИПП и клопидогрела – антиагреганта, широко применяемого при лечении больных ИБС [34]. Лечение клопидогрелом сопряжено с повышением риска желудочно-кишечных кровотечений [35], который существенно уменьшается при приеме ИПП [36].

Р.М. Но и соавт. представили данные ретроспективного когортного исследования, свидетельствующие о том, что одновременное использование клопидогрела и ИПП значительно повышает риск возникновения значимых неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, к которым относится инфаркт

миокарда, в том числе острый инфаркт миокарда (ОИМ), нестабильная стенокардия, необходимость повторных коронарных вмешательств и коронарная смерть [37]. Причина – в лекарственном взаимодействии этих препаратов: клопидогрел является пролекарством, биоактивация которого опосредована изоферментами цитохрома P450 (в основном CYP2C19), соответственно, прием ИПП, метаболизируемых цитохромом P450, может снизить активацию и антиагрегантный эффект клопидогрела.

D.N. Juurlink и соавт. проанализировали истории болезни пациентов, получавших ИПП, госпитализированных по поводу ОИМ, которым после выписки из стационара был назначен клопидогрел. Всего было проанализировано 734 истории болезни пациентов, умерших в течение года после выписки из стационара или повторно госпитализированных с ОИМ в течение 90 дней после выписки. В качестве контроля использовались данные 2057 больных, сопоставимых по возрасту и степени сердечно-сосудистого риска. Было выявлено повышение риска повторного ОИМ на 40% у больных, принимавших комбинацию клопидогрела и ИПП, за исключением пантопризола. Авторы рекомендовали до появления новых данных по возможности ограничить назначение сопутствующей терапии клопидогрелом и ИПП, кроме пантопризола [38].

Полученные в ходе этого исследования результаты согласовывались с данными исследований *ex vivo*, многие из которых показали снижение антиагрегантного эффекта клопидогрела на фоне приема ИПП, особенно омепразола [39–41]. Кроме того, были идентифицированы варианты генетического полиморфизма, способные повлиять на эффективность клопидогрела и, по крайней мере теоретически, увеличить вероятность развития лекарственных взаимодействий при участии ферментной системы цитохрома P450 [42, 43].

На основании этих и других данных Управление по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (Food and Drug Administration – FDA) 17 ноября 2009 г. опубликовало информационное письмо, в котором содержалось предупреждение о возможном уменьшении эффекта клопидогрела при приеме омепразола, а использование такой комбинации признавалось нежелательным [44]. В марте 2010 г. Европейское агентство лекарственных средств (European Medicines Agency – EMA) распространило официальное заявление о наличии отрицательного эффекта на фоне совместного приема клопидогрела с омепразолом и эзомепразолом и признало совместное применение этих препаратов нежелательным [45]. 27 октября 2010 г. FDA подтвердило, что комбинация клопидогрела и омепразола является нежелательной, при этом уточнив: данное предупреждение касается только омепразола, а не всего класса ИПП. Больным, получающим клопидогрел, рекомендовано рассматривать пантопризол (Контролок®) в качестве препарата выбора [46].

Отметим, что в некоторых исследованиях не было выявлено наличие взаимодействия между клопидогрелом и ИПП [47–50]. Таким образом, имеющиеся данные противоречивы.

При определении тактики ведения больных, которым требуется лечение клопидогрелом и ИПП, следует прежде всего исходить из безопасности лечения и учитывать рекомендации FDA и EMA. Как показывают накопленные к настоящему времени сведения, благодаря особенностям метаболизма при участии ферментной системы цитохрома P450 именно пантопризол характеризуется наиболее благоприятным профилем безопасности в отношении лекарственных взаимодействий. Таким образом, среди ИПП пантопризол (Контролок®) представляется препаратом выбора у пациентов с сопутствующими заболеваниями. ☺



Литература

1. *Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A. et al.* Management of *Helicobacter pylori* infection – the Maastricht IV / Florence Consensus Report // *Gut*. 2012. Vol. 61. № 5. P. 646–664.
2. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Оганесян Т.С.* Пантопразол: значение и место в терапии кислотозависимых заболеваний // *РМЖ*. 2010. № 28. С. 1749–1753.
3. *Bashford J.N., Norwood J., Chapman S.R.* Why are patients prescribed proton pump inhibitors? Retrospective analysis of link between morbidity and prescribing in the General Practice Research Database // *BMJ*. 1998. Vol. 317. № 7156. P. 452–456.
4. *Shonde A., Vinogradova Y., Leighton M. et al.* Use of aspirin and proton pump inhibitors in a 10 million patient database // *Gut*. 2008. Vol. 57. Suppl. 2. P. A14.
5. Стандарты диагностики и лечения кислотозависимых и ассоциированных с *Helicobacter pylori* заболеваний (четвертое Московское соглашение). Приняты X съездом НОГР 5 марта 2010 г. // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 5. С. 113–118.
6. *Ивашкин В.Т., Шентулин А.А.* Перспективы применения блокаторов протонного насоса в гастроэнтерологии // *Болезни органов пищеварения*. 2001. № 1. С. 3–6.
7. *Hawkey C.J., Lanas A.I.; Sardinia NSAID meeting.* Doubt and certainty about nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the year 2000: a multidisciplinary expert statement // *Am. J. Med.* 2001. Vol. 110. № 1A. P. 79S–100S.
8. *Vakil N., van Zanten S.V., Kahrilas P. et al.* The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus // *Am. J. Gastroenterol.* 2006. Vol. 101. № 8. P. 1900–1920.
9. *Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др.* Результаты Многоцентрового исследования «Эпидемиология Гастроэзофагеальной РЕФлюксной болезни в России» (МЭГРЕ) // *Терапевтический архив*. 2011. Т. 84. № 1. С. 45–50.
10. *Dent J., El-Serag H.B., Wallander M.A., Johansson S.* Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review // *Gut*. 2005. Vol. 54. № 5. P. 710–717.
11. *Van Pinxteren B., Sigterman K.E., Bonis P.A. et al.* Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 11. CD002095.
12. *Holtmann G., Adam B., Liebrechts T.* Review article: the patient with gastro-oesophageal reflux disease – lifestyle advice and medication // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. Suppl. 8. P. 24–27.
13. *Donnellan C., Preston C., Moayyedi P., Sharma N.* WITHDRAWN: Medical treatments for the maintenance therapy of reflux oesophagitis and endoscopic negative reflux disease (Cochrane Review) // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2010. № 2. CD003245.
14. *Верткин А.Л., Скотников А.С.* Коморбидность // *Лечащий врач*. 2013. № 6. С. 66–68.
15. *Kraemer H.C.* Statistical issues in assessing comorbidity // *Stat. Med.* 1995. Vol. 14. № 8. P. 721–733.
16. *Van den Akker M., Buntinx F., Knottnerus J.A.* Comorbidity or multimorbidity // *Eur. J. Gen. Pract.* 1996. Vol. 2. № 2. P. 65–70.
17. *Лазебник Л.Б., Дроздов В.Н.* Заболевания органов пищеварения у пожилых. М.: Анахарсис, 2003. 208 с.
18. *Арутюнов А.Г., Бурков С.Г.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пациентов пожилого и старческого возраста // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2005. № 1. С. 31–38.
19. *Насонов Е.Л., Лазебник Л.Б., Мареев В.Ю.* Применение нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. М.: Алмаз, 2006. 88 с.
20. *Bigard M.A., Pelletier A.L.* Esophageal complications of non steroidal antiinflammatory drugs // *Gastroenterol. Clin. Biol.* 2004. Vol. 28. Spec. № 3. P. C58–C61.
21. *Vaughan T.L., Farrow D.C., Hansten P.D. et al.* Risk of esophageal and gastric adenocarcinomas in relation to use calcium channel blockers, asthma drugs, and other medications that promote gastroesophageal reflux // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 1998. Vol. 7. № 9. P. 749–756.
22. *Lagergren J., Bergström R., Adami H.O., Nyren O.* Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma // *Ann. Intern. Med.* 2000. Vol. 133. № 3. P. 165–175.
23. *Старченко В.В.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у лиц пожилого возраста: клинко-эндоскопические, функциональные и морфологические критерии // *Клинко-эпидемиологические и этно-экологические проблемы заболеваний органов пищеварения: Материалы Пятой Восточно-Сибирской гастроэнтерологической конференции с международным участием / под ред. проф. В.В. Цуканова. Красноярск, 2005. С. 23–24.*
24. *Dobrzycki S., Skrodzka D., Musial W.J. et al.* Relationship between gastroesophageal reflux disease and myocardial ischemia. Effect of reflux on temporary activity of autonomic nervous system // *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* 2004. Vol. 49. P. 93–97.
25. *Маев И.В., Казюлин А.Н., Петухов А.Б., Вьючнова Е.С.* Внепищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса: учеб.-метод. пособие. М.: ВУНМЦ, 1998. 39 с.
26. *Jansson C., Nordenstedt H., Wallander M.A. et al.* Severe symptoms of gastro-oesophageal reflux disease are associated with cardiovascular disease and other gastrointestinal symptoms, but not diabetes: a population-based study // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2008. Vol. 27. № 1. P. 58–65.
27. *Машарова А.А.* Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у пожилых: дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. 185 с.
28. *Лазебник Л.Б., Бордин Д.С., Машарова А.А.* Длительная терапия ингибиторами протонной помпы: баланс пользы и рисков // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 9. С. 3–8.
29. *Бордин Д.С.* Как выбрать ингибитор протонной помпы больному ГЭРБ? // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2010. № 2. С. 53–58.



30. Исаков В.А. Безопасность ингибиторов протонного насоса при длительном применении // Клиническая фармакология и терапия. 2004. Т. 13. № 1. С. 26–32.
31. Blume H., Donath F., Warnke A., Schug B.S. Pharmacokinetic drug interaction profiles of proton pump inhibitors // Drug Saf. 2006. Vol. 29. № 9. P. 769–784.
32. Norgard N.B., Mathews K.D., Wall G.C. Drug-drug interaction between clopidogrel and the proton pump inhibitors // Ann. Pharmacother. 2009. Vol. 43. № 7. P. 1266–1274.
33. Cheer S.M., Prakash A., Faulds D., Lamb H.M. Pantoprazole: an update of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of acid-related disorders // Drugs. 2003. Vol. 63. № 1. P. 101–133.
34. IMS Health // www.imshealth.com/deployedfiles/imshealth/Global/Content/StaticFile/Top_Line_Data/Global_Top_15_Products.pdf.
35. Bhatt D.L., Scheiman J., Abraham N.S. et al. ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use // Am. J. Gastroenterol. 2008. Vol. 103. № 11. P. 2890–2907.
36. Cryer B. Reducing the risks of gastrointestinal bleeding with antiplatelet therapies // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 352. № 3. P. 287–289.
37. Ho P.M., Maddox T.M., Wang L. et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome // JAMA. 2009. Vol. 301. № 9. P. 937–944.
38. Juurlink D.N., Gomes T., Ko D.T. et al. A population-based study of the drug interaction between proton pump inhibitors and clopidogrel // CMAJ. 2009. Vol. 180. № 7. P. 713–718.
39. Gilard M., Arnaud B., Cornily J.C. et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study // J. Am. Coll. Cardiol. 2008. Vol. 51. № 3. P. 256–260.
40. Sibbing D., Morath T., Stegherr J. et al. Impact of proton pump inhibitors on the antiplatelet effects of clopidogrel // Thromb. Haemost. 2009. Vol. 101. № 4. P. 714–719.
41. Small D.S., Farid N.A., Payne C.D. et al. Effects of the proton pump inhibitor lansoprazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of prasugrel and clopidogrel // J. Clin. Pharmacol. 2008. Vol. 48. № 4. P. 475–484.
42. Simon T., Verstuyft C., Mary-Krause M. et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. № 4. P. 363–375.
43. Shuldiner A.R., O'Connell J.R., Bliden K.P. et al. Association of cytochrome P450 2C19 genotype with the antiplatelet effect and clinical efficacy of clopidogrel therapy // JAMA. 2009. Vol. 302. № 8. P. 849–857.
44. U.S. Food and Drug Administration // www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertsforHumanMedicalProducts/ucm190848.htm.
45. European Medicines Agency. Interaction between clopidogrel and proton-pump inhibitors: CHMP updates warning for clopidogrel-containing medicines // www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_statement/2010/03/WC500076346.pdf.
46. FDA reminder to avoid concomitant use of Plavix (clopidogrel) and omeprazole // www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm231161.htm.
47. O'Donoghue M.L., Braunwald E., Antman E.M. et al. Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomized trials // Lancet. 2009. Vol. 374. № 9694. P. 989–997.
48. Depta J.P., Bhatt D.L. Omeprazole and clopidogrel: should clinicians be worried? // Cleve Clin. J. Med. 2010. Vol. 77. № 2. P. 113–116.
49. Bhatt D.L., Cryer B.L., Contant C.F. et al. Clopidogrel with or without omeprazole in coronary artery disease // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 363. № 20. P. 1909–1917.
50. Garcia Rodriguez L.A., Johansson S., Cea Soriano L. Use of clopidogrel and proton pump inhibitors after a serious acute coronary event: Risk of coronary events and peptic ulcer bleeding // Thromb. Haemost. 2013. Vol. 110. № 4. [Epub ahead of print].

кардиология и ангиология

Appropriate choice of proton pump inhibitor in multimorbid patients

D.S. Bordin¹, A.A. Masharova²

¹ Central Research Institute of Gastroenterology of the Moscow City Health Department

² State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov' of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Dmitry Stanislavovich Bordin, dbordin@mail.ru

Chronic multimorbidity requiring long-term therapy is common in elderly patients. Among gastroesophageal reflux disease (GERD) patients aged >60 years old, prevalence of hypertension and ischemic heart disease is up to 60% and more than 40%, respectively. Proton pump inhibitors (PPI) are the most effective agents for the treatment of acid-related disorders. The article addresses safety issues during the treatment with PPI and platelet antiaggregant clopidogrel. Pantoprazole have demonstrated the best safety in multimorbid patients due to the lowest drug interaction potential.

Key words: gastroesophageal reflux disease, hypertension, ischemic heart disease, multimorbidity, elderly patients, proton pump inhibitor, pantoprazole, clopidogrel



ГБОУ ВПО «Первый
Московский
государственный
медицинский
университет
им. И.М. Сеченова»
Минздрава России

Взаимосвязь метаболически ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний и воспалительных заболеваний пищеварительного тракта (пародонтит, гастрит, энтероколит)

А.М. Шилов, А.А. Марьяновский, Н.Б. Петрухина, О.А. Зорина

Адрес для переписки: Александр Михайлович Шилов, alexmshilov@mail.ru

В статье обсуждаются механизмы патофизиологических взаимосвязей нарушенной микрофлоры пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) с нарушениями углеводно-липидного обмена у больных с метаболическим синдромом (МС). Представлены результаты исследования с участием 69 пациентов, у 54 из которых было абдоминальное ожирение и индекс массы тела > 25 кг/м². По данным исследования, у пациентов с абдоминальным типом ожирения в 90% случаев имело место нарушение микробиоза пародонта и кишечника. Включение в комплексную терапию пробиотиков (корректоров микрофлоры кишечника) и антиоксидантов на ранних этапах развития МС способствует восстановлению общего и регионального иммунного статуса, купированию окислительного стресса, улучшению репаративных процессов пародонта, коррекции атерогенности плазмы, нормализации углеводного обмена.

Ключевые слова: дисбиоз кишечника, пародонтит, метаболический синдром, атерогенез, пробиотики и антиоксиданты

В течение последних 25 лет исследователи-клиницисты рассматривают воспалительные заболевания различных отделов пищеварительного

тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза и сердечно-сосудистых осложнений (ишемическая болезнь

сердца (ИБС): острый коронарный синдром, инфаркт миокарда; мозговые инсульты).

Еще 400 лет назад до нашей эры Гиппократ сказал: «Смерть человека начинается в его толстой кишке». В древних рукописях ассирийцев, иудеев, греков, римлян можно найти утверждение, что крепкие зубы являются признаком хорошего здоровья. В научных публикациях рубежа XIX–XX веков указывается, что причиной развития различных заболеваний организма является сепсис полости рта [1–4]. В разработанной в 1912 г. теории очаговой инфекции постулировалось: патогенные микроорганизмы из инфицированных тканей полости рта через лимфо- и микрокрово- и лимфо-токи распространяются по всему организму и служат причиной развития различных заболеваний, включая артрит и нефрит [2, 3].

В современных рекомендациях по диагностике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний большое значение придается



выявлению и коррекции факторов риска развития нарушений сердечно-сосудистой системы. Эти факторы риска во многом универсальны, то есть характерны для большинства сердечно-сосудистых заболеваний, и хорошо известны. В настоящее время их подразделяют на модифицируемые – увеличенная частота сердечных сокращений, ожирение, повышенный уровень холестерина и артериального давления (АД), наличие нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарного диабета (СД) 2 типа, курение; немодифицируемые – возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез; мягкие – агрегационное состояние плазмы крови, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и альфа-липопротеина, высокие уровни С-реактивного белка (СРБ, маркер системного воспаления) и воспалительных цитокинов (тканевой активатор плазминогена-1, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкины (ИЛ) 1–8).

Каждый фактор риска имеет свой удельный вес в вероятности развития того или иного заболевания сердечно-сосудистой системы и в различных сочетаниях формирует статус полиморбидности. Совместное воздействие нескольких факторов риска у одного пациента способствует существенному увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений – с 5,5% у пациентов при наличии 1 фактора риска до 21,8% у пациентов с 8 и более факторами риска.

В 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald сформулировали понятие единого сердечно-сосудистого континуума, которое в течение последних 20 лет прочно вошло в научно-медицинскую практику. Применительно к практической медицине понятие «континуум» (от лат. *continuus* – сплошной, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от факторов риска до летального исхода.

Метаболический синдром (МС) – клиническая модель полиморбидности. В контексте сердечно-сосудистого континуума МС можно охарактеризовать как комплекс метаболических нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний, патогенетически связанных друг с другом через инсулинорезистентность (ИР). Метаболические нарушения, включающие НТГ или СД 2 типа с характерной атерогенной дислипидемией (повышение триглицеридов (ТГ) и уровня липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижение уровня ЛПВП), сопровождаются развитием артериальной гипертонии (АГ), ИБС (рис. 1). Сегодня основные компоненты МС – нарушения углеводного и липидного спектров крови, постпрандиальная гипергликемия и гипертриглицеридемия – клиницистами рассматриваются как доминирующие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний [5–8]. Зарубежные и отечественные исследователи в области клинической медицины, эксперты Всемирной организации здравоохранения характеризуют МС, основной клинический признак которого – абдоминальное ожирение с ИР и атерогенной дислипидемией, как пандемию XXI века. В 2012 г. Международная федерация диабета (International Diabetes Federation – IDF) представила эпидемиологические

данные по распространенности СД как составной части МС: в 47 странах Европейского региона (включая Россию), в которых проводились исследования, зарегистрировано 52,8 млн пациентов в возрасте от 20 до 79 лет, страдающих СД, что составляет 8,1% численности населения. Согласно прогнозам, этот показатель к 2030 г. увеличится до 9,5%, что составит 64 млн человек [1, 6, 7]. Клинические исследования последних 20 лет, основанные на современных научных достижениях теоретической и практической медицины, продемонстрировали четкую взаимосвязь нарушений углеводного (предиабет – НТГ или СД) и липидного (атерогенез) состава крови с функциональным состоянием печени (развитие неалкогольной жировой болезни печени (НЖБП)) и статусом микробиоценоза полости рта (пародонтит) и кишечника (дисбиоз) [1, 2, 5, 9–13].

Нормальная микрофлора пищеварительного тракта у человека имеет чрезвычайно важное общепатологическое значение: помимо осуществления трофики, она ответственна за формирование до 80% общего иммунного и регионального статусов. Наиболее важными и изученными функциями микрофлоры кишечника являются обеспечение антиинфекционной защиты, формирование и стимуляция иммунной системы макроорга-



↑ТТ – повышение уровня триглицеридов.

Рис. 1. Континуум метаболического синдрома



низма, обеспечение всасывания минералов, воды, синтез витаминов группы В и К, регуляция липидного и углеводного обмена, регуляция моторики кишечника [5, 9, 14]. Все это позволяет говорить о микрофлоре кишечника как о самостоятельном органе.

В настоящее время доказано, что абдоминальный тип распределения жира при индексе массы тела (ИМТ) > 25 кг/м² в 70–90% случаев сочетается с дисбиозом кишечника и в такой же пропорции – со стеатозом или стеатогепатитом, являясь следствием нарушения липидного обмена [5, 9, 10, 15–18]. В связи с этим в клинической практике возникают определенные трудности при назначении гиполипидемических препаратов, в частности статинов, которые, обладая известными гепатотоксическими побочными эффектами, могут усугубить функциональное состояние печени при наличии доклинических форм НЖБП на фоне дисбиоза, вплоть до развития лекарственного гепатита. В случаях нераспознанного стеатоза или стеатогепатита побочные эффекты лекарственных препаратов могут

быть следствием нарушения их метаболизма в печени (дефекты функционирования ферментной цитохромной системы печени – Р450).

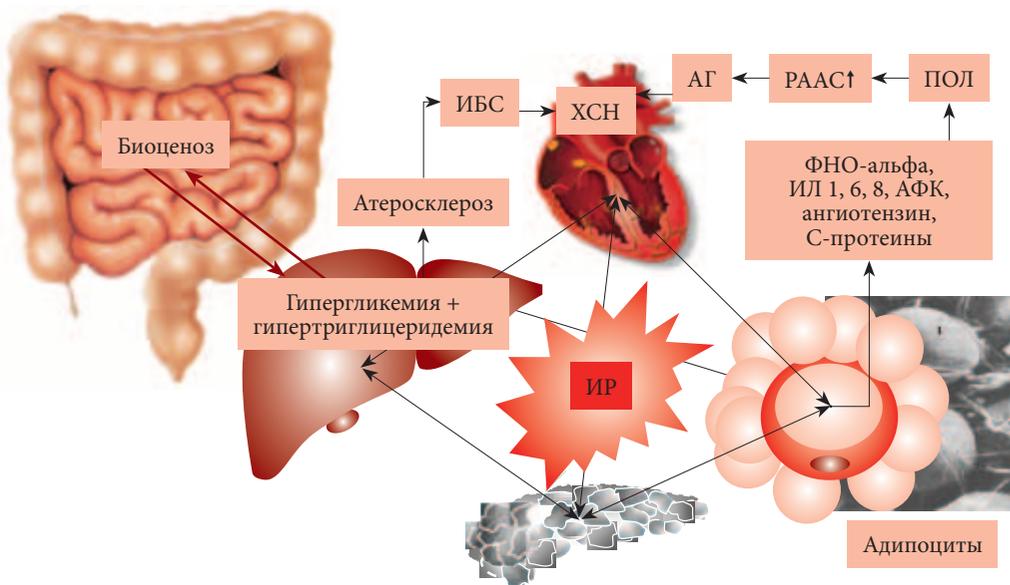
Кишечный микробиоценоз – высокоорганизованная система, оказывающая влияние посредством качественных и количественных сдвигов на гомеостаз («здоровье – болезнь») человека в различных жизненных условиях. Исходное формирование этой системы начинается с микрофлоры полости рта.

Дисбиоз – патогенное изменение состава кишечной флоры человека. В настоящее время установлено, что дисбиоз играет важную роль в развитии метаболических нарушений при МС, рассматривается в качестве индуктора системных воспалительных реакций, стимулированных воспалительными цитокинами кишечника. Микрофлора кишечника является в определенном смысле фактором, определяющим чувствительность инсулинозависимых тканей организма (печень, мышцы, жировая ткань) к инсулину, которая зависит от снижения концентрации липопо-

лисахаридов и гиперпродукции кишечником провоспалительного цитокина ФНО-альфа [19, 20]. Присутствие определенных патогенных бактерий (дисбиоз) в кишечнике, провоцируя системное воспаление с активацией свободнорадикальных перекисных реакций (окислительный стресс), способствует формированию ИР (рис. 2).

Еще в 1935 г. было высказано предположение об участии микрофлоры кишечника в холестериновом обмене через метаболизм экзогенных и эндогенных стероидов. А в 2001 г. М. Carneiro de Moura патогенетически обосновал участие микробиоценоза толстой кишки в качестве одного из звеньев нарушений холестеринового метаболизма: холестерин под действием микроорганизмов толстого кишечника последовательно метаболизируется в копростанол/копростанон и частично выводится с калом [21]. В свою очередь при реакции брожения в кишечнике копростанол и копростанон выделяют ацетат и пропионат, которые диффундируют в кровь через процессы всасывания и, достигнув печени, оказывают разнонаправленное действие на синтез холестерина (ацетат активизирует, пропионат угнетает синтез холестерина) (рис. 3).

Альтернативный биологический механизм влияния микрофлоры кишечника на метаболизм холестерина в организме человека обусловлен облигатным участием бактерий кишечника в метаболизме желчных кислот, в частности холевой кислоты. Конъюгированная холевая кислота из печени поступает в тонкий кишечник и частично реабсорбируется в гепатоциркуляторную систему. Не всасавшаяся в дистальных отделах подвздошной кишки конъюгированная холевая кислота в толстой кишке подвергается деконъюгации микробной холегилициндролазой и дегидроксилированию при участии 7-альфа-дегидроксилазы. При нормальном биоценозе образовавшаяся деоксихолевая кислота связывается с пищевыми



ИР – инсулинорезистентность, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХСН – хроническая сердечная недостаточность, АГ – артериальная гипертония, РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ФНО-альфа – фактор некроза опухоли альфа, ИЛ – интерлейкины, ПОЛ – перекисное окисление липидов, АФК – активные формы кислорода.

Рис. 2. Взаимосвязь микробиоценоза кишечника с метаболическими изменениями при метаболическом синдроме



волокнами и выводится из организма с калом. Эти процессы активизируются при повышении рН в кишечнике с образованием ионизированной деоксихолевой кислоты, которая хорошо всасывается в толстой кишке. Всосавшаяся деоксихолевая кислота пополняет пул желчных кислот в гепатоциркуляции, что является активирующим фактором для синтеза холестерина. Повышение рН в толстой кишке может быть следствием недостатка пробиотических компонентов в питании, к которым относятся разновидности углеводов (олиго-, ди-, полисахариды), с развитием дефицита нормальной микрофлоры кишечника, в том числе бифидо- и лактобактерий. Таким образом, нарушение качественного состава микрофлоры (дефицит лакто- и бифидобактерий) сопровождается ростом рН, активацией ферментов с увеличением синтеза деоксихолевой кислоты, ее растворимости (ионизация) и повышением всасывания, что приводит к росту уровня желчных кислот, ТГ и холестерина в крови.

Установлено, что нормальный состав бифидобактерий в присутствии солей желчных кислот секретирует деконъюгаты, которые расщепляют таурин- и глицинсодержащие амины желчных кислот в труднорастворимые осадки, связывающие токсичный холестерин с последующим выведением его с каловыми массами. Одновременно деконъюгаты уменьшают выход холестерина из печеночных клеток за счет ингибирования ГМГ-КоА-редуктазы (гидроксиметилглутарил-кофермент-А-редуктаза), оказывая лимитирующее влияние на количество рецепторов для холестерина ЛПНП у форменных элементов крови (эритроциты, лейкоциты, тромбоциты). Отметим: аналогичными свойствами обладают лактобактерии и некоторые другие кишечные микроорганизмы. При этом трансформация холестерина в экскретируемые формы происходит при участии желчных кис-

лот, выработка которых изменяется при заболеваниях печени. В патогенезе атерогенной дислипидемии принимают участие продукты метаболизма кишечной микрофлоры. К ним относятся короткоцепочечные жирные кислоты – основной продукт микробной ферментации углеводов, жиров и белков (уксусная, пропионовая, масляная, изомаляновая, валериановая, изовалериановая, капроновая, изокапроновая кислоты). Неразветвленные летучие жирные кислоты – уксусная, пропионовая и масляная – образуются при анаэробном брожении углеводов, и они тормозят развитие условно-патогенных штаммов, которые в большинстве своем обладают протеолитическим типом метаболизма, что способствует угнетению гнилостных процессов и подавлению образования аммиака, ароматических аминов, сульфидов, эндогенных канцерогенов. Помимо поддержания локальной резистентной колонизации сапрофитной микрофлоры за счет регуляции рН внутрикишечного содержимого, короткоцепочечные жирные кислоты через снижение рН одновременно контролируют моторику кишечника, опосредованно осуществляя дезинтоксикационную функцию.

В формировании атерогенной дислипидемии также принимают участие эндотоксины, провоспалительные цитокины (ФНО-альфа, ИЛ 1, 6, 8), оксид азота, вырабатываемые условно-патогенной или патогенной микрофлорой кишечника, путем развития системного воспаления, лежащего в основе окислительного стресса, приводящего к процессам перекисного окисления липидов и атерогенеза [7, 9, 10].

В свою очередь атерогенная дислипидемия, провоспалительные цитокины, вырабатываемые микроорганизмами кишечника, способствуют формированию стеатоза, стеатогепатита и развитию НЖБП, что ограничивает применение статинов, гепатотоксический эффект которых извест-



Рис. 3. Схема участия микрофлоры кишечника в холестериновом обмене

тен и клинически проявляется повышением уровней трансаминаз.

Таким образом, при МС (в ряде случаев) атерогенная дислипидемия может являться следствием системного воспаления, истощения антиоксидантной системы и нарушений холестеринового метаболизма, вызванных нарушениями качественного состава микрофлоры полости рта (пародонтит) и биоценоза кишечника (дисбиоз). МС на ранних этапах его развития следует рассматривать как следствие общебиологической реакции на хроническое системное воспаление, индуцированное и поддерживаемое дисбиотическими нарушениями пищеварительного тракта.

В настоящее время клинической практикой подтверждена патогенетическая взаимосвязь состояния биоценоза пищеварительного тракта не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта, но и с такими компонентами МС, как атеросклероз, НТГ, СД 2 типа, АГ, ИБС, а также с бронхиальной астмой, экземой, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, гепатитом и желчнокаменной болезнью [1, 5, 7–10, 18, 20].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность воспалительных заболеваний полости рта, в частности пародонто, у взрослого населения Российской Федерации состав-



ляет 81–100% [2, 15, 16, 19]. Патология пародонта редко бывает изолированной и не связанной с другими сопутствующими заболеваниями. В настоящее время на одного пациента моложе 20 лет, страдающего хроническим пародонтозом, приходится 2,8, в возрасте 21–40 лет – 2,9, в возрасте 41–60 лет – 4,5 одновременно протекающих заболеваний [2, 16, 19]. Как показывает современный клинический опыт, наличие хронических заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (гингивит, пародонтоз, дисбиоз кишечного тракта) способствует появлению других нарушений работы желудочно-кишечного тракта, хронизации патологических процессов, выработке устойчивости заболеваний

к лечению. Накоплено достаточно сведений об этиологических факторах риска и патогенезе воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, основными из которых считаются нарушения микробного статуса (микробиоза) начиная с полости рта и заканчивая нижними отделами кишечного тракта, сопровождающиеся интенсификацией системного и регионарного перекисного воспаления (окислительный стресс), истощением антиоксидантной системы, нарушением общего и местного иммунитета. В ранних публикациях можно найти упоминания о наличии не свойственных этому биотопу микроорганизмов в полости рта при хронических воспалительных заболеваниях. В настоящее

время рядом авторов доказано, что дисбиоз полости рта, верхних дыхательных путей и пищевода являются следствием дисбиоза кишечника через различные механизмы транслокации патогенной флоры [2, 3, 16, 17, 20]. Однако на данный момент четкие механизмы взаимосвязи биоценоза различных отделов пищеварительного тракта не определены. Сочетание различных факторов риска развития хронических воспалительных заболеваний и изменения микрофлоры полости рта могут служить триггерами для этих заболеваний, а также выступать в качестве прогностически неблагоприятных факторов при оценке качества жизни пациента. Неблагоприятные взаимовлияния биоценоза различных отделов желудочно-кишечного тракта редко учитываются в клинической практике, что может быть причиной низкой эффективности при проведении профилактических и лечебных мероприятий по устранению рецидивов и замедлению прогрессирования различных заболеваний.

С учетом вышеизложенного, для оценки влияния эндобиоза пищеварительного тракта на липидно-углеводный обмен и клинический статус нами было проведено обследование и при показаниях – лечение 69 пациентов в возрасте от 35 до 55 лет. Исследуемую группу составили 54 пациента с клиническими и лабораторными признаками МС, группу сравнения – 15 пациентов без абдоминального типа распределения жира и с ИМТ < 25 кг/м². Всем больным до и после лечения (24 недели) проводилось лабораторное исследование состояния липидного и углеводного обмена с расчетом показателей ИР (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance – оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности, НОМА IR) и индекса атерогенности (ИА), уровня системного воспаления (СРБ) и активности процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню концентрации

Таблица 1. Состояние углеводного и липидного обмена, провоспалительного и окислительного статусов до и после лечения (24 недели)

Характеристика	Группа контроля (n = 15)	Исследуемая группа до лечения (n = 54)	Исследуемая группа после лечения (n = 50)
Мужчины	6 (40%)	23 (42,6%)	21
Женщины	9 (60%)	31 (57,4%)	29
Средний возраст, лет	44,5 ± 3,5	43,3 ± 4,7	43,2 ± 4,5
ИМТ, кг/м ²	20,1 ± 0,5	32,7 ± 0,8***	29,9 ± 0,5***
Длительность ожирения, лет	–	4,7 ± 1,2	–
САД, мм рт. ст.	135,5 ± 5,2	155,3 ± 7,2**	137,7 ± 5,8**
ДАД, мм рт. ст.	84,2 ± 3,5	92,1 ± 4,3**	80,7 ± 3,8**
Гликемия натощак, ммоль/л	4,7 ± 0,2	5,2 ± 0,1*	4,85 ± 0,08*
ИРИ натощак, мкМЕ/мл	2,5 ± 0,4	13,1 ± 1,1***	11,4 ± 1,1*
НОМА IR	0,52 ± 0,12	3,0 ± 0,2***	2,5 ± 0,1***
НьА1с, %	5,1 ± 0,2	6,6 ± 0,3**	5,95 ± 0,2**
ОХС, ммоль/л	4,55 ± 0,18	6,64 ± 0,18*	5,42 ± 0,22*
ТГ, ммоль/л	1,2 ± 0,2	2,0 ± 0,2**	1,3 ± 0,21**
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,7 ± 0,15	3,9 ± 0,15**	3,3 ± 0,15*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3 ± 0,11	1,1 ± 0,1*	1,2 ± 0,09
ИА	2,1 ± 0,15	3,55 ± 0,3**	2,67 ± 0,12**
СРБ, нг/мл	1,8 ± 0,2	3,7 ± 0,3**	2,8 ± 0,1*
Mg сыворотка, ммоль/л	0,85 ± 0,03	0,59 ± 0,02**	0,87 ± 0,04**
МДА, мкмоль/л	4,71 ± 0,31	6,41 ± 0,74**	3,7 ± 0,4***

Статистическая значимость различий по отношению к группе контроля: * p < 0,05, ** p < 0,01, *** p < 0,001.

ИМТ – индекс массы тела, САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ИРИ – иммунореактивный инсулин, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ИА – индекс атерогенности, СРБ – С-реактивный белок, МДА – малоновый диальдегид.



продуктов их деградации – малонового деальдегида (МДА).

В стандартную программу лечения (бета-адреноблокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, фенофибраты) у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м² были добавлены пробиотик (Симбиолакт Комп.) и антиоксидант (Убихинон композитум – 2,2 мл в/м 2–3 раза в неделю). У всех больных проведено обследование полости рта с целью выявления воспаления пародонта, также проводилась процедура стандартной профессиональной гигиены с устранением местных факторов, способствующих скоплению и активации микробного статуса полости рта, и обучение правилам гигиенического ухода за полостью рта. Для объективной оценки клинического состояния пародонта определялись гигиенические индексы – индекс Green-Vermillion (1964), индекс Silness Loe (1962) – и индексы кровоточивости – индекс кровоточивости Muhlemann в модификации Cowell (1975). Кроме того, регистрировалась степень подвижности по Miller в модификации Flezar и глубина пародонтальных карманов [15]. Микробный статус полости рта оценивали с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени [11, 15].

В табл. 1 и 2 представлены суммарные результаты обследования пациентов в группах контроля и исследования до и после лечения (24 недели). В процессе наблюдения 4 пациента из группы исследования были исключены в связи с несоблюдением регламента обследования и лечения. Как видно из данных табл. 1, при практически идентичных демографических показателях (возраст и пол) статистически достоверная разница ИМТ ($p < 0,001$) сопровождалась статистически достоверной разницей в показателях углеводного и липидного обмена и уровня АД. Высокий уровень АД в группе пациентов с МС с большей степенью вероятности обусловлен активацией

Таблица 2. Динамика состояния пародонта до и после лечения (24 недели)

Состояние пародонта	Группа контроля		Исследуемая группа	
	До лечения (n = 15)	После лечения (n = 15)	До лечения (n = 54)	После лечения (n = 50)
ХГП, в том числе:	11 (73,3%)	9 (60)	54 (100%)	50 (100%)
■ легкой степени	6 (40%)	7 (46,7%)	5 (9,25%)	31 (62%)
■ средней степени	4 (26,7%)	2 (13,3%)	21 (38,9%)	17 (34%)
■ тяжелой степени	1 (6,6%)	–	28 (51,85%)	–

ХГП – хронический генерализованный пародонтит.

симптоадреналовой системы с компенсаторной гиперинсулинемией, как следствием инсулинорезистентности, и относительным снижением концентрации Мг сыворотки крови.

В исследуемой группе относительно низкий уровень гликемии натощак ($5,2 \pm 0,1$ ммоль/л) на фоне ИР (НОМА IR в группе исследования превышал аналогичный показатель в группе сравнения без признаков МС в 5,8 раза, $p < 0,001$) поддерживался компенсаторной гиперинсулинемией. В группе исследования иммунореактивный инсулин (ИРИ) натощак превышал аналогичный показатель в группе сравнения в 5,2 раза ($p < 0,001$). Интегральный показатель липидного спектра крови ИА в группе пациентов с признаками МС превышал аналогичный показатель в группе сравнения (ИА = $2,1 \pm 0,15$) в 1,7 раза ($p < 0,01$), что свидетельствует о нарушениях холестерина обмена в сторону атерогенности плазмы крови. В группе исследования отмечена активация окислительных процессов (уровень МДА статистически достоверно превышал аналогичный показатель группы сравнения в 1,4 раза ($p < 0,05$)) с одновременным повышением системного воспаления (СРБ в исследуемой группе превышал аналогичный показатель в группе пациентов без МС в 1,5 раза). Более выраженные провоспалительные и окислительные процессы в группе больных с МС сопровождалась в 100% случаев наличием хронического генерализованного пародонтита различной степени тяжести, в кон-

трольной группе аналогичная патология регистрировалась в 73,3% наблюдений – по количественному составу с более легкой степенью тяжести (табл. 2).

В контрольной группе бактериальная масса в полости рта (по данным ПЦР в реальном времени) в зависимости от тяжести пародонтита колебалась от 10^3 до 10^5 КОЕ, у больных с МС – от 10^5 до 10^8 КОЕ, что указывает на более выраженное изменение биоценоза полости рта.

После проведенного лечения с добавлением симбиотиков и антиоксидантов (24 недели – контрольная точка) у пациентов с МС на фоне статистически достоверного снижения ИМТ до $29,9 \pm 0,6$ кг/м² (исходно $32,7 \pm 0,8$ кг/м²) отмечены статистически достоверные изменения со стороны показателей системного воспаления и окислительного стресса. Концентрация СРБ снизилась с $3,7 \pm 0,3$ до $2,8 \pm 0,1$ нг/мл, МДА уменьшилась с $6,41 \pm 0,74$ до $3,7 \pm 0,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$).

Статистически достоверная положительная динамика со стороны системного воспаления (снижение концентрации СРБ на 18,7%) и активности окислительного статуса (уменьшение МДА на 42,3%) сопровождалась статистически достоверной положительной динамикой показателей углеводно-липидного обмена (НОМА IR, HbA1c, ИА). В группе пациентов с МС показатель ИР НОМА IR снизился с $3,0 \pm 0,2$ до $2,5 \pm 0,1$ с одновременным уменьшением концентрации ИРИ натощак с $13,1 \pm 1,1$ до $11,4 \pm 0,9$ мкМЕ/мл ($p < 0,01$),



что свидетельствует о восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов. Стабилизация гликемического профиля у больных с МС на фоне проведенного лечения с включением симбиотиков и антиоксидантов документируется статистически достоверным снижением HbA1c на 9,8% ($p < 0,05$).

На фоне гиполипидемической терапии (фенофибрат 145 мг) добавление симбиотиков и антиоксидантов способствовало более выраженному улучшению липидного спектра крови – уровни общего холестерина, ТГ, ЛПНП снизились на 18,4, 35 и 13,2% соответственно – с одновременным ростом концентрации ЛПВП на 9,1% (различия с исходным показателем статистически достоверны, $p < 0,05$). Подобная положительная динамика со стороны липидного спектра крови суммарно способствовала уменьшению интегрального показателя атерогенности плазмы крови (ИА) на 24,8% ($p < 0,05$).

В целом по группе больных с МС снижение ИМТ составило 8,6%, НОМА IR (показатель ИР) – 18%,

включение в комплексную программу лечения на ранних этапах развития МС пробиотиков и антиоксидантов патогенетически обосновано и способствует восстановлению микрофлоры пищеварительного тракта.

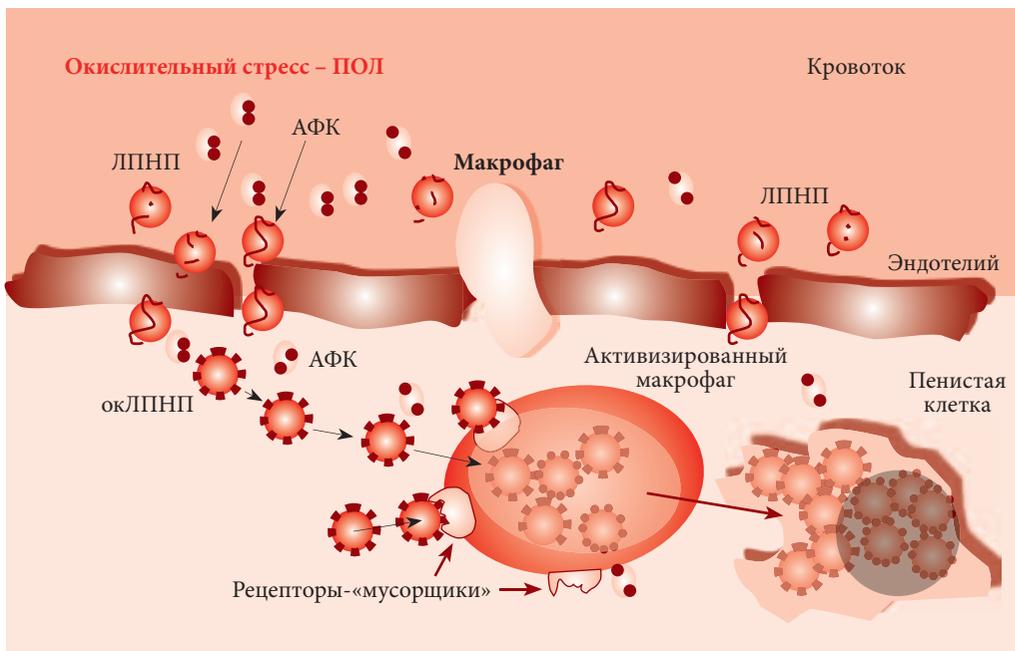
компенсаторной гиперинсулинемии (ИРИ натошак) – 13%, что суммарно через уменьшение активности симпатической нервной системы способствовало восстановлению АД до целевого уровня. Так, до лечения показатели САД/ДАД равнялись $155,3 \pm 7,2 / 92,1 \pm 4,3$ мм рт. ст., после лечения – $137 \pm 6,8 / 80,7 \pm 3,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

В конце лечения при контрольном исследовании микрофлоры полости рта у пациентов с МС отмечено практически 1,5-кратное статистически достоверное уменьшение диапазона микробной массы: с 10^5 – 10^8 до 10^3 – 10^5 КОЕ, что клинически документировалось уменьшением тяжести пародонтита в целом по группе (табл. 2).

По данным различных авторов, состояние микробиоценоза пищеварительного тракта на различных его уровнях (полость рта, кишечник) подвержено реверсивному взаимовлиянию. Высокая степень положительной корреляции, выявляемая между патогенной и условно-патогенной микрофлорой полости рта и кишечника, свидетельствует о том, что эти представители микрофлоры могут перемещаться из верхних резервуаров (полость рта) и наоборот (рефлюксogenно) – из кишечника в пищевод и в полость рта. Подобные транслокации микроорганизмов оказывают взаимовлияние на локальный биоценоз, на системное и региональное воспаление, локальный и общий иммунитет [2, 3, 5, 15, 17, 20].

Таким образом, у пациентов с абдоминальным типом ожирения и МС (ИМТ ≥ 25 кг/м²) в подавляющем большинстве случаев (80–90%) имеет место нарушение микробиоза кишечника (дисбиоз), которое сопровождается развитием системного воспаления, активацией свободнорадикальных процессов (окислительный стресс), снижением регионального и общего иммунитета. Таким образом, дисбиоз кишечника, активация провоспалительных цитокинов, процессов перекисного окисления липидов, будучи факторами риска на начальном этапе сердечно-сосудистого континуума, способствуют формированию ИР и нарушению углеводно-липидного обмена с развитием НТГ или СД 2 типа, атерогенной дислипидемии.

Контаминация патогенной или условно-патогенной микрофлорой кишечника облигатно ведет к изменению аутохтонной мик-



АФК – активные формы кислорода, ПОЛ – перекисное окисление липидов, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, окЛПНП – окисленные ЛПНП.

Рис. 4. Схема формирования атеромы

Умные бактерии для Вашего здоровья

**SYMBIO
LACT[®]** Comp.

Симбиолакт Комп. – это идеально сбалансированный пробиотик из Германии, содержащий полезные лакто- и бифидобактерии для всех отделов пищеварительного тракта. Эти бактерии не просто стабилизируют микрофлору и устраняют расстройства кишечника, но и стимулируют иммунитет и даже противодействуют аллергии. Регулярное употребление пробиотика Симбиолакт Комп. (по 1 пакетик каждый день) – важный вклад в сохранение здоровья взрослых и детей.



Прием
лекарственных
средств



Несбалансированное
питание



Стресс
и психологическое
напряжение



Реклама

Гос. регистрация № RU.77.99.11.003.Е.002735.02.11 от 15.02.2011

Подробная информация на
сайте www.symbiopharm.ru

БАД. НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВОМ



рофлоры ротовой полости с поражением пародонта различной степени тяжести, что реверсивно способствует прогрессированию патологии пищеварительного тракта: хронический генерализованный пародонтит, эзофагит, гастродуоденит, энтероколит, стеатоз, стеатогепатит, НЖБП.

У пациентов с пародонтитом по сравнению с людьми со здоровым пародонтом определяется более высокий уровень медиаторов системного воспаления в сыворотке крови, включая СРБ – медиатор острой фазы воспаления, имеющий высокую корреляционную связь с развитием сердечно-сосудистых осложнений.

Участие пародонтита в активации формирования атерогенеза гипотетически выглядит следующим образом: макрофаги, мигрируя через эндотелиальные щели в адвентицию сосудистой стенки, захватывают холестерин в виде окисленных ЛПНП, превращаются в пенные клетки, которые подвергаются апоптотическому распаду с депонированием липидов в субэндотелиальном пространстве с формированием атеросклеротической бляшки (рис. 4).

На заключительной и клинически важной стадии атерогенеза происходит ферментативное разрушение внеклеточного матрикса и фиброзной «оболочки» атеромы с повреждением ее целостности. На поврежденной оболочке атеромы формируется тромб с различной степенью окклюзии артериального русла с развитием острого коронарного синдрома или инсульта (рис. 5).

Доказательные подтверждения влияния пародонтита на атеро-

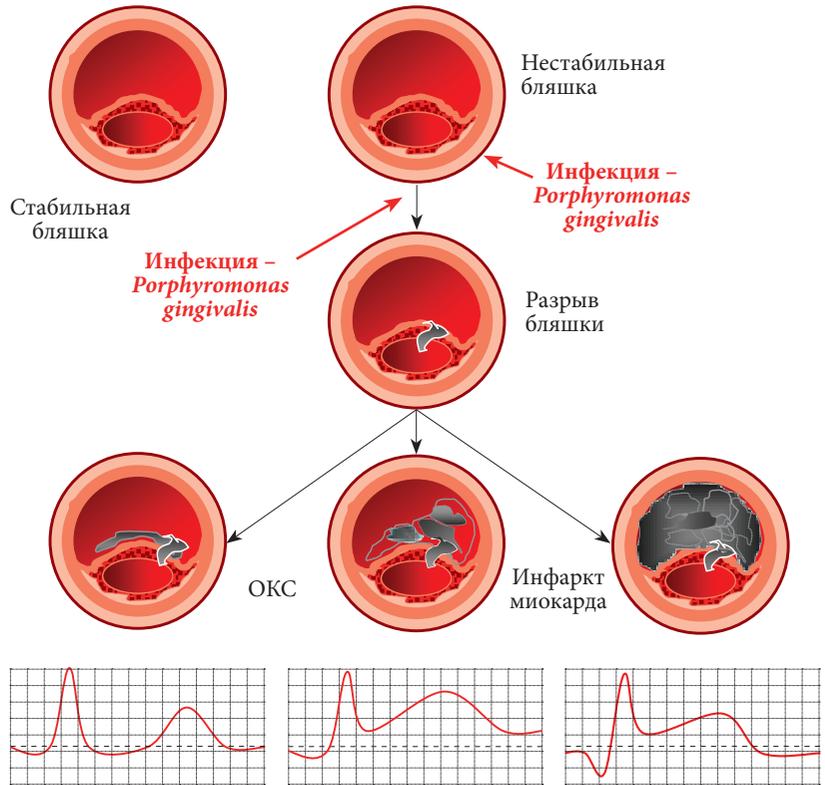


Рис. 5. Формирование нестабильной бляшки и острого коронарного синдрома (ОКС)

генез, помимо вышеперечисленных биологических сценариев, были получены при эндартерэктомии: в составе биоптатов были обнаружены ДНК бактерий и жизнеспособные бактерии, идентичные таковым в полости рта [12, 17, 18, 22–24]. Было также показано экспериментально, что инфицирование специфическими возбудителями пародонтита (*Porphyromonas gingivalis*) активизировало развитие атеросклероза сосудов [2, 13, 25].

В заключение отметим, что включение в комплексную программу лечения на ранних этапах развития МС пробиотиков

и антиоксидантов патогенетически обосновано и способствует восстановлению микрофлоры пищеварительного тракта. В свою очередь нормализация микрофлоры пищеварительного тракта способствует восстановлению общего и регионального иммунного статуса, улучшению репаративных процессов пародонта, купированию окислительных процессов, восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, нормализации липидно-углеводного спектра крови, что подтверждается результатами нашего исследования и данными литературы. ☺

Литература

1. Арутюнов Г.П., Кафарская Л.И., Власенко В.К. и др. Биоценоз кишечника и сердечно-сосудистый континуум // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 5. С. 224–229.
2. Папапану П.Н. Связь пародонтита и атеросклероза сосудов: актуальные данные и значимость для специалистов и общества // Лечащий врач. 2013. № 7. С. 44–48.
3. Billings F. Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis // Arch. Int. Med. 1912. Vol. 9. P. 484–498.
4. O'Reilly P.G., Claffey N.M. A history of oral sepsis as a cause of disease // Periodontol. 2000. Vol. 23. P. 13–18.
5. Голофеевский В.Н. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Врач. 2013. № 7. С. 8–11.



6. Мычка В.Б., Иванов К.П., Шишова Т.А. и др. Метформин в лечении метаболического синдрома и сахарного диабета типа 2 // *Consilium medicum*. 2011. Т. 13. № 5. С. 117–121.
7. Шилов А.М., Зорина О.А., Петрухина Н.Б. Дисбиоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания // *Фарматека*. 2013. № 14. С. 85–91.
8. Conraads V.M., Jorens P.G., De Clerck L.S. et al. Selective intestinal decontamination in advanced chronic heart failure: a pilot trial // *Eur. J. Heart Fail*. 2004. Vol. 6. № 4. P. 483–491.
9. Звенигородская Л.А., Черкашова Е.А., Нилова Т.В. Некоторые особенности лечения атерогенной дислипидемии у больных с неалкогольной жировой болезнью печени // *Consilium medicum*. 2011. Т. 13. № 5. С. 110–116.
10. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. Атеросклероз и эндотоксин // *Клиническая геронтология*. 2004. № 7. С. 36–42.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА, 2006. С. 80–84.
12. Corraini P., Baelum V., Pannuti C.M. et al. Subgingival microbial profiles as diagnostic markers of destructive periodontal diseases: a clinical epidemiology study // *Acta Odontol. Scand*. 2013. Vol. 71. № 2. P. 289–299.
13. Tonetti M.S., van Dyke T.E.; Working group 1 of the joint EFP/AAP workshop. Periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease: consensus report of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases // *J. Clin. Periodontol*. 2013. Vol. 40. Suppl. 14. P. S24–S29.
14. Чихачева Е.В., Тетерина Л.П. Нарушения микробиоза кишечника у пациентов с хроническими заболеваниями печени // *Врач*. 2013. № 7. С. 34–39.
15. Зорина О.А., Петрухина Н.Б., Борискина О.А., Беркутова И.С. Взаимосвязь качественного и количественного состава биоценозов ротовой полости и индивидуального генетического профиля на фоне воспалительных заболеваний пародонта. 2012. С. 3–26.
16. Суворов К.В. Пародонтит и биоценоз пищеварительного тракта: этиопатогенетические взаимосвязи и клиническое значение: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тверь, 2013. С. 3–23.
17. D'Aiuto F., Orlandi M., Gunsolley J.C. Evidence that periodontal treatment improves biomarkers and CVD outcomes // *J. Clin. Periodontol*. 2013. Vol. 40. Suppl. 14. P. S85–S105.
18. Gane E.J., Stedman C.A., Hyland R.H. et al. Nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus ribavirin for hepatitis C // *N. Engl. J. Med*. 2013. Vol. 368. № 1. P. 34–44.
19. Микробиология и иммунология для стоматологов / под ред. Р.Дж. Ламонта, М.С. Лантц, Р.А. Берне, Д.Дж. Лебланка; пер. с англ. под ред. В.К. Леонтьева. М.: Практическая медицина, 2010. С. 3–504.
20. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению / под ред. Е.И. Ткаченко, А.Н. Суворова. СПб.: СпецЛит, 2006. С. 3–56.
21. Карнейро де Мура М. Неалкогольный стеатогепатит // *Клинические перспективы в гастроэнтерологии, гепатологии*. 2001. № 3. С. 12–15.
22. Krüger S., Kunz D., Graf J. et al. Endotoxin sensitivity and immune competence in chronic heart failure // *Clin. Chim. Acta*. 2004. Vol. 343. № 1–2. P. 135–139.
23. Lockhart P.B., Bolger A.F., Papapanou P.N. et al. Periodontal disease and atherosclerotic vascular disease: does the evidence support an independent association?: a scientific statement from the American Heart Association // *Circulation*. 2012. Vol. 125. № 20. P. 2520–2544.
24. Spradling P.R., Rupp L., Moorman A.C. et al. Hepatitis B and C virus infection among 1.2 million persons with access to care: factors associated with testing and infection prevalence // *Clin. Infect. Dis*. 2012. Vol. 55. № 8. P. 1047–1055.
25. Thiha K., Takeuchi Y., Umeda M. et al. Identification of periodontopathic bacteria in gingival tissue of Japanese periodontitis patients // *Oral Microbiol. Immunol*. 2007. Vol. 22. № 3. P. 201–207.

Interdependence of metabolic-associated cardiovascular diseases and inflammatory gastrointestinal disorders (parodontitis, gastritis, enterocolitis)

A.M. Shilov, A.A. Maryanovsky, N.B. Petrukhina, O.A. Zorina

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'I.M. Sechenov First Moscow State Medical University' of the Ministry of Health of the Russian Federation

Contact person: Aleksandr Mikhaylovich Shilov, alexmshilov@mail.ru

The article addresses mechanisms of pathophysiological interdependence of impaired gastrointestinal microbial balance (parodontitis, intestinal dysbiosis) and carbohydrate and lipid metabolism disorders in patients with metabolic syndrome (MS). 69 patients were enrolled in the study; 54 of them had abdominal obesity and body mass index >25 kg/m². 90% of patients with abdominal obesity had imbalance of parodontal and intestinal microbiosis. In patients with early stages of MS, adding probiotics (intestinal flora correctors) and antioxidants resulted in improvement of general and regional immune status, redox balance and parodontal reparation processes, correction of atherogenic dyslipidemia and carbohydrate metabolism.

Key words: intestinal dysbiosis, parodontitis, metabolic syndrome, atherogenesis, probiotics and antioxidants

кардиология и ангиология



Метаболический синдром: когда необходим перевод пациента с монотерапии на комбинированную антигипертензивную терапию?

Е.И. Тарловская

Адрес для переписки: Екатерина Иосифовна Тарловская, etarlovskaya@mail.ru

Одна из причин недостижения целевого уровня артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией (АГ) – игнорирование врачом при выборе тактики ведения конкретного пациента его клинического портрета. На клиническом примере пациентки с лабильной АГ I степени и метаболическим синдромом пошагово разобран алгоритм действий врача при назначении антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, артериальное давление, метаболический синдром, лозартан, амлодипин

Введение

Несмотря на большое число обучающих мероприятий по выбору тактики лечения артериальной гипертензии (АГ), на практике врачи далеко не всегда руководствуются клиническими рекомендациями и советами экспертов, а зачастую используют свои собственные наработанные схемы. Как правило, врач не анализирует клинический портрет пациента и, соответственно, назначаемое лечение не учитывает индивидуальные особенности конкретного больного. На наш взгляд, это одна из причин низкой частоты достижения целевого уровня артериального давления (АД). Недавно

проведенное в девяти странах Центральной и Восточной Европы исследование показало, что в среднем только у 27% пациентов с АГ, получающих лечение, достигается целевой уровень АД (< 140/90 мм рт. ст.) [1]. При этом, по данным опроса европейских врачей, средние уровни систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), при которых они предприняли бы немедленные действия, намного выше рекомендуемых (168,2 ± 17,1 / 100,1 ± 7,8 мм рт. ст.) [2].

Эта тенденция не может не вызывать тревогу, поскольку проведенное в США исследование NHANES III (Third National Health

and Nutrition Examination Survey – Третье национальное исследование здоровья и питания) показало, что на состоянии здоровья пациента одинаково неблагоприятно отражаются как отсутствие лечения АГ, так и отсутствие контроля АД при лечении. Риск смерти от любой причины и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, получавших лечение, но не достигавших контроля АД, был на 57 и 74% выше, а у лиц, не получавших лечение, – на 34 и 37% выше, чем у пациентов с АГ, у которых на фоне лечения достигался контроль АД [3]. На это следует обращать особое внимание врачей при проведении клинических разборов. Для повышения эффективности лечения пациента с АГ врачам можно порекомендовать составление краткого клинического портрета пациента с обозначением всех проблем, которые следует решить или учесть при выборе терапии.

Клинический случай

В качестве примера такого подхода приводим клинический разбор истории болезни пациентки М., 52 лет.



Пациентка обратилась к врачу 10.07.2013 в связи с нестабильными показателями АД в течение последнего месяца (колебания АД от 135/85 до 160/95 мм рт. ст. в течение суток, максимальные значения – утром). При повышении АД пациентка ощущала боли в затылочной области. Последнюю неделю принимала нимесулид в связи с болями в поясничном отделе позвоночника.

Из анамнеза известно, что у больной 2 года назад стало повышаться АД до 155/95 мм рт. ст. и ей был назначен лозартан 50 мг/сут, 6 месяцев назад дозу лозартана увеличили до 100 мг/сут.

При объективном осмотре выявлено: пульс 68 уд/мин, ритмичный, АД 155/94, 150/93 и 158/95 мм рт. ст. при трехкратном измерении с интервалом 5 минут. Максимальное различие уровней САД составило 8 мм рт. ст., а ДАД – 2 мм рт. ст. С учетом указанных в анамнезе выраженных колебаний АД в течение суток можно предположить, что АД у пациентки лабильная.

При осмотре как отклонение от нормы оценено увеличение индекса массы тела до 29 кг/м² и окружности талии (ОТ) до 97 см.

Анализ крови пациентки показал, что глюкоза плазмы составляет 5,1 ммоль/л, триглицериды (ТГ) – 2,1 ммоль/л, общий холестерин (ОХС) – 4,8 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) – 1,2 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 2,9 ммоль/л, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – 87 мл/мин/1,73м², альбуминурия – 10 мг/сут. Пациентке проведен тест толерантности к глюкозе: уровень глюкозы крови через 2 часа после нагрузки составил 7,6 ммоль/л.

На электрокардиограмме (ЭКГ) выявлен синусовый ритм, частота сердечных сокращений (ЧСС) составила 67 уд/мин. Эхокардиография (ЭхоКГ) показала, что полости сердца не расширены, фракция выброса – 62%, индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) – 108 г/м². При ультразвуковом исследовании (УЗИ)

общей сонной артерии (ОСА) установлена толщина комплекса интима – медиа – 0,7 мм справа и слева. Исследование глазного дна выявило гипертоническую ангиопатию сетчатки.

Алгоритм принятия решения о тактике ведения пациента с АД предусматривает следующие этапы (шаги):

- ✓ Шаг 1 – создание клинического портрета пациента: факторы риска + поражение органов-мишеней + ассоциированные состояния = риск осложнений.
- ✓ Шаг 2 – выбор варианта лечения: монотерапия или комбинированная терапия.
- ✓ Шаг 3 – выбор класса(-ов) антигипертензивных препаратов.
- ✓ Шаг 4 – выбор конкретного(-ых) препарата(-ов).
- ✓ Шаг 5 – дозировка, режим назначения.

Шаг 1 – создание клинического портрета пациента

Для выполнения первого шага данного алгоритма врач должен включить в стандарт осмотра и обследования пациента с АД выявление факторов риска, оценку состояния органов-мишеней и выявление возможных ассоциированных заболеваний.

Факторы риска, которые должны быть оценены в процессе обследования пациента с АД:

- уровень САД и ДАД;
- возраст для мужчин > 55 лет, для женщин > 65 лет;
- курение;
- дислипидемия: ОХС > 5 ммоль/л, ХС ЛПНП > 3 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1 (для мужчин) и < 1,2 ммоль/л (для женщин), ТГ > 1,7 ммоль/л;
- семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний (для мужчин < 55 лет, женщин < 65 лет);
- абдоминальное ожирение: ОТ > 102 см (у мужчин) и > 88 см (у женщин);
- уровень глюкозы плазмы натощак 5,6–6,9 ммоль/л;
- отклонения от нормы при проведении теста толерантности к глюкозе.

В описываемом клиническом случае у пациентки имеются три фак-

тора риска: лабильная АД, повышение уровня ТГ и абдоминальное ожирение.

Для выявления поражений органов-мишеней при АД необходима оценка состояния сердца, почек и артерий.

При исследовании сердца в первую очередь необходимо исключить гипертрофию левого желудочка (ГЛЖ) с помощью ЭКГ и ЭхоКГ. Признаком ГЛЖ на ЭКГ является индекс Соколова – Лайона > 38 мм, а при ЭхоКГ – повышение ИММЛЖ > 125 г/м² у мужчин и > 110 г/м² у женщин. В нашем случае признаков ГЛЖ у пациентки не выявлено.

Для оценки состояния артерий проводится УЗИ ОСА. Признаками атеросклеротического поражения являются увеличение толщины комплекса интима – медиа ОСА > 0,9 мм или наличие атеросклеротических бляшек. Признаков атеросклеротического поражения артерий у пациентки не обнаружено. При исследовании функции почек рассчитывается СКФ и определяется уровень альбуминурии. Признаком поражения почек, как органа-мишени при АД, является повышение уровня сывороточного креатинина до 115–133 мкмоль/л у мужчин и 107–124 мкмоль/л у женщин, снижение СКФ < 60 мл/мин/1,73м² или клиренс креатинина < 60 мл/мин, а также микроальбуминурия 30–300 мг/сут. Признаков поражения почек у пациентки не обнаружено. Для выявления ассоциированных заболеваний необходимы внимательный сбор анамнеза, объективный осмотр и ряд исследований (например, осмотр глазного дна). К ассоциированным заболеваниям относятся:

- цереброваскулярные болезни: ишемический и геморрагический инсульт, транзиторные ишемические атаки;
- заболевания сердца: инфаркт миокарда, стенокардия, в том числе приведшие к коронарной реваскуляризации, тяжелая сердечная недостаточность;
- заболевания почек: диабетическая нефропатия, почечная недостаточность – сывороточный



креатинин > 133 ммоль/л у мужчин и > 124 ммоль/л у женщин, протеинурия > 300 мг/сут;

- заболевания периферических артерий: симптомное поражение периферических артерий;
- гипертоническая ретинопатия: геморрагии, экссудаты, отек соска зрительного нерва.

При опросе и осмотре признаков наличия ассоциированных заболеваний у пациентки не выявлено. Известно, что сахарный диабет (СД) и метаболический синдром существенно осложняют течение АГ и повышают риск осложнений у больных. В нашем случае признаков СД у пациентки не установлено, но ряд симптомов свидетельствует о наличии метаболических нарушений, в частности, присутствует основной признак метаболического синдрома – абдоминальное ожирение (ОТ = 97 см).

К дополнительным критериям метаболического синдрома относятся: АД > 140/90 мм рт. ст., ХС ЛПНП > 3,0 ммоль/л, ХС ЛПВП < 1,0 ммоль/л у мужчин и < 1,2 ммоль/л у женщин, ТГ > 1,7 ммоль/л, гипергликемия натощак $\geq 6,1$ ммоль/л, отклонения от нормы при оценке толерантности к глюкозе. В рассматриваемом случае у пациентки имеются два дополнительных критерия метаболического синдрома – АГ и повышенный уровень ТГ. Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [4], сочетание основного и двух дополнительных критериев указывает на наличие у пациента метаболического синдрома.

Таким образом, по результатам обследования пациентке был поставлен диагноз: «гипертоническая болезнь I стадии, АГ первой степени, абдоминальное ожирение, дислипидемия (метаболический синдром), уровень риска 3 (высокий)».

В итоге клинический портрет пациентки выглядит следующим образом:

- женщина, 52 года;
- АГ первой степени, лабильная;
- метаболический синдром;
- риск осложнений высокий;
- взаимодействие лекарственных

средств – одновременный прием нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и лозартана.

Шаг 2 – выбор варианта лечения: монотерапия или комбинированная терапия

В соответствии с российскими рекомендациями по диагностике и лечению АГ [4] при I степени повышения АД возможно назначение монотерапии. Но в рассматриваемой ситуации полная терапевтическая доза лозартана (100 мг/сут) не обеспечивает стабильного контроля АД, что является основанием для перехода на комбинированную терапию. Следует также учесть высокий сердечно-сосудистый риск у пациентки – это еще один аргумент в пользу выбора комбинированной терапии.

Шаг 3 – выбор класса(-ов) антигипертензивных препаратов

Выбор класса или сочетания классов лекарственных средств осуществляется на основании российских рекомендаций по диагностике и лечению АГ [4], где рассмотрены преимущественные показания к назначению различных групп антигипертензивных препаратов.

Очень важно учитывать наличие у пациентки, помимо АГ, метаболического синдрома, который не только значительно ухудшает прогноз, но и является предиктором неконтролируемой и рефрактерной АГ. Так, по данным F.R. Otero и соавт., метаболический синдром у пациента с АГ в 2,85 раза повышает риск неконтролируемой АГ и в 4,36 раза – риск рефрактерной АГ [5].

В клинических рекомендациях указано, что наиболее эффективны в случае сочетания АГ и метаболического синдрома блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагонисты кальция (АК) [4].

Исходя из рекомендаций по выбору рациональных сочетаний лекарственных средств в различных клинических ситуациях, больным АГ с метаболическим синдромом можно рекомендовать следующие

комбинации: БРА и АК, БРА и диуретики, ИАПФ и АК, ИАПФ и диуретики [4].

Шаг 4 – выбор конкретных препаратов в классе лекарственных средств

На момент обращения к врачу пациентка уже принимала БРА (лозартан 100 мг/сут) и менять препарат, скорее всего, не стоит по ряду причин. В частности, потому что у лозартана хороший профиль переносимости и доказано позитивное влияние БРА на прогноз у пациентов с АГ. Кроме того, одно из исследований показало, что БРА (лозартан) эффективнее в качестве стартовой антигипертензивной терапии у женщин, чем ИАПФ (эналаприл) [6].

Влияние лозартана на прогноз пациента с АГ отражено в инструкции по медицинскому применению лекарственного средства Козаар, где сказано, что препарат может применяться не только для лечения АГ, но и для снижения риска ассоциированной сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с АГ и ГЛЖ, что проявляется уменьшением совокупно частоты сердечно-сосудистой смертности, инсульта и инфаркта миокарда [7].

Пациентке можно рекомендовать новую фиксированную комбинацию лозартана 50 мг и амлодипина 5 мг (препарат Амзаар). Прежде всего потому, что комбинация БРА и АК рекомендована для лечения метаболического синдрома [4]. Второе, что стоит принять во внимание, – это лабильность АД. У пациентки в течение суток АД колеблется от 135/85 до 160/95 мм рт. ст. на фоне приема 100 мг лозартана. Кроме того, при трехкратном измерении АД на приеме у врача с интервалом 5 минут также зарегистрированы значимые колебания АД: 155/94, 150/93 и 158/95 мм рт. ст. В последнее время лабильности АД уделяют большое внимание при оценке прогноза заболевания. По данным исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial), вариабельность САД от визита к визиту была сильным фактором риска инфаркта



и инсульта во всех подгруппах, однако наибольшее прогностическое значение она имела в подгруппе больных с наименьшим достигнутым на фоне антигипертензивной терапии средним уровнем САД (менее 142,8 мм рт. ст.) ($p = 0,006$) [8]. Эти данные очень важны в описываемом случае, поскольку у пациентки невысокие показатели, но выраженная лабильность АД. В связи с этим для лечения целесообразно назначать препараты, в наибольшей степени корригирующие лабильность АД. В крупнейшем метаанализе, проведенном А. Webb и Р. Rothwell, показано, что только АК и диуретики достоверно снижали вариабельность САД у пациентов между визитами к врачу по сравнению с плацебо. Достоверного влияния других классов препаратов на вариабельность АД по сравнению с плацебо не обнаружено [9]. В целом добавление АК к другим антигипертензивным препаратам способствует значительному снижению вариабельности САД. Другие классы антигипертензивных препаратов (непетлевые диуретики, ИАПФ, антагонисты рецепторов ангиотензина II, бета-адреноблокаторы) достоверного влияния на вариабельность САД не оказывали [9].

Таким образом, с учетом наличия лабильной АГ представляется целесообразным назначить нашей пациентке фиксированную комбинацию лозартана и амлодипина (препарат Амзаар). Существует еще одна особенность клинического портрета пациентки, которую необходимо иметь в виду при назначении терапии: периодический прием нимесулида. Известно, что НПВС снижают эффективность гипотензивной терапии [4], но степень этого влияния для разных классов препаратов неодинакова. Так, метаанализ 54 исследований показал, что в максимальной степени НПВС снижают эффективность бета-адреноблокаторов и ИАПФ, несколько меньше – диуретиков и БРА и практически не влияют на действие АК. Таким образом, фиксированная комбинация лозартана и амлодипина подходит для назначения пациентке и с этой точки зрения [10–12].

Шаг 5 – дозировка, режим назначения

В восьминедельном многоцентровом рандомизированном двойном слепом клиническом исследовании III фазы проводилась оценка эффективности и безопасности применения фиксированной ком-

бинации Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг по сравнению с лозартаном 100 мг у пациентов с эссенциальной АГ, у которых при применении лозартана 100 мг не удалось добиться контроля АД. Основным критерием оценки эффективности было среднее изменение ДАД через 8 недель. Дополнительно анализировались следующие параметры: среднее изменение САД через 8 недель, частота ответа со стороны АД и безопасность. В данное исследование были включены 142 взрослых пациента с ДАД ≥ 90 мм рт. ст. у получавших терапию и ≥ 95 мм рт. ст. у не получавших терапию. Оценка основного критерия эффективности показала, что Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг достоверно более выраженно снижал среднее ДАД – на 11,7 мм рт. ст. – по сравнению с лозартаном 100 мг – на 3,2 мм рт. ст. – у пациентов, у которых при применении лозартана 100 мг не удалось добиться контроля. Снижение среднего САД достоверно составило 13,4 мм рт. ст. в группе пациентов, принимавших Амзаар (амлодипин/лозартан) 5/100 мг, по сравнению с группой пациентов, находившихся на терапии лозартаном 100 мг – 3,4 мм рт. ст. Частота ответа на лечение составила 90%

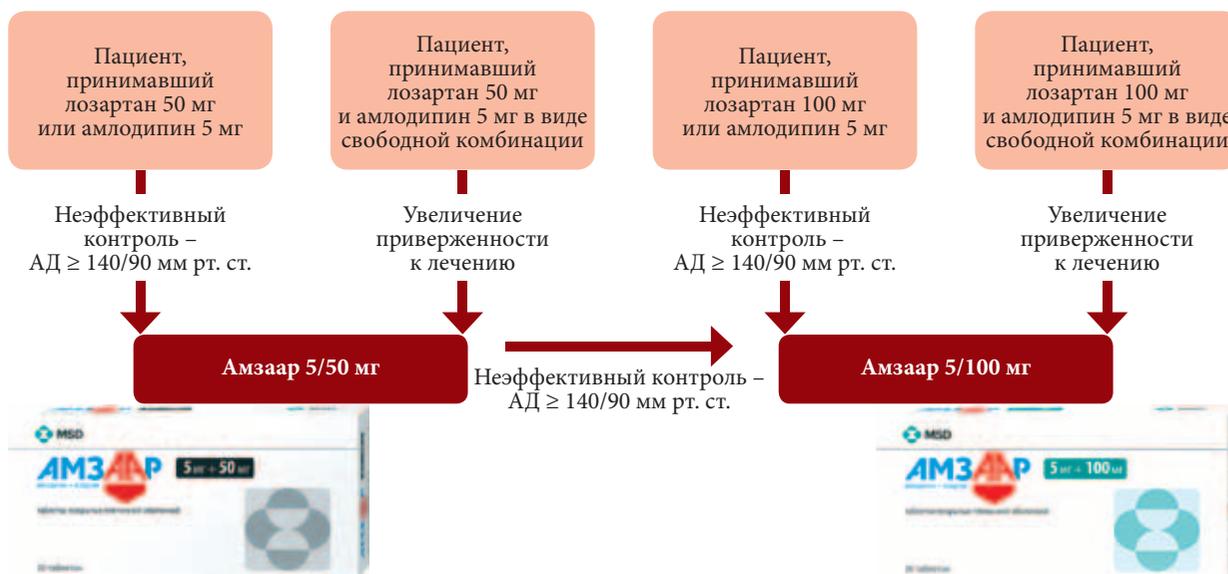


Рисунок. Алгоритм назначения препарата Амзаар*

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Амзаар.



в группе пациентов, принимавших Амзаар 5/100 (n = 70), по сравнению с 66,7% у пациентов, получавших лозартан 100 мг (n = 72) [13].

Заключение

Таким образом, применив стандартный алгоритм выбора лечения в описываемой клинической ситуации, нами обоснована целесообразность перевода пациентки с монотерапии лозартаном 100 мг на комбинацию лозартана 100 мг и амлодипина 5 мг (Амзаар) (рисунк). Основными аргументами для перевода стали особенности клинического портрета пациентки:

- недостаточная антигипертензивная эффективность лозартана 100 мг/сут;
- метаболический синдром, являющийся предиктором неконтролируемой и рефрактерной АГ, для лечения которой рекомендована комбинация БРА и АК [4];
- необходимость коррекции лабильности АД, при этом оптимальным классом лекарственных средств являются АК [4];
- необходимость периодического приема НПВС, которые в минимальной степени влияют на гипотензивные эффекты БРА и АК по сравнению с другими

классами антигипертензивных средств.

Согласно российским рекомендациям по диагностике и лечению АГ [4], комбинированная терапия БРА и АК имеет и другие показания к назначению – ишемическая болезнь сердца, гипертрофия миокарда левого желудочка, атеросклероз сонных и коронарных артерий, дислипидемия, СД, пожилой возраст пациента, изолированная систолическая АГ и кашель при приеме ИАПФ. Это значительно расширяет круг больных, для лечения которых фиксированная комбинация лозартана и амлодипина (Амзаар) является оптимальной. ☺

Литература

1. Grassi G., Cifkova R., Laurent S. et al. Blood pressure control and cardiovascular risk profile in hypertensive patients from central and eastern European countries: results of the BPCARE study // Eur. Heart. J. 2011. Vol. 32. № 2. P. 218–225.
2. Redon J., Erdine S., Böhm M. et al. Physician attitudes to blood pressure control: findings from the Supporting Hypertension Awareness and Research Europe-wide survey // J. Hypertens. 2011. Vol. 29. № 8. P. 1633–1640.
3. Gu Q., Dillon C.F., Burt V.L. et al. Association of hypertension treatment and control with all-cause and cardiovascular disease mortality among US adults with hypertension // Am. J. Hypertens. 2010. Vol. 23. № 1. P. 38–45.
4. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
5. Otero F.R., Grigorian L.S., Lado M.L. et al. Association between refractory hypertension and cardiometabolic risk. The HIPERFRE study // Nefrologia. 2008. Vol. 28. № 4. P. 425–432.
6. Тарловская Е.И., Суворова Д.А., Соболев А.А. Различная эффективность антигипертензивной терапии у женщин и мужчин: лозартан против эналаприла // Радиональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. Т. 7. № 6. С. 670–676.
7. Инструкция к препарату Козаар // www.vidal.ru/poisk_preparatov/cozaar.htm
8. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Prognostic significance of visit-to-visit variability, maximum systolic blood pressure, and episodic hypertension // Lancet. 2010. Vol. 375. № 9718. P. 895–905.
9. Webb A.J., Rothwell P.M. Effect of dose and combination of antihypertensives on interindividual blood pressure variability: a systematic review // Stroke. 2011. Vol. 42. № 10. P. 2860–2865.
10. Pope J.E. A Meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure // Arch. Intern. Med. 1993. Vol. 153. № 4. P. 477–484.
11. Johnston A.G., Nguyen T.V., Day R.O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis // Ann. Intern. Med. 1994. Vol. 121. № 4. P. 289–300.
12. Conlin P.R., Moore T.J., Swartz S.L. et al. Effect of indomethacin on blood pressure lowering by captopril and losartan in hypertensive patients // Hypertension. 2000. Vol. 36. № 3. P. 461–465.
13. Hong B.K., Park C.G., Kim K.S. et al. Comparison of the efficacy and safety of fixed-dose amlodipine/losartan and losartan in hypertensive patients inadequately controlled with losartan: a randomized, double-blind, multicenter study // Am. J. Cardiovasc. Drugs. 2012. Vol. 12. № 3. P. 189–195.

Metabolic syndrome: when combination antihypertensive therapy is necessary?

Ye.I. Tarlovskaya

Kirov State Medical Academy of the Ministry of Health of Russia

Contact person: Yekaterina Iosifovna Tarlovskaya, etarlovskaya@mail.ru

Failure of antihypertensive therapy may be due to disregarding patient's clinical features. A case report of woman with labile grade 1 hypertension and metabolic syndrome is presented to demonstrate stepwise approach to antihypertensive therapy selection.

Key words: arterial hypertension, blood pressure, metabolic syndrome, losartan, amlodipine

Представляем

АМЗААР

амлодипин+лозартан

ВЗАИМОДОПОЛНЯЮЩАЯ МОЩНОСТЬ В СНИЖЕНИИ АД

Взаимодополняющий механизм действия
лозартана и амлодипина для эффективного
снижения артериального давления
в одной таблетке¹

**ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ ПОКАЗАНА КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ,¹
ПАЦИЕНТАМ С АГ, КОТОРЫМ НЕДОСТАТОЧНО МОНОТЕРАПИИ
ЛОЗАРТАНОМ ИЛИ АМЛОДИПИНОМ¹**

Перед назначением любого препарата, упомянутого в данном материале, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией по применению, предоставляемой компанией-производителем. Компания MSD не рекомендует применять препараты компании способами, отличными от описанных в инструкции по применению.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к активным компонентам и/или вспомогательным компонентам препарата, беременность и период грудного вскармливания, тяжелая печеночная недостаточность, гемодинамически выраженный стеноз устья аорты, шок, возраст до 18 лет, тяжелая артериальная гипотензия.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ: наиболее частыми побочными эффектами в клинических исследованиях АМЗААРа были головная боль и головокружение.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: применение препаратов во время второго и третьего триместров беременности, оказывающих прямое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, может привести к повреждению и гибели развивающегося плода. При установлении беременности следует немедленно прекратить прием препарата АМЗААР®

Ссылки: 1. Data on file, MSD Реклама



ООО «МСД Фармасьютикалс», Россия, 115093, г. Москва,
ул. Павловская, д. 7, стр. 1,
тел.: +7 (495) 916 71 00, факс: +7 (495) 916 70 94, www.merck.com
CARD-1069260-0009 2/2013





ГБОУ ВПО
«Северо-Западный
государственный
медицинский
университет
им. И.И. Мечникова»
Минздрава России,
кафедра кардиологии

Тромбоэмболия легочной артерии: принципы диагностики, анти тромботическая терапия и профилактика

Л.Л. Берштейн

Адрес для переписки: Леонид Львович Берштейн, l_berstein@yahoo.com

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) является одним из самых распространенных и опасных острых заболеваний сердечно-сосудистой системы. Состояния, сопровождающиеся повышенным риском ТЭЛА, включают целый ряд кардиологических и некардиологических заболеваний. Поскольку диагностика ТЭЛА часто затруднена, заболевание во многих случаях не распознается. В обзоре представлен современный взгляд на диагностику, лечение и профилактику ТЭЛА, а также основные принципы анти тромботической терапии.

Ключевые слова: *тромбоэмболия легочной артерии, антикоагулянтная терапия, профилактика*

Введение

Тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) занимает одно из ведущих мест в структуре сердечно-сосудистой заболеваемости и сопровождается высокой летальностью пациентов. ТЭЛА нередко является непосредственной причиной смерти при целом ряде тяжелых кардиологических и некардиологических состояний (сердечная недостаточность, зло-

качественные опухоли), а может возникать и без видимых предвестников у практически здоровых молодых людей – например, в результате иммобилизации при лечении травмы. С учетом патогенеза этого заболевания в лечении пациентов с ТЭЛА ключевую роль играет анти тромботическая терапия. При ТЭЛА высокого риска важнейшую роль играет своевременное восстановление

проходимости легочного русла, для чего в первую очередь используется фармакологическая реперфузия – тромболизис, с последующим назначением антикоагулянтов. При немассивных ТЭЛА антикоагулянтная терапия является основой лечения. Соблюдение стандартов вторичной профилактики, которая также проводится антикоагулянтными препаратами, обеспечивает резкое снижение вероятности рецидива ТЭЛА.

Кроме того, становится все более очевидным значение первичной профилактики, поскольку риск развития ТЭЛА повышается при целом ряде распространенных терапевтических и хирургических заболеваний. В то же время необходимость оценки риска ТЭЛА и адекватного назначения антикоагулянтов для первичной профилактики – вопрос, пока недостаточно хорошо освещенный отечественными, да и зарубежными стандартами.



Тромбоэмболия легочной артерии представляет собой острую тромботическую окклюзию ствола легочной артерии, ее главных, долевых или сегментарных ветвей, возникающую главным образом вследствие эмболизации из венозной системы или правых камер сердца. ТЭЛА и тромбоз глубоких вен нижних конечностей (ТГВ) часто объединяют общим термином «венозная тромбоэмболическая болезнь» (ВТЭ), поскольку оба состояния имеют общий патогенез и часто сосуществуют.

ТЭЛА – одно из самых распространенных сердечно-сосудистых заболеваний: например, в США регистрируют 600 000 случаев ТЭЛА в год, а случаев острого коронарного синдрома, для сравнения, – около 1,5 млн, при этом инфарктов миокарда с подъемом сегмента ST – около 300 000 [1, 2]. В развитых странах ТЭЛА занимает третье место среди причин сердечно-сосудистой смертности после инфаркта миокарда и инсульта. По данным регистра г. Мальмё (Швеция), ТЭЛА служит причиной

13% случаев смерти, причем прижизненно диагностируется лишь в 2% случаев. Диагноз ТЭЛА подтверждается у 10–35% пациентов, у которых он подозревался.

В 95% случаев источником ТЭЛА является система нижней полых вен (глубокие вены нижних конечностей и таза), в 1,5–2% – система верхней полых вен, в 3–15% – правое предсердие, правый желудочек или левое предсердие при наличии открытого овального окна, обычно при фибрилляции предсердий.

ТЭЛА (часто бессимптомную) обнаруживают при перфузионной сцинтиграфии легких у 50% пациентов с ТГВ нижних конечностей. В свою очередь ТГВ инструментально выявляют в 70% случаев ТЭЛА. В связи с этим, как упоминалось выше, для обозначения обоих состояний применяют единый термин ВТЭ [1].

Факторы риска ТЭЛА

Вероятность ТГВ повышается при наличии факторов классической триады Вирхова: повреждения

венозного эндотелия (чаще в результате воспаления – флебита), замедления венозного кровотока, гиперкоагуляции. Состояния, сопровождающиеся повышенным риском ТГВ и ТЭЛА, перечислены в табл. 1 [1, 3, 4]. Отметим, что наличие сочетания факторов риска повышает категорию риска пациента. Например, злокачественная опухоль и химиотерапия по отдельности являются факторами среднего риска, но их сочетание приводит к высокому риску ВТЭ. Наследственная предрасположенность к венозному тромбозу, в том числе ТЭЛА, может быть обусловлена целым рядом различных состояний и объединяется понятием тромбофилии. Среди основных причин тромбофилии выделяют следующие:

- мутация G1691A гена фактора V (Лейденская) – резистентность к активированному протеину С;
- мутация G20210A гена протромбина (фактора II);
- мутация с667T гена метилтетрагидрофолатредуктазы;
- дефицит протеина С;

Таблица 1. Основные факторы риска ТЭЛА/ТГВ

Высокий риск	Средний риск	Низкий риск
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Травма <ul style="list-style-type: none"> ■ перелом шейки бедра/нижней конечности ■ протезирование тазобедренного/коленного сустава ■ множественная и сочетанная травма ■ травма спинного мозга ✓ Общая хирургия <ul style="list-style-type: none"> ■ большая общая операция у пациентов старше 60 лет ■ большая общая операция у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭ ✓ Терапия/неврология <ul style="list-style-type: none"> ■ сепсис (в том числе ИЭ) ■ тромбофилия ■ инсульт с параличом ■ острое заболевание легких + ИВЛ ✓ Прочее <ul style="list-style-type: none"> ■ ожоги > 20% площади тела 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Терапия/онкология <ul style="list-style-type: none"> ■ госпитализация по поводу ХСН III–IV степени ■ ДН без ИВЛ ■ центральный венозный катетер ■ злокачественная опухоль ■ химиотерапия ■ ВТЭ в анамнезе ✓ Гинекология/акушерство <ul style="list-style-type: none"> ■ большая гинекологическая операция у пациентки < 40 лет на фоне терапии эстрогенами ■ пероральные контрацептивы ■ беременность/послеродовый период ✓ Общая хирургия <ul style="list-style-type: none"> ■ большая общая операция у пациентов 40–60 лет без дополнительных факторов риска ВТЭ ■ малая операция у пациентов старше 60 лет ■ малая операция у пациентов 40–60 лет, имеющих дополнительные факторы риска ВТЭ ✓ Травма <ul style="list-style-type: none"> ■ артроскопия коленного сустава ■ разрыв связок / сухожилий голени 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Постельный режим более 3 дней ✓ Длительное сидение (самолет) ✓ Пожилой возраст ✓ Лапароскопическая операция ✓ Ожирение ✓ Беременность/предродовый период ✓ Варикозное расширение вен ✓ Малая операция (< 30 мин) у пациентов < 40 лет без дополнительных факторов риска ВТЭ

ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ДН – дыхательная недостаточность, ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ИЭ – инфекционный эндокардит, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.



Таблица 2. Обычный алгоритм диагностики при клиническом подозрении на ТЭЛА

Рутинные исследования	1. Физикальное исследование 2. ЭКГ 3. Рентгенография органов грудной клетки
Целенаправленная косвенная инструментальная и лабораторная диагностика	4. Эхокардиография 5. D-димер 6. УЗИ глубоких вен нижних конечностей
Специфическая инструментальная диагностика	7. Вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия 8. Ангиопульмонография 9. Мультиспиральная компьютерная томография с контрастированием

ЭКГ – электрокардиография, УЗИ – ультразвуковое исследование.

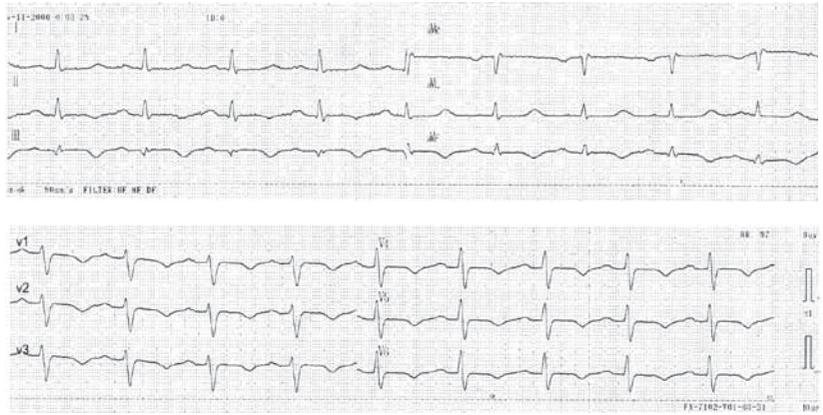


Рис. 1. Массивная ТЭЛА: инверсия Т, распространяющаяся до левых грудных отведений

Таблица 3. ЭКГ- и рентгенологические признаки ТЭЛА

ЭКГ	Рентгенография органов грудной клетки
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Инверсия «Т» в V1–V4 (массивная ТЭЛА) ✓ QR в V1 ✓ S1Q3T3 ✓ Полная/неполная блокада правой ножки пучка Гиса ✓ Смещение переходной зоны влево (глубокие зубцы S до V5–V6) ✓ Отклонение электрической оси сердца вправо 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Высокое и малоподвижное стояние купола диафрагмы со стороны пораженного легкого вследствие уменьшения легочного объема в результате появления ателектазов и воспалительных инфильтратов ✓ Ампутация на уровне главной или долевой ветви легочной артерии с обеднением/исчезновением легочного сосудистого рисунка (симптом Вестермарка) ✓ Дисковидные ателектазы ✓ Периферическая субплевральная треугольная тень (инфаркт легкого) ✓ Расширение тени верхней полой вены, выбухание второй дуги по левому контуру сердечной тени ✓ Плевральный выпот

- дефицит протеина S;
- дефицит антитромбина III;
- дисфибриногенемия;
- гипергомоцистеинемия;
- повышение уровня факторов VIII, IX, XI.

Приблизительно у 20% пациентов ТЭЛА развивается в отсутствие факторов риска.

Краткие сведения о диагностике

Обычная последовательность диагностических действий при подозрении на ТЭЛА представлена в табл. 2.

Из клинических признаков наиболее постоянно при ТЭЛА наблюдаются одышка, тахипноэ и тахикардия. При массивной ТЭЛА могут выявляться физикальные признаки острой перегрузки правого желудочка – растяжение яремных вен, шум трикуспидальной регургитации, правожелудочковый ритм гало-

па. Однако большинство жалоб и объективных симптомов недостаточно чувствительны и малоспецифичны [5].

Для оценки клинической вероятности ТЭЛА предложено несколько количественных систем, в том числе пересмотренный Женевский алгоритм и алгоритм P.S. Wells [1].

ЭКГ- и рентгенологические признаки ТЭЛА представлены в табл. 3 [1, 5] и на рис. 1. Они характеризуются низкой чувствительностью (< 50%).

Компрессионная эхография вен нижних конечностей позволяет оценить наиболее типичные места тромбообразования системы нижней полой вены. Исследование выполняется билатерально в двух основных точках – паховой области и подколенной ямке. Основной критерий ТГВ – неполная компрессия вены. Чувствительность и специфичность методики

в отношении ТГВ – более 90% [6]. D-димер является продуктом деградации перекрестно связанного фибрина. Уровень его повышается (> 500 мкг/л) при наличии свежего тромба. Повышение D-димера неспецифично: оно также наблюдается при инфаркте миокарда, опухолях, инфекциях, травмах, расслаивающей аневризме аорты. Оценка D-димера является исследованием первого ряда при подозрении на ТЭЛА у гемодинамически стабильного пациента [1, 3, 7, 8].

Эхокардиография играет ключевую роль в экспресс-диагностике ТЭЛА, в первую очередь у пациентов с нестабильной гемодинамикой (артериальная гипотония, шок). С помощью эхокардиографии проводят дифференциальную диагностику с рядом состояний, сопровождающихся схожей клинической картиной: острым инфарктом миокарда, острой кла-

панной недостаточностью (или тромбозом протеза клапана), тампонадой перикарда, расслаивающейся аневризмой аорты.

Косвенным признаком ТЭЛА, выявляемым при эхокардиографии, является перегрузка правых камер. При наличии гемодинамически значимой ТЭЛА выявляют ее косвенный признак – перегрузку правого желудочка давлением. При косвенной диагностике ТЭЛА во время эхокардиографии оценивают следующие признаки перегрузки правого желудочка объемом и давлением [1, 9]:

- дилатация полости правого желудочка;
- D-образная форма левого желудочка по короткой оси;
- парадоксальное движение межжелудочковой перегородки;
- высокоскоростная трикуспидальная регургитация;
- признак Макконелла: гипокинезия свободной стенки при нормальной сократимости вершины правого желудочка.

При острой ТЭЛА часто не нарушается спадение нижней полой вены на вдохе, так как давление в правом предсердии может быть нормальным. Этот признак более типичен для хронической рецидивирующей ТЭЛА и может наблюдаться при ряде других заболеваний (перикардит, трикуспидальный стеноз и пр.).

Помимо косвенных признаков острой перегрузки правого желудочка, эхокардиография позволяет непосредственно выявить тромбы в правых камерах, стволе и главных ветвях легочной артерии, особенно часто у гемодинамически нестабильных пациентов, и прямо подтвердить диагноз (рис. 2, 3). Выявление тромбоемболов в правых камерах или легочной артерии («в ходу») является индикатором массивной ТЭЛА; смертность среди этих пациентов составляет 30% в течение 24 ч. Данная эхокардиографическая находка служит основанием для лечения по алгоритму ТЭЛА с высоким риском (см. ниже). Следует отметить, что наличие у таких пациентов открытого овального окна (рис. 3) служит

противопоказанием к тромболитису из-за риска парадоксальной эмболии.

Используются три основные методики специализированной инструментальной диагностики ТЭЛА: вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких, рентгеноконтрастная пульмонография, компьютерная ангиография системы легочной артерии (предпочтительно мультиспиральная) [10–12]. Все методики обладают высокой чувствительностью, наибольшая – около 98% – у мультиспиральной компьютерной ангиографии (МСКТ) с контрастированием, которая считается методикой выбора (рис. 4). Специфичность пульмонографии и вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких при низкой клинической вероятности ТЭЛА относительно невысока (вероятны ложноположительные результаты). Методики оптимальны для диагностики ТЭЛА у стабилизированного пациента, однако общими их недостатками являются техническая сложность, большое время исследования и интерпретации результатов, необходимость транспортировки пациента из палаты интенсивной терапии. По этим причинам у наиболее тяжелых гемодинамически нестабильных пациентов с ТЭЛА их применение ограничено.

Оценка тяжести ТЭЛА и выбор тактики лечения

Согласно классификации Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) (2008), выделяют ТЭЛА с низким, промежуточным и высоким риском. В клинической практике часто применяют классификацию, связанную с калибром пораженных артерий легочного русла: ТЭЛА мелких ветвей (< 30% легочного русла), субмассивная (30–50% легочного русла) и массивная (> 50% легочного русла) ТЭЛА, что, как правило, совпадает с соответствующими уровнями риска. Для оценки уровня риска ТЭЛА используют клинические маркеры, маркеры дисфункции правого желудочка

и маркеры повреждения миокарда [1, 13, 14] (табл. 4).

Уровень мозгового натрийуретического пептида (BNP) и N-концевого фрагмента его предшественника (NT-proBNP) повышается при ТЭЛА в связи с растяжением правого желудочка.

Степень этого повышения пропорциональна тяжести со-

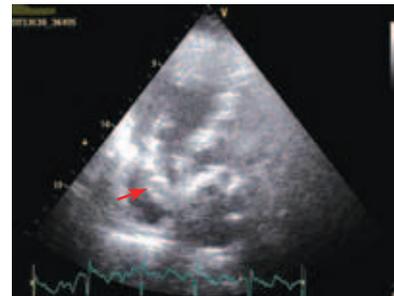


Рис. 2. Эхокардиограмма, 4-камерная верхушечная позиция. Крупный тромб «в ходу» (стрелка) в правом предсердии, примыкающий к межпредсердной перегородке и пролабирующий через трикуспидальный клапан в правый желудочек

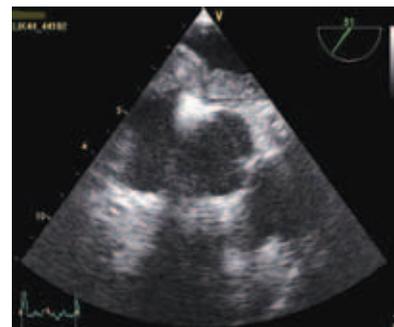


Рис. 3. Та же пациентка, что и на рис. 2. Чреспищеводная эхокардиография, среднепищеводная позиция с углом 50° и ротацией против часовой стрелки. Тромб в правом предсердии, пролабирующий в левое предсердие через открытое овальное окно



Рис. 4. Мультидетекторная компьютерная ангиография: крупный тромб в главных ветвях легочной артерии [11]



Таблица 4. Основные маркеры, используемые для стратификации риска при ТЭЛА

Клинические маркеры	Шок, гипотензия*
Маркеры дисфункции правого желудочка	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Дилатация, гипокинезия, перегрузка правого желудочка давлением при ЭхоКГ ✓ Дилатация правого желудочка при МСКТ ✓ Повышение BNP / NT-proBNP ✓ Повышение давления в правом желудочке при катетеризации
Маркеры повреждения миокарда	Повышение уровня тропонина Т / тропонина I

* Систолическое артериальное давление (АД) < 90 мм рт. ст. или падение АД > 40 мм рт. ст. в отсутствие других причин.

МСКТ – мультидетекторная спиральная компьютерная томография; BNP (brain natriuretic peptide) / NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид / N-концевой фрагмент предшественника мозгового натрийуретического пептида.

Таблица 5. Гемодинамическая и респираторная поддержка при ТЭЛА высокого риска

Средство	Дозировка	Примечание
Жидкости (физраствор)	Не > 500–1000 мл	Наиболее эффективно в отсутствие дилатации правого желудочка и перегрузки правого желудочка давлением; незначительная гипотензия
Добутамин или Дофамин	2–20 мкг/кг/мин От 1–2 до 20 мкг/кг/мин	Умеренная гипотензия
Норадреналин или Адреналин	От 0,5–1 мкг/мин до 12 (30) мкг/мин 1–200 мкг/мин	Наиболее тяжелая гипотензия, шок
Ингаляция O ₂		Гипоксемия (снижение SaO ₂)
Искусственная вентиляция легких		Может усугублять гемодинамические нарушения

SaO₂ – сатурация кислородом капиллярной крови.

Таблица 6. Противопоказания к тромболизису

Абсолютные*	Внутричерепное кровоизлияние в анамнезе
	Злокачественная опухоль головного мозга
	Ишемический инсульт в последние 3 месяца (кроме последних 3 ч)
	Подозрение на расслаивающую аневризму аорты
	Активное кровотечение (исключая менструальное) или геморрагическое заболевание
	Закрытая черепно-мозговая травма в течение 3 месяцев
Относительные	Выявление внутрисердечного тромба при наличии открытого овального окна
	Анамнез тяжелой неконтролируемой артериальной гипертонии
	АД при поступлении > 180/110 мм рт. ст.
	Ишемический инсульт более 3 месяцев назад
	Травматическая или длительная (> 10 мин) реанимация
	Операция в последние 3 недели
	Внутреннее кровотечение в последний месяц
	Пункция неприжимаемого сосуда
	Для стрептокиназы – использовалась ранее (более 5 дней назад)
	Острая язва желудка / двенадцатиперстной кишки
Текущее использование ОАК (риск прямо пропорционален величине МНО)	

* У пациента наиболее высокого риска могут стать относительными.

ОАК – оральные антикоагулянты, МНО – международное нормализованное отношение.

стояния, но повышение этого маркера неспецифично (наблюдается при гипертрофии левого желудочка, тахикардиях, ишемии миокарда, сепсисе и пр.). Отсутствие значимого повышения (то есть BNP < 50 нг/мл, NT-proBNP < 400 нг/мл) говорит о хорошем прогнозе ТЭЛА.

Повышение уровня сердечных тропонинов при ТЭЛА обычно небольшое. Примерно у половины пациентов с ТЭЛА уровень тропонина Т не превышает 0,5 нг/мл, и лишь у 4% он выше 2,5 нг/мл. Высвобождение тропонинов связывают с обратимым повреждением (растяжением) миокарда правого желудочка – при этом в кровоток попадает тропонин цитозольного пула, которого в кардиомиоцитах немного – от 3 до 7% от общего количества. Длительность повышения тропонинов при ТЭЛА обычно около 3 дней [15].

Риск ТЭЛА считается высоким (массивная ТЭЛА) у всех пациентов, имеющих признаки гемодинамической нестабильности (шок, гипотензия). Оценка маркеров повреждения и дисфункции правого желудочка у них необязательна, хотя, как правило, эти маркеры также имеются. При стабильном артериальном давлении (АД) оценивают маркеры дисфункции/повреждения правого желудочка. Наличие какого-либо из этих маркеров указывает на наличие у пациента промежуточного риска, если их нет, риск низкий.

Лечение ТЭЛА

Центральное место в патогенезе ТЭЛА занимает тромботическая окклюзия в системе легочной артерии, приводящая к увеличению «мертвого пространства» (неперфузируемой легочной ткани) и повышению общего легочного сосудистого сопротивления. В связи с этим антитромботические препараты являются основой патогенетической терапии ТЭЛА.

Основой лечения пациента с высоким риском является тромболизис или эмболектомия в сочетании с антикоагулянтной

терапией. Пациентам без высокого риска реперфузию не проводят, важнейшим элементом терапии являются антикоагулянты.

Лечение ТЭЛА высокого риска

Пациенту, поступающему в состоянии гипотензии/шока, обеспечивается адекватная инотропная и респираторная поддержка (табл. 5) [1, 9].

При подозрении на ТЭЛА, еще до получения окончательного подтверждения диагноза, пациенту назначают антикоагулянтную терапию. Препарат выбора при массивной ТЭЛА – нефракционированный гепарин (НФГ). Вводится болюс 80 ЕД/кг (или 10 000 ЕД), а затем проводится инфузия 18 ЕД/кг/ч (800–1250 ЕД/ч) до целевого значения активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ) 1,5–2,3 от верхней границы нормы (46–70 с) с коррекцией инфузии по соответствующим таблицам [1]. Варфарин назначают с первых суток лечения. Длительность терапии НФГ – не менее 5 сут, его отменяют, когда целевое международное нормализованное отношение (МНО) сохраняется в течение 2 дней на уровне > 2,0 [4].

Одновременно в отсутствие противопоказаний (табл. 6) начинают процедуру тромболизиса, которая приводит к клиническому и/или эхокардиографическому улучшению у 92% пациентов.

Существуют разные режимы введения фибринолитиков (табл. 7): более быстрое введение эффективнее, но сопровождается повышением риска кровотечения (средний риск кровотечения составляет 12%) [1]. Введение тромболитика через катетер в легочную артерию не имеет преимуществ перед внутривенным введением. Согласно современным Рекомендациям по антитромботической терапии ВТЭ [4], введение тромболитика должно быть завершено в течение 2 ч. Соответственно, при использовании стрептокиназы или урокиназы следует прибегнуть к ускоренным схемам.

Временное «окно» для проведения тромболизиса при ТЭЛА

Таблица 7. Режимы тромболитической терапии

Стрептокиназа	✓ 250 000 МЕ болюс за 30 мин, затем 100 000 МЕ/ч в течение 12 ч ✓ Ускоренный режим: 1,5 млн МЕ за 2 ч
Урокиназа	✓ 4400 МЕ/кг болюс за 10 мин, затем 4400 МЕ/ч в течение 12 ч ✓ Ускоренный режим: 3 млн МЕ за 2 ч
Алтеплаза	✓ 100 мг в течение 2 ч ✓ Ускоренный режим: 0,6 мг/кг за 15 мин (не более 50 мг)

значительно больше, чем при инфаркте миокарда: оптимальные сроки – до 48 ч, а целесообразность тромболизиса сохраняется до 5 суток от развития заболевания. Результаты применения указанных в табл. 7 препаратов при ТЭЛА сопоставимы.

При ТЭЛА высокого риска и абсолютных противопоказаниях к тромболизису, при неудаче тромболизиса (гипотензия без эффекта от терапии > 1 ч), шоке и риске смерти до наступления эффекта тромболитической терапии рекомендуют чрескожную катетерную или хирургическую эмболэктомию [1, 9]. Катетерное вмешательство эффективно только при поражении наиболее крупных сосудов системы легочной артерии – ствола, главных или долевых ветвей. Оно является методом выбора при неудаче или неэффективности тромболизиса.

Лечение ТЭЛА невысокого риска [1, 4]

Основой терапии является антикоагуляция. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в современной терапии ТЭЛА, приводятся на рис. 5. Антагонисты витамина К (варфарин), не указанные на схеме, влияют на синтез витамин-К-зависимых факторов свертывания (II, VII, IX, X), то есть действуют «выше» всех остальных препаратов в каскаде коагуляции.

Препараты выбора – низкомолекулярные гепарины (НМГ) или фондапаринукс. Согласно рекомендациям ESC, эноксапарин вводится в дозировке 1 мг/кг дважды в сутки, фондапаринукс – 7,5 мг (при весе 50–100 кг) или 10 мг (при весе > 100 кг) один раз в сутки.

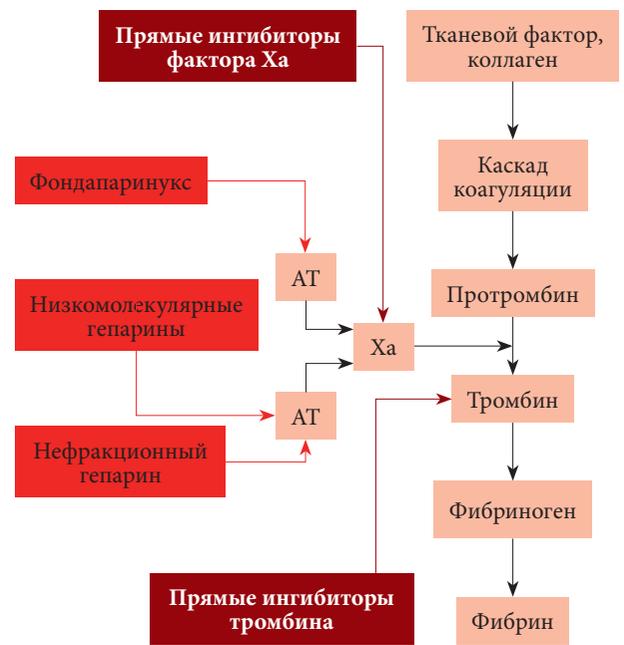
НФГ используется при тяжелой хронической почечной недо-

статочности (клиренс креатинина < 30 мл/мин) или высоком риске кровотечения, целевое АЧТВ – 1,5–2,3 верхней границы нормы; длительность терапии не менее 5 дней.

Варфарин назначается одновременно с парентеральным антикоагулянтом, с первых суток. Отмена парентерального антикоагулянта при сохранении варфарина возможна после достижения целевого МНО в течение двух дней подряд.

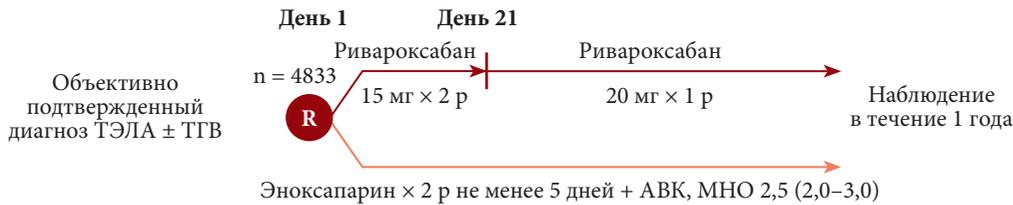
Перспектива лечения ТЭЛА

Опубликованные данные позволяют считать новые оральные антикоагулянты перспективными в отношении антикоагулянтной терапии ВТЭ во время первичной госпитализации, особенно у па-



АТ – антитромбин III.

Рис. 5. Точки приложения антикоагулянтов, используемых в лечении ТЭЛА



АВК – антагонист витамина К, МНО – международное нормализованное отношение.

Рис. 6. Схема исследования EINSTEIN-PE

Таблица 8. Показания к имплантации кава-фильтра пациентам, нуждающимся во вторичной профилактике ТЭЛА

Абсолютные противопоказания к ОАК	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Геморрагический диатез ✓ Активное кровотечение ✓ Необходимость проведения хирургической операции ✓ Послеоперационный период, особенно после нейрохирургической операции ✓ Беременность ✓ Травма, особенно головы / спинного мозга
На фоне ОАК	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Повторное возникновение ТЭЛА на фоне адекватного режима антикоагулянтной терапии ✓ Распространенный проксимальный тромбоз системы нижней полой вены или флотирующие тромбы ✓ Невозможность достижения целевого уровня антикоагуляции
Операция на тазовых органах в условиях ТГВ	

ОАК – оральные антикоагулянты.



ВТЭ – венозная тромбоэмболия, ОАК – оральные антикоагулянты.

Рис. 7. Длительность вторичной профилактики ТЭЛА

циентов с ТЭЛА низкого и среднего риска. Из зарегистрированных в Российской Федерации препаратов оценку эффективности в сравнении со стандартной терапией при назначении в остром периоде заболевания прошел ривароксабан, в то время как дабигатран изучался лишь в рамках долгосрочной вторичной профилактики, после курса

парентеральных НМГ [16, 17]. В России Ксарелто® (ривароксабан) был одобрен для лечения тромбоза глубоких вен и тромбоэмболии легочной артерии и профилактики рецидивов ТГВ и ТЭЛА в августе 2013 г. В исследовании EINSTEIN-PE [18] было включено 4833 пациентов с симптомной, подтвержденной инструментально ТЭЛА в сочетании

с ТГВ или без него. Критериями исключения были: ТЭЛА высокого риска (показан фибринолиз), тромбэктомия, имплантация кава-фильтра, клиренс креатинина < 30 мл/мин.

Схема исследования представлена на рис. 6. В исследовании сравнивались стандартная терапия (эноксапарин с последующим переходом на варфарин) и ривароксабан, который назначался с 1-го дня заболевания в дозе 15 мг 2 раза в сутки в течение 21 дня, а затем в дозе 20 мг 1 раз в сутки. Продолжительность антикоагулянтной терапии определялась по обычным критериям и составляла 3, 6 или 12 месяцев. Главной конечной точкой эффективности был 1-й рецидив ВТЭ, главной конечной точкой безопасности – 1-е тяжелое или иное клинически значимое кровотечение.

Исследование показало, что эффективность ривароксабана и стандартной терапии в отношении защиты от рецидивов ТЭЛА была сравнима. Общее число кровотечений достоверно не различалось, но массивных кровотечений при применении ривароксабана было в 2 раза меньше, чем при использовании стандартной терапии. В этой связи перспективным включение ривароксабана в стандарты терапии ТЭЛА, не относящейся к категории высокого риска, в остром периоде.

В случае невозможности назначения оральные антикоагулянты или его недостаточной эффективности с целью вторичной профилактики ТЭЛА применяется имплантация кава-фильтра [1, 4, 19, 20] (табл. 8). В отсутствие противопоказаний целесообразно сочетание имплантации кава-фильтра с антикоагулянтной терапией.

Профилактика ТЭЛА

Вторичная профилактика Известно, что без проведения профилактики рецидив в течение 3 месяцев наблюдается у 20–47% пациентов с ТГВ. Эффективность адекватной профилактики чрезвычайно высока – число ре-

цидивов снижается до 1%. Стандартом вторичной профилактики является терапия варфарином, однако у онкологических больных препаратами выбора в первые 3–6 месяцев являются НМГ, затем возможен переход на оральные антагонисты витамина К (АВК) [1, 3, 4].

Алгоритм выбора длительности профилактического назначения антикоагулянта, предлагаемый ESC, приводится на рис. 7.

При решении вопроса о длительности профилактики необходимо оценить риск кровотечения. Для этой цели Американская коллегия врачей-специалистов по заболеваниям органов грудной клетки (American College of Chest Physicians – ACCP) рекомендует расчет уровня риска в зависимости от количества факторов риска, к которым относятся возраст старше 65 лет, наличие кровотечения или инсульта в анамнезе, наличие таких заболеваний, как злокачественная опухоль, хроническая почечная недостаточность, хроническая печеночная недостаточность, тромбоцитопения, сахарный диабет, анемия, а также сопутствующее лечение антитромбоцитарными препаратами, лабильное МНО, коморбидность и снижение подвижности, недавняя хирургическая операция, частые падения, алкоголизм [4]. Риск кровотечения считается высоким, если набирается 2 или более факторов риска. С нашей точки зрения, с этой целью можно использовать и более простую шкалу риска кровотечений HAS-BLED, рекомендуемую для пациентов с ФП, поскольку оцениваемые в этих шкалах параметры в основном совпадают [17].

К настоящему моменту завершены или продолжаются исследования «новых» оральных антикоагулянтов для вторичной профилактики ВТЭ [18, 19]. В группе исследований RECOVER сравнивалось долгосрочное лечение дабигатраном со стандартной терапией (варфарин) в качестве вторичной профилактики ВТЭ после применения НМГ в остром

периоде. Дабигатран продемонстрировал равноценную эффективность и безопасность в период долгосрочной профилактики.

Использование ривароксабана для лечения ТГВ и ТЭЛА и профилактики рецидивов тромботических событий изучалось в программе EINSTEIN (включающей упомянутое выше исследование EINSTEIN-PE, EINSTEIN DVT и EINSTEIN Extension). Особенностью исследовательской программы было назначение ривароксабана сразу в остром периоде ВТЭ, без предшествующего назначения парентеральных антикоагулянтов. Использование ривароксабана было так же эффективно, как стандартная последовательная терапия НМГ и АВК. Кроме того, ривароксабан про-

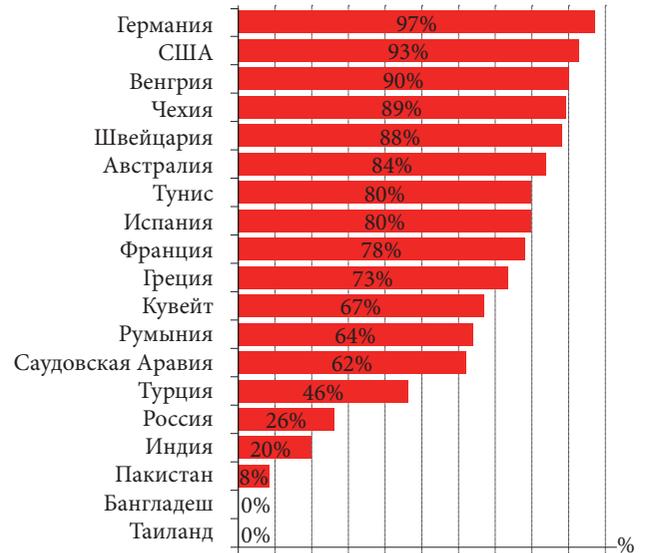
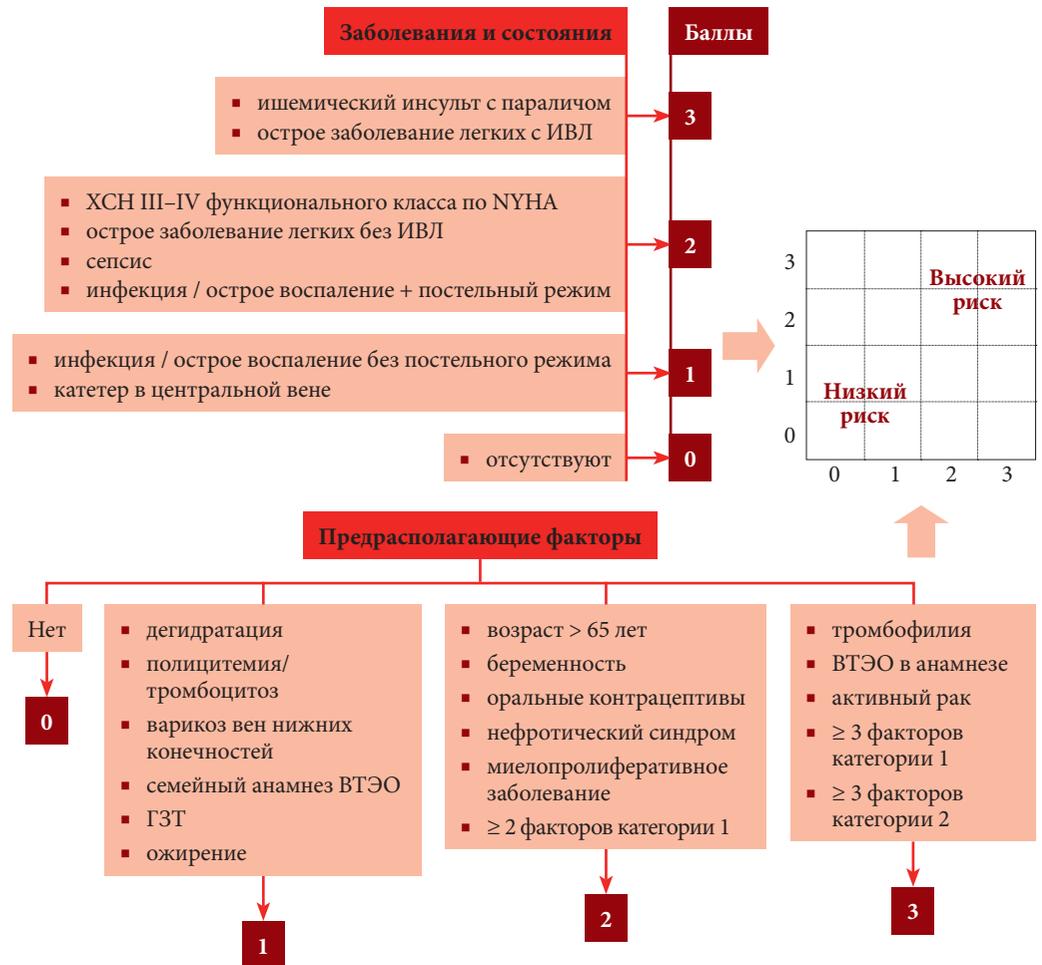


Рис. 8. Проведение адекватной первичной профилактики ВТЭ в стационаре в некоторых странах мира [22]



ИВЛ – искусственная вентиляция легких, ВТЭО – венозные тромботические осложнения, ГЗТ – гормональная заместительная терапия, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

Рис. 9. Оценка риска ВТЭ у нехирургических больных



Таблица 9. Дозировки антикоагулянтов, используемые в первичной профилактике ВТЭ

Препарат	Рекомендуемая доза
Нефракционированный гепарин	У нехирургических больных: подкожно 5000 МЕ 3 раза в сутки. В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 2500 МЕ за 2–4 ч до операции, затем 2500 МЕ через 6–8 ч после операции, далее по 5000 МЕ 2–3 раза в сутки. В общей хирургии у больных с высоким риском: подкожно 5000 МЕ за 2–4 ч до операции, затем 5000 МЕ через 6–8 ч после операции, далее по 5000 МЕ 3 раза в сутки
Эноксапарин	У нехирургических больных: подкожно 40 мг 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 20 мг за 2 ч до операции, или 40 мг за 12 ч до операции, или 20–40 мг через 12–24 ч после операции, далее 20–40 мг 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с высоким риском, в ортопедической хирургии: подкожно 40 мг за 12 ч до операции или через 12–24 ч после операции, затем 40 мг 1 раз в сутки
Далтепарин	У нехирургических больных: подкожно 5000 МЕ 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с умеренным риском: подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ 1 раз в сутки. В общей хирургии у больных с высоким риском: 1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер. 2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро. В ортопедической хирургии: 1. Подкожно 5000 МЕ вечером накануне операции, затем 5000 МЕ каждый вечер. 2. Подкожно 2500 МЕ за 2 ч до операции, затем 2500 МЕ через 8–12 ч (но не ранее чем через 4 ч после окончания операции), затем со следующего дня 5000 МЕ каждое утро. 3. Подкожно 2500 МЕ через 4–8 ч после операции, затем со следующего дня 5000 МЕ 1 раз в сутки
Надропарин	У нехирургических больных с высоким риском: подкожно 3800 МЕ (0,4 мл) при массе тела до 70 кг; 5700 МЕ (0,6 мл) при массе тела больше 70 кг. В общей хирургии: подкожно 2850 МЕ (0,3 мл) за 2–4 ч до операции, затем 0,3 мл 1 раз в сутки. В ортопедической хирургии: подкожно 38 МЕ/кг за 12 ч до операции, затем 38 МЕ/кг через 12 ч после окончания операции, затем 38 МЕ/кг 1 раз на 2-е и 3-и сутки после операции, с 4-х суток после операции доза может быть увеличена до 57 МЕ/кг 1 раз в сутки
Фондапаринукс	У нехирургических больных: подкожно 2,5 мг 1 раз в сутки. У хирургических больных и в ортопедической хирургии: подкожно 2,5 мг через 6–24 ч после операции, затем 1 раз в сутки
Ривароксабан	10 мг 1 раз в сутки перорально
Дабигатран	150/220 мг 1 раз в сутки перорально

Таблица 10. Первичная профилактика ВТЭ

Уровень риска	Терапия	Длительность
Низкий	КТ / ПЭК	До активизации
Умеренный	Эноксапарин / фондапаринукс / дабигатран / ривароксабан + КТ / ПЭК	До выписки
Высокий	Эноксапарин / фондапаринукс / дабигатран / ривароксабан + КТ / ПЭК	4 недели

КТ – компрессионный трикотаж, ПЭК – перемежающаяся эластическая компрессия.

демонстрировал меньшее число массивных кровотечений при лечении ТЭЛА, большую «чистую» клиническую выгоду» в случае лечения ТГВ.

В режиме продленной терапии ривароксабан по сравнению с плацебо в исследовании EINSTEIN Extension показал свое превосходство у пациентов (снижение относительного риска рецидива ВТЭ на 82%, $p < 0,001$), у которых врачом было принято решение о продолжении профилактики после 6 или 12 месяцев терапии. При этом общее число кровотечений было низким.

На основании результатов проведенных исследований «новые» оральные антикоагулянты были внесены в американские Рекомендации по вторичной профилактике ТЭЛА наравне со стандартной терапией [4].

Таким образом, представляется перспективным использование ривароксабана в течение более длительного периода, чем принято по существующим критериям, – оно может принести дополнительную защиту от рецидива ТЭЛА без повышения риска кровотечения. При этом рекомендуется ежегодно проводить повторную оценку целесообразности продолжения антикоагулянтной терапии.

Первичная профилактика

Отсутствие первичной профилактики ВТЭ, в первую очередь у пациентов с высоким и средним риском (табл. 1), сопровождается неприемлемо высоким процентом тромбоэмболических осложнений. Тем не менее частота проведения адекватной профилактики ВТЭ в Российской Федерации низкая [21] (рис. 8).

Следует отметить, что в структуре смертности от ТЭЛА среди стационарных больных 75% составляют больные нехирургического профиля. Большую долю терапевтических больных с ТЭЛА составляют пациенты с хронической сердечной недостаточностью III–IV классов по NYHA (New York Heart Association, классификация Нью-Йоркской ассоциации кар-



диологов), причем риск ТЭЛА закономерно увеличивается со снижением фракции выброса левого желудочка [22, 23].

Проведение антикоагулянтной терапии в профилактическом режиме у пациентов, имеющих факторы риска, снижает вероятность ВТЭ, в том числе ТЭЛА, приблизительно вдвое. В связи с этим Российская ассоциация флебологов рекомендует проводить всем госпитализированным пациентам оценку риска ВТЭ и назначать соответствующую профилактику [3].

Для оценки риска нехирургических больных российскими специалистами рекомендуется шкала, представленная на рис. 9. Подчеркнем, что индивидуализированная количественная оценка риска представляет собой достаточно сложную процедуру, в то время как принципом эффективной профилактики является простота принятия решения. Именно поэтому большинство экспертов сходятся во мнении, что наиболее правильный подход к оценке риска ВТЭ – учет основного фактора риска, который послужил основанием для госпитализации (табл. 1) [24]. В то же время наличие дополнительных параметров риска, очевидно, повышает вероятность ТЭЛА и должно учитываться при выборе режима профилактики.

Выбор антикоагулянта для первичной профилактики на се-

годняшний день таков: НМГ, фондапаринукс, ривароксабан, дабигатран.

Среди НМГ эталонной терапией считается эноксапарин, который в ряде исследований продемонстрировал очевидное превосходство перед НФГ [25, 26].

Новые пероральные антикоагулянты были изучены и зарегистрированы в качестве первичной профилактики пока только после ортопедических операций.

При сравнении ривароксабана с эноксапарином в группе исследований RECORD у пациентов, подвергшихся эндопротезированию коленного или тазобедренного сустава, было продемонстрировано превосходство ривароксабана в достижении первичной конечной точки – снижение частоты общей ВТЭ при сходном количестве кровотечений.

Дабигатран в исследованиях по первичной профилактике был либо сходен по эффективности с эноксапарином (при «европейском» режиме 40 мг 1 р/день), либо был менее эффективен (в «американском» режиме 30 мг 2 р/день) в исследовании RE-MOBILIZE.

Последние рекомендации ACCP 9 (2012) включили ривароксабан, наряду с НМГ, в перечень препаратов, используемых для послеоперационной тромбопрофилактики после эндопротезирования крупных суставов [4].

Дозировки антикоагулянтов, рекомендуемые Российской ассоциацией флебологов в первичной профилактике ВТЭ, приводятся в табл. 9 [3].

В дополнение к медикаментозной профилактике рекомендуется использование компрессионного трикотажа, а также перемежающейся эластической компрессии (ПЭК) 40–50 мм рт. ст. [3, 4, 27].

Характер и длительность первичной профилактики обобщены в табл. 10. Рекомендации по профилактике ВТЭ в ортопедии [27] указывают на предпочтительность введения последней дозы антикоагулянта не позднее 12 ч до операции, а при использовании схемы с послеоперационным введением первой дозы предпочтительный режим – не ранее 12 ч после операции.

У пациентов, которым выполняются операции низкого риска (в частности, артроскопические операции на коленных суставах в ортопедии), и не имеющих сопутствующих факторов риска ВТЭ, использование антикоагулянтов не рекомендуется, так как сопровождается риском кровотечения, который превосходит пользу от профилактики [27]. У остальных пациентов необходимо проводить индивидуальную оценку для определения соотношения «риск/польза» от назначения антикоагулянтов и также определять продолжительность такой профилактики. ☺

Литература

1. *Torbicki A., Perrier A., Konstantinides S. et al.* Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* 2008. Vol. 29. № 18. P. 2276–2315.
2. *Anderson J.L., Adams C.D., Antman E.M. et al.* ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007. Vol. 50. № 7. P. e1–e157.
3. *Савельев В.С., Чазов Е.И., Гусев Е.И. и др.* Ассоциация флебологов России. Всероссийское общество хирургов. Национальное общество по атеротромбозу. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозэмболических осложнений. М.: Планида, 2012. 63 с.
4. *Kearon C., Akl E.A., Comerota A.J. et al.* Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest.* 2012. Vol. 141. № 2. Suppl. P. e419S–e494S.
5. *Бунин Ю.А.* Диагностика и лечение тромбоза легочной артерии: современное состояние проблемы // *Трудный пациент.* 2005. № 4.



6. Scarvelis D., Wells P.S. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis // CMAJ. 2006. Vol. 175. № 9. P. 1087–1092.
7. Di Nisio M., Squizzato A., Rutjes A.W. et al. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review // J. Thromb. Haemost. 2007. Vol. 5. № 2. P. 296–304.
8. Stein P.D., Hull R.D., Patel K.C. et al. D-dimer for the exclusion of acute venous thrombosis and pulmonary embolism: a systematic review // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 140. № 8. P. 589–602.
9. Wood K.E. Major pulmonary embolism: review of a pathophysiologic approach to the golden hour of hemodynamically significant pulmonary embolism // Chest. 2002. Vol. 121. № 3. P. 877–905.
10. Sostman H.D., Coleman R.E., DeLong D.M. et al. Evaluation of revised criteria for ventilation-perfusion scintigraphy in patients with suspected pulmonary embolism // Radiology. 1994. Vol. 193. № 1. P. 103–107.
11. Qin N.S., Jiang X.X., Qiu J.X. et al. CT angiography of pulmonary embolism using a 64 slice multi-detector scanner // Chin. Med. J. (Engl.). 2009. Vol. 122. № 20. P. 2509–2515.
12. Терновой С.К., Морозов С.П., Сеницын В.Е. Методики мультиспиральной компьютерной томографии. Руководство для врачей. М.: Гэотар-Медиа, 2010.
13. Sanchez O., Trinquart L., Colombet I. et al. Prognostic value of right ventricular dysfunction in patients with haemodynamically stable pulmonary embolism: a systematic review // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. № 12. P. 1569–1577.
14. Mikulewicz M., Lewczuk J. Importance of cardiac biomarkers in risk stratification in acute pulmonary embolism // Cardiol. J. 2008. Vol. 15. № 1. P. 17–20.
15. Korff S., Katus H.A., Giannitsis E. Differential diagnosis of elevated troponins // Heart. 2006. Vol. 92. № 7. P. 987–993.
16. Montoya R.C., Gajra A. Current status of new anticoagulants in the management of venous thromboembolism // Adv. Hematol. 2012. Vol. 2012. Article ID 856341.
17. Рабочая группа Европейского общества кардиологов. Рекомендации Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению фибрилляции предсердий // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2011. № 1–2. Прилож. С. 3–66.
18. Steffel J., Braunwald E. Novel oral anticoagulants: focus on stroke prevention and treatment of venous thromboembolism // Eur. Heart J. 2011. Vol. 32. № 16. P. 1968–1976, 1976a.
19. EINSTEIN-PE Investigators. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism // N. Engl. J. Med. 2012. Vol. 366. № 14. P. 1287–1297.
20. Chung J., Owen R.J. Using inferior vena cava filters to prevent pulmonary embolism // Can. Fam. Physician. 2008. Vol. 54. № 1. P. 49–55.
21. Cohen A.T., Tapson V.F., Bergmann J.F. et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study // Lancet. 2008. Vol. 371. № 9610. P. 387–394.
22. Sandler D.A., Martin J.F. Autopsy proven pulmonary embolism in hospital patients: are we detecting enough deep vein thrombosis? // J. R. Soc. Med. 1989. Vol. 82. № 4. P. 203–205.
23. Spyropoulos A.C. Emerging strategies in the prevention of venous thromboembolism in hospitalized medical patients // Chest. 2005. Vol. 128. № 2. P. 958–969.
24. Selby R., Geerts W. Prevention of venous thromboembolism: consensus, controversies, and challenges // Hematology Am. Soc. Hematol. Educ. Program. 2009. P. 286–292.
25. Leizorovicz A., Cohen A.T., Turpie A.G. et al. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients // Circulation. 2004. Vol. 110. № 7. P. 874–879.
26. Cohen A.T., Davidson B.L., Gallus A.S. et al. Efficacy and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial // BMJ. 2006. Vol. 332. № 7537. P. 325–329.
27. Falck-Ytter Y., Francis C.W., Johanson N.A. et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. 2012. Vol. 141. № 2. Suppl. P. e278S–e325S.

Pulmonary embolism: diagnosis, antithrombotic therapy and prevention

L.L. Bershtein

State Budgetary Educational Institution for Higher Professional Education 'North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov', Cardiology Department

Contact person: Leonid Lvovich Bershtein, l_berstein@yahoo.com

Pulmonary embolism (PE) is one of most common and dangerous acute cardiovascular disorders. A number of cardiologic and non-cardiologic conditions is associated with increased PE risk. Due to complicated diagnosis, pulmonary embolism is frequently not recognized. The author reviews current approaches to diagnosis, management and prevention of PE. Current strategies of antithrombotic therapy are presented.

Key words: pulmonary embolism, anticoagulant therapy, prevention



Российское научное
медицинское общество
терапевтов



90

лет

со дня
рождения

В.А.

Насоновой

■ **17–18 сентября, Якутск**

XI Межрегиональная конференция РНМОТ
I Съезд терапевтов Республики Саха (Якутия)

www.saha2013.nc-i.ru

■ **17–18 октября, Ростов-на-Дону**

III Съезд терапевтов Южного федерального округа

www.rostov2013.nc-i.ru

■ **24–25 октября, Нижний Новгород**

II Съезд терапевтов Приволжского федерального округа

www.nn2013.nc-i.ru

■ **20–22 ноября, Москва**

VIII Национальный конгресс терапевтов

www.nc-i.ru

Подробности на сайте www.nc-i.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
телефон: (495) 518-26-70
электронная почта: congress@nc-i.ru
www.nc-i.ru

Технический секретариат:

ООО «КСТ Интерфорум»
Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
телефон: (495) 722-64-20
электронная почта: mail@interforum.pro
www.nc-i.ru



Евразийская Ассоциация Кардиологов

121552, г. Москва, 3-я Черепковская ул., 15а. Тел. +7 (495) 414-61-18, факс +7 (499) 149-08-51
www.cardioweb.ru congress@cardioweb.ru congress-cardio@cardioweb.ru

III Евразийский конгресс кардиологов 20–21 февраля 2014 года, г. Москва

Научная программа конгресса посвящена современным аспектам и достижениям кардиологической науки в мире, новым направлениям профилактики, диагностики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний, развитию и применению передовых технологий в кардиологии и повышению качества кардиологической помощи населению.

В работе конгресса с докладами примут участие известные учёные кардиологи, кардиохирурги, неврологи, эндокринологи, терапевты и специалисты других смежных специальностей из разных стран.

Вопросы для обсуждения:

1. Организационные вопросы оказания кардиологической помощи
2. Артериальная гипертония
3. Возможности интервенционной кардиологии
4. Кардиохирургия
5. Нарушения ритма и проводимости
6. Сердечная недостаточность
7. Острый коронарный синдром с подъёмом и без подъёма сегмента ST
8. Визуализация в кардиологии
9. Атеросклероз
10. Тромбозы
11. Биомаркёры в кардиологии
12. Эпидемиология. Первичная и вторичная профилактика. Вопросы реабилитации
13. Поражение сердца при эндокринных патологиях
14. Клиническая фармакология кардиологических лекарственных препаратов
15. Диагностика заболеваний сердца и сосудов
16. Заболевания сердца у детей
17. Воспалительные заболевания сердца и сосудов

Тезисы для публикаций:

Тезисы для публикации принимаются до **15 января 2014 г.**

Тезисы представляются на русском/английском языке только в электронном виде через специальную форму на сайте www.cardioweb.ru.

Ранее опубликованные тезисы печататься не будут.

Публикация тезисов бесплатная.

Тезисы, присланные по почте или факсом, рассматриваться не будут!

Место проведения:

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
МЗ РФ
Адрес: 121552, Москва,
3-я Черепковская, 15а.

Оргкомитет:

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»
МЗ РФ

Телефон: +7 (495) 414-62-70,
Телефон/факс: +7 (495) 414-62-14,
+7 (499) 149-08-51.

congress@cardioweb.ru
congress-cardio@cardioweb.ru
www.cardioweb.ru





Венотоники: эффективность непрерывного лечения у пациентов с посттромбофлеботической болезнью

На XXVIII Международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов (Новосибирск, 28–30 июня 2013 г.) были представлены результаты российского исследования, в котором изучались гемодинамические эффекты венотоников у пациентов с посттромбофлеботической болезнью.

Результаты исследования показали целесообразность назначения венотонического препарата Венарус® пациентам с посттромбофлеботической болезнью.

По статистике, около 8% лиц старше 65 лет страдают посттромбофлеботической болезнью, патологическим состоянием, обусловленным хроническим нарушением венозного оттока вследствие перенесенного тромбоза глубоких вен. Эти пациенты нуждаются в новых способах повышения качества жизни и новых высокоэффективных

подходах к терапии. Для оценки целесообразности применения венотоников у больных с посттромбофлеботической болезнью на базе Центра сердечно-сосудистой патологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» (Москва) было проведено исследование*. В работу в период с 2011 по 2012 г. были включены 66 больных с окклюзирующим тромбозом

Таблица. Эффективность терапии в зависимости от ее вида и продолжительности

Параметры	Группы	3 мес.	6 мес.	12 мес.	18 мес.
Реканализация тромботических масс	1	10 (45,4%)	12 (54,5%)	17 (77,3%)	22 (100%)
	2	12 (54,5%)	17 (77,3%)	22 (100%)	22 (100%)
	3	12 (54,5%)	17 (77,3%)	22 (100%)	22 (100%)
Полная сегментарная реканализация	1	–	–	11 (50%)	15 (68,2%)
	2	–	11 (50%)	15 (68,2%)	22 (100%)
	3	–	11 (50%)	15 (68,2%)	22 (100%)
Полная реканализация на всем протяжении	1	–	–	–	7 (31,8%)
	2	–	–	7 (31,8%)	14 (63,6%)
	3	–	–	7 (31,8%)	14 (63,6%)
Горизонтальный вено-венозный рефлюкс	1	5 (22,7%)	15 (68,2%)	22 (100%)	22 (100%)
	2	5 (22,7%)	15 (68,2%)	22 (100%)	22 (100%)
	3	5 (22,7%)	15 (68,2%)	15 (68,2%)	16 (72,7%)
Глубокий вертикальный вено-венозный рефлюкс	1	–	–	18 (81,8%)	22 (100%)
	2	–	–	18 (81,8%)	22 (100%)
	3	–	–	7 (31,8%)	14 (63,6%)

* Данные исследования представлены коллективом авторов: д.м.н., проф. А.М. Зудин (заведующий Центром сосудистой патологии ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко, главный кардиолог ОАО «РЖД»), к.м.н. А.А. Тарковский, д.м.н. И.Г. Учкин (заведующий отделением сосудистой хирургии № 2 НУЗ ЦКБ им. Н.А. Семашко № 2 ОАО «РЖД»), к.м.н. А.К. Гонзалес, к.м.н. М.А. Засорина.



XXVIII Международная конференция Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов

кардиология и ангиология

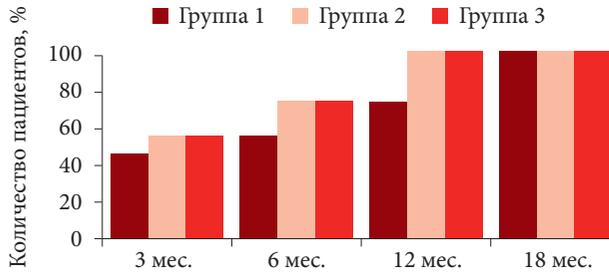


Рис. 1. Реканализация тромботических масс

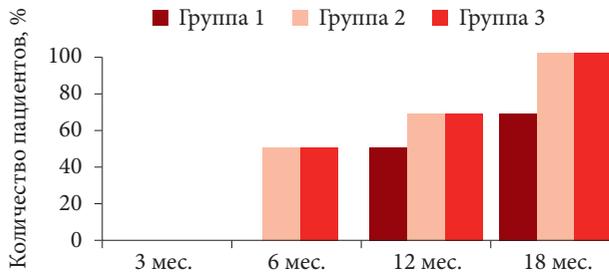


Рис. 2. Полная сегментарная реканализация

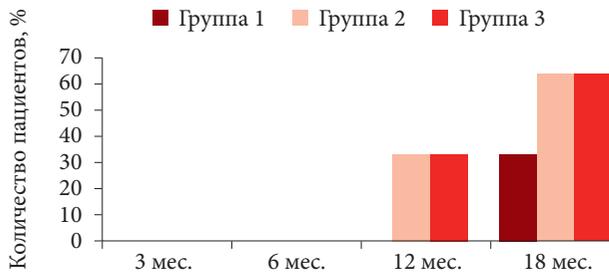


Рис. 3. Полная реканализация на всем протяжении

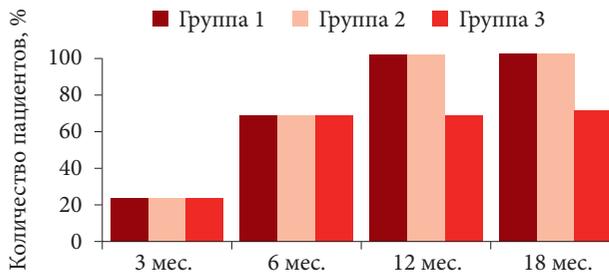


Рис. 4. Горизонтальный вено-венозный рефлюкс

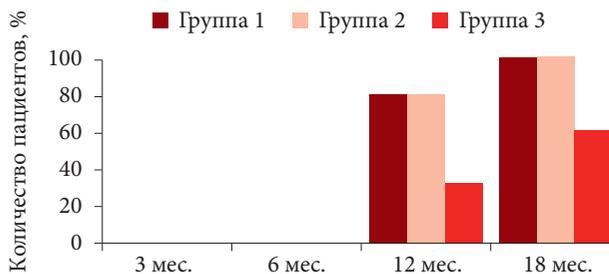


Рис. 5. Глубокий вертикальный вено-венозный рефлюкс

бедренной вены, сроки наблюдения за пациентами (катамнез) составили 18 месяцев.

Участники исследования были распределены в 3 группы (по 22 человека каждая): пациенты из первой группы по окончании стационарного лечения постоянно получали антикоагулянт варфарин и венотонизирующий препарат Венарус® в дозе 1000 мг/сут курсами по 2 месяца каждые полгода, во второй группе эти же препараты принимались непрерывно, а в третьей к непрерывному приему варфарина и препарата Венарус® добавились курсовые инфузии Актовегина (10 инфузий по 1000 мг 1 раз в полгода).

Эффективность лечения оценивалась при помощи ультразвукового дуплексного сканирования (УЗДС) вен, которое проводилось через 3, 6, 12 и 18 месяцев после начала лечения с целью визуализации и оценки процессов реканализации тромботических масс и оценки развития горизонтального и вертикального вено-венозного рефлюкса. Результаты исследования приведены в таблице.

Анализ полученных данных показал, что через 12 месяцев от начала лечения реканализация тромботических масс отмечалась у пациентов первой группы (курсовой прием препарата Венарус®) в 77,3% случаев, а у пациентов во второй (непрерывный прием препарата Венарус®) и третьей группах (непрерывный прием препаратов Венарус® и Актовегин курсами) – в 100% случаев. Через 18 месяцев число пациентов с реканализацией составили 100% во всех трех группах (рис. 1).

Полная сегментарная реканализация через 12 месяцев отмечалась в первой группе в 50% случаев и у пациентов второй и третьей групп – в 68,2%. Через 18 месяцев эти показатели составляли 68,2% и 100% соответственно (рис. 2).

Полная реканализация тромботических масс на всем протяжении через 12 месяцев была отмечена у 31,8% пациентов во второй и третьей группах. Через полгода такие же показатели отмечались у пациентов в первой группе, а во второй и третьей группах доля пациентов, у которых выявлена полная реканализация тромботических масс, достигла 63,6% (рис. 3).

На процессы реканализации Актовегин не оказывал влияния, однако у пациентов третьей группы через 12 и 18 месяцев наблюдалось замедление развития горизонтального и вертикального рефлюкса по сравнению с пациентами в первой и второй группах (рис. 4, 5), предположительно, за счет воздействия метаболической терапии на эндотелий.

По итогам исследования авторы пришли к выводу о том, что постоянный (курсовой или непрерывный) прием венотонизирующего препарата Венарус® увеличивает скорость и объем реканализации тромбированных вен (по данным УЗДС) и, как следствие, повышает качество жизни пациентов с посттромбофлеботической болезнью. ☺

ВЕНАРУС®

ВЕНЫ. ПЕРЕЗАГРУЗКА



НА ВСЕХ СТАДИЯХ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ



- ☛ ПОВЫШАЕТ ТОНУС ВЕН И УЛУЧШАЕТ ВЕНОЗНЫЙ ОТТОК
- ☛ УЛУЧШАЕТ МИКРОЦИРКУЛЯЦИЮ И ЛИМФООТТОК
- ☛ СНИМАЕТ БОЛЬ, ОТЕКИ, СУДОРОГИ
- ☛ ПОВЫШАЕТ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ

ВЕНАРУС® на основе биофлавоноидов — диосмин и гесперидин

**ВЫСОКОЕ КАЧЕСТВО
ПО ДОСТУПНОЙ ЦЕНЕ**

КУРС 2x2 2 МЕСЯЦА x 2 РАЗА В ГОД

СООТВЕТСТВУЕТ ТРЕБОВАНИЯМ GMP

Рег. уд.: ЛСП-002282/08 от 01.04.2008
На правах рекламы.

ЗАО «ФП «ОБОЛЕНСКОЕ»
www.obolensk.ru





Без ошибок и экспериментов. Простое решение для профилактики кардиоэмболического инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Профилактика кардиоэмболических инсультов – первоочередная задача при фибрилляции предсердий (ФП). Симпозиум компании «Байер» под председательством профессора В.А. Сулимова, прошедший в рамках V Всероссийского съезда аритмологов (Москва, 13–15 июня 2013 г.), привлек внимание к новым возможностям решения этой задачи при помощи пероральных антикоагулянтов – ривароксабана (Ксарелто®), дабигатрана и апиксабана. Их хорошо предсказуемый устойчивый антикоагулянтный эффект при применении в фиксированной дозе и отсутствие необходимости в лабораторном контроле – важное преимущество перед варфарином. Хорошо доказана и не меньшая, чем у варфарина, эффективность новых антикоагулянтов в отношении профилактики инсульта при ФП. В представленных докладах основной акцент был сделан на безопасности этих препаратов для пациентов с ФП и хронической почечной недостаточностью или ишемической болезнью сердца (ИБС). Показано, что в отличие от дабигатрана ривароксабан характеризуется более высокой эффективностью и более благоприятным профилем безопасности у больных со скоростью клубочковой фильтрации ниже 50 мл/мин, у лиц старше 75 лет, а также у пациентов со стабильной ИБС. При сочетании ИБС и ФП монотерапия ривароксабаном достаточна для профилактики кардиоэмболий и коронарных событий.



Профессор
В.А. Сулимов

Антикоагулянтная терапия – актуальная проблема при лечении больных с фибрилляцией предсердий (ФП). Однако, как отметил в своем докладе д.м.н., профессор Виталий

Современные возможности профилактики инсульта у больных с фибрилляцией предсердий

Андреевич СУЛИМОВ (ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва), во всем мире из-за риска кровотечений антикоагулянты (в первую очередь варфарин) получают далеко не все нуждающиеся в них больные с ФП. Так, в реальной клинической практике США варфарин назначался только 64%¹ и 55%² нуждающимся в антикоагулянтной терапии больным, в Европе – 67%³. В России ситуация и вовсе катастрофическая. Данные недавно проведенного в Рязанской области

регистра показали, что только 3% больных с ФП, нуждавшиеся в антикоагулянтной терапии, получали варфарин. Несмотря на это, внедрение новых пероральных антикоагулянтов происходит очень медленно.

Вторую по значимости проблему представляет распространенное среди врачей заблуждение о необходимости назначать антикоагулянты только при постоянной форме ФП. На сегодняшний день доказано, что риск тромбэмболических осложнений не зависит от формы ФП – пароксизмальной (спонтанно прекращающейся),



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

персистирующей (не проходит без медикаментозного вмешательства) или постоянной. Более того, риск развития ишемических инсультов сохраняется и при асимптомном течении ФП. Именно поэтому решение вопроса о назначении антикоагулянтной терапии у больных с ФП должно базироваться только на оценке риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc. Инсульт, напомнил докладчик, – основное осложнение ФП, которая сама по себе не является фатальной аритмией, но почти пятикратно увеличивает риск тромбоэмболических осложнений и является независимым фактором риска инсульта. «Около 20% всех ишемических инсультов связано с ФП. Ежегодно 3 млн человек в мире переносят инсульт, связанный с ФП. Если не проводить профилактики тромбоэмболических осложнений, то у 1 (5%) из 20 больных с ФП в течение года разовьется инсульт. Прогноз при кардиоэмболическом инсульте, вызывающем обширное поражение мозговой ткани, самый плохой из всех подтипов ишемического инсульта: тридцатидневная летальность составляет 25%, а годовая достигает 70–75%, при этом больные, пережившие этот год, остаются тяжелыми инвалидами», – привел неутешительную статистику профессор В.А. Сулимов.

Согласно алгоритму ведения больных с ФП, на первом месте после регистрации доказательств наличия этой аритмии стоит вопрос об антикоагулянтной терапии. Только после оценки риска тромбоэмболических осложнений и принятия решения о необходи-

мости антикоагулянтной терапии приступают к стратегическим вопросам лечения, таким как восстановление синусового ритма, удержание его с помощью антиаритмических препаратов, проведение катетерной радиочастотной абляции (РЧА) или снижение частоты сердечных сокращений.

Первоначальная шкала оценки риска CHADS₂, названная по первым буквам пяти факторов риска (С – хроническая сердечная недостаточность, Н – артериальная гипертензия, А – возраст старше 75 лет, D – сахарный диабет – все 4 пункта по 1 баллу риска, а также S – перенесенный инсульт или транзиторная ишемическая атака – 2 балла), позволяла выявить больных с высоким риском: оценка 2 балла и больше свидетельствовала о необходимости постоянной антикоагуляции. Но у лиц с оценкой до 1 балла сложно было точно интерпретировать риск ишемических осложнений, так как «0 баллов» по этой шкале не означали нулевую вероятность инсульта (табл. 1).

Все клинические факторы риска помогло выявить шведское исследование 2012 г., в котором участвовали 182 678 больных с ФП. Самым значительным фактором риска инсульта оказался возраст старше 75 лет (риск увеличивается более чем в 5,3 раза). Дополнительными факторами служили атеросклеротическая патология артерий и женский пол. Все эти факторы риска учтены в шкале CHA₂DS₂-VASc (табл. 2)⁴.

Шкала CHA₂DS₂-VASc позволяет из общей когорты надежно выделить больных как с высоким,

Таблица 1. Риск развития инсульта по шкале CHADS₂

Баллы	Риск развития инсульта, % в год
0	1,9 (1,2–3,0)
1	2,8 (2,0–3,8)
2	4,0 (3,1–5,1)
3	5,9 (4,6–7,3)
4	8,5 (6,3–11,1)
5	12,5 (8,2–17,5)
6	18,2 (10,5–27,4)

так и с низким риском инсульта, которым антикоагулянтная терапия не нужна, что было доказано J.V. Olesen и соавт. (табл. 3)⁵. Клапанная (ревматическая) ФП сопряжена с наиболее высоким риском, к этой категории больных относят только лиц с ФП и протезами клапанов сердца, а также больных с ФП и гемодинамически значимыми органическими поражениями клапанов сердца, требующими хирургической коррекции. При клапанной ФП никаких альтернатив варфарину на сегодняшний день нет. Попытка применить дабигатран для лечения этих больных потерпела неудачу, исследование было остановлено, потому что у лиц с искусственными клапанами количество эмболических осложнений на фоне приема дабигатрана стало превышать число осложнений на фоне приема варфарина.

Выбор перорального антикоагулянта зависит от конкретной ситуации, но в первую очередь – от оценки по шкале CHA₂DS₂-VASc. Так, согласно Российским рекомендациям по диагностике и лечению фибрилляции предсердий⁶, больным, набравшим 1 балл по шкале

¹ Birman-Deych E., Radford M.J., Nilasena D.S., Gage B.F. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation // Stroke. 2006. Vol. 37. № 4. P. 1070–1074.

² Nieuwlaat R., Capucci A., Camm A.J. et al. Atrial fibrillation management: a prospective survey in ESC member countries: the Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26. № 22. P. 2422–2434.

³ Go A.S., Hylek E.M., Chang Y. et al. Anticoagulation therapy for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? // JAMA. 2003. Vol. 290. № 20. P. 2685–2692.

⁴ Friberg L., Rosenqvist M., Lip G.Y. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 12. P. 1500–1510.

⁵ Olesen J.B., Lip G.Y.H., Hansen M.L. et al. Validation of risk stratification schemes for predicting stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation: nationwide cohort study // BMJ. 2011. Vol. 342. P. d124.

⁶ Диагностика и лечение фибрилляции предсердий: Рекомендации РКО, ВНОА и АССХ. Вып. 2. М., 2012. 112 с.



V Всероссийский съезд аритмологов

CHA₂DS₂-VASc, можно иногда ограничиться приемом анти-тромбоцитарных препаратов в соответствии с личным предпочтением. Профессор В.А. Сулимов

обратил особое внимание на то, что в последних рекомендациях анти-тромбоцитарные препараты как средства для профилактики кардиоэмболических инсультов отсутствуют. Врачи опасаются их назначать преимущественно из-за риска больших кровотечений, в основном фатальных внутричерепных кровотечений (со всеми остальными кровотечениями – с желудочно-кишечными, маточными, носовыми – можно справиться, так как есть средства их остановки и коррекции). Однако исследования показали, что внутричерепные кровотечения возникают с одинаковой частотой при приеме пероральных антикоагулянтов и аспирина по шкале HAS-BLED (H – артериальная гипертония, A – нарушение функции почек или печени, S – инсульт, B – кровотечение, L – неустойчивое значение МНО (международное нормализованное отношение), E – старшая возрастная группа (> 65 лет), D – прием лекарств или употребление алкоголя)⁴. Таким образом, аспирин вовсе не является безопасным средством, как казалось раньше. А его эффективность для профилактики кардиоэмболических инсультов очень низкая – 15–18% в сравнении с плацебо, тогда как варфарин снижает риск на 70%. В этой связи аспирин можно назначать как средство профилактики кардиоэмболических инсультов, причем в составе двойной анти-тромбоцитарной терапии только в исключительных случаях – тем больным, которые по каким-либо причинам не могут или отказываются принимать пероральные антикоагулянты. Монотерапия аспирином должна быть скорее исключением, чем правилом. Но в реальной амбулаторной практике, наоборот, для лечения больных ФП чаще всего пока используется аспирин в качестве монотерапии. Говоря о выборе антикоагулянтных препаратов, профессор В.А. Сулимов отметил, что

за 60 лет использования в клинической практике варфарин спас огромное количество жизней, при этом показав и целый ряд отрицательных свойств, в основном связанных с трудностями его применения. В последние годы разработано несколько более простых, удобных в применении и при этом не менее эффективных пероральных антикоагулянтов.

Результаты исследований RE-LY (Randomized Evaluation of Long term anticoagulant therapy) (2009), ROCKET AF (Rivaroxaban Once daily, direct factor Xa inhibition Compared with vitamin K antagonist for prevention of stroke and Embolism Trial in Atrial Fibrillation) (2010) и ARISTOTLE (Apixaban for Reduction In Stroke and Other Thromboembolic Events in Atrial Fibrillation) (2011) продемонстрировали, что новые препараты – ингибитор тромбина дабигатран и блокаторы фактора свертывания Ха ривароксабан и апиксабан – по эффективности не уступают варфарину. Как отметил докладчик, возникает желание сравнить все три новых антикоагулянта, чтобы понять, какой из них лучше, но в настоящее время таких исследований не планируется.

В заключение своего выступления профессор В.А. Сулимов подчеркнул, что проблема профилактики ишемических инсультов и системных тромбоэмболий является одним из краеугольных камней в лечении больных с ФП. Следующая по значимости проблема – это собственно антиаритмическая терапия либо катетерная РЧА, но и после РЧА сохраняется необходимость антикоагулянтной терапии. Появление новых пероральных антикоагулянтов – ривароксабана, дабигатрана и апиксабана, не уступающих по эффективности варфарину, – безусловно, дает больше возможностей обеспечить профилактику тромбоэмболических осложнений у больных с мерцательной аритмией неклапанной этиологии.

Таблица 2. Оценка факторов риска возникновения инсульта, транзиторной ишемической атаки и системной тромбоэмболии у больных с ФП

Показатель	Инсульт / транзиторная ишемическая атака / тромбоэмболия (95% ДИ)
Возраст	
▪ 65 лет	Референтное значение
▪ 65–74 года	2,97 (2,54–3,48)
▪ > 75 лет	5,28 (4,57–6,09)
Женский пол	1,17 (1,11–1,22)
Ишемический инсульт в анамнезе	2,81 (2,68–2,95)
Внутричерепное кровотечение	1,49 (1,33–1,67)
Патология артериальных сосудов	
▪ инфаркт миокарда	1,09 (1,03–1,15)
▪ коронарное шунтирование	1,19 (1,06–1,33)
▪ патология периферических артерий	1,22 (1,12–1,32)
▪ любая сосудистая патология	1,14 (1,06–1,23)
Артериальная гипертония	1,17 (1,11–1,22)
Сердечная недостаточность (в анамнезе)	0,98 (0,93–1,03)
Сахарный диабет	1,19 (1,13–1,26)

95% ДИ – девяностопятипроцентный доверительный интервал.

Таблица 3. Риск развития инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc

Баллы по шкале CHA ₂ DS ₂ -VASc	Количество больных (n = 73 538)	Риск развития инсульта и системных эмболий, % в год
0	6369	0,78
1	8203	2,01
2	12 771	3,71
3	17 371	5,93
4	13 887	9,27
5	8942	15,26
6	4244	19,74
7	1420	21,50
8	285	22,38
9	46	24,64

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

Безопасность современных антикоагулянтов

Поднятая профессором В.А. Сулимовым проблема профилактики и лечения ФП с использованием антикоагулянтных средств была подробно рассмотрена в докладе д.м.н., профессора Дмитрия Александровича НАПАЛКОВА (ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва). Он отметил, что варфарин, ингибируя целый ряд факторов свертывания крови, характеризуется мощным широким действием, которое сохраняется на протяжении определенного периода времени после отмены препарата. Ослабить антикоагулянтный эффект варфарина при возникновении кровотечения или превышении уровня МНО можно пероральной формой витамина К₁ (в дозе 1–2 мг, которая, к сожалению, не зарегистрирована в России и не представлена на отечественном фармацевтическом рынке). Антикоагулянтная активность новых препаратов хорошо предсказуема, они имеют широкое терапевтическое окно и короткий период полувыведения. Все клинические испытания этих препаратов проводили при фиксированной дозе. Кроме того, показатели коагуляционных тестов не являются предиктором кровотечений на фоне приема новых пероральных антикоагулянтов, риск кровотечений оценивается на основании клинических факторов (по шкале HAS-BLED).

Поскольку прямых сравнений безопасности новых антикоагулянтов не проводилось и, более того, исследования безопасности этих препаратов в сравнении с варфарином имеют ряд отличий в формулировках при учете числа кровотечений, профессор Д.А. Напалков призвал относиться к подобной информации с осторожностью.

Говоря о безопасности ривароксабана (Ксарелто®), докладчик привел результаты исследования ROCKET AF⁷, представляющие большой интерес для клинической практики. В целом по числу больших кровотечений ривароксабан глобально не отличался от варфарина, но внутричерепные и фатальные кровотечения при лечении ривароксабаном фиксировались реже. Кроме того, в исследовании ROCKET AF оценивалось действие ривароксабана у больных со сниженной скоростью клубочковой фильтрации (СКФ). Масштаб этой проблемы у пациентов с ФП трудно оценить, поскольку только последние несколько лет и преимущественно в стационарах вводится обязательное правило рассчитывать СКФ по формуле Кокрофта – Голта, чтобы понять, будет ли антикоагулянтная терапия безопасной для таких пациентов. В инструкции по медицинскому применению препарата дабигатран указано, что при СКФ менее 30 мл/мин прием препарата категорически не рекомендуется. А поскольку расчетные показатели СКФ изменчивы, у пациентов с СКФ, приближающейся к 30 мл/мин, следует выбирать другие лекарственные средства, в частности ривароксабан. По данным исследования ROCKET AF, у пациентов с СКФ 30–49 мл/мин риск инсульта или эмболий при лечении ривароксабаном был ниже, чем при лечении варфарином, то есть выявлена тенденция к улучшению результатов лечения (относительный риск 0,84 (95% ДИ 0,57–1,23))⁸. При этом частота внутричерепных кровоизлияний при лечении ривароксабаном больных с СКФ 30–49 мл/мин была меньше, чем при лечении варфарином. Профессор Д.А. Напалков



Профессор
Д.А. Напалков

подчеркнул, что в этом случае ривароксабан применялся в дозе не 20, а 15 мг/сут – безопасной для таких больных и сохраняющей эффективность. Соответственно, больному с СКФ 30–49 мл/мин целесообразно назначить ривароксабан в дозе 15 мг/сут или (при хорошем контроле МНО) можно рекомендовать варфарин, но не дабигатран. Когда дабигатран вышел на мировой рынок, появились сообщения о большом количестве фатальных кровотечений на фоне приема этого препарата. Выяснилось, что кровотечения возникали тогда, когда большую дозу – 150 мг 2 раза в день – назначали пожилым пациентам и не учитывали СКФ. Следовательно, само назначение было правильным, но была подобрана опасная доза, без учета особенностей больного. Вопрос о дозировании действительно очень важен. Так, в США зарегистрирована доза дабигатрана 75 мг 2 раза в сутки. Предположительно, она более безопасна. Но поскольку эта доза не изучалась в исследовании RE-LY, неизвестно, окажется ли она при этом и достаточно эффективной.

В исследовании ROCKET AF лечение ривароксабаном в дозах 15 и 20 мг было связано с достоверно более высокой частотой кровотечений из желудочно-кишечного тракта, чем при лечении

⁷ Patel M.R., Mahaffey K.W., Garg J. et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 365. № 10. P. 883–891.

⁸ Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment // Eur. Heart. J. 2011. Vol. 32. № 19. P. 2387–2394.



V Всероссийский съезд аритмологов

Таблица 4. Непрямое сравнение безопасности новых пероральных антикоагулянтов и варфарина при лечении пациентов с оценкой по шкале CHADS₂ 3 балла и выше

Крупные кровотечения, количество событий на пациенто-лет	Новый пероральный антикоагулянт	Варфарин	Относительный риск
Апиксабан	2,9	4,2	0,69 (0,55–0,87)
Дабигатран 110 мг	3,80	4,61	0,82 (0,66–1,03)
Ривароксабан	3,64	3,60	1,01 (0,87–1,18)
Дабигатран 150 мг	4,86	4,61	1,05 (0,86–1,30)

варфарином. Отметив, что такие кровотечения значительно реже, чем внутричерепные, становятся фатальными, профессор Д.А. Напалков высказал мнение о том, что у пациентов с желудочно-кишечными заболеваниями / осложнениями в анамнезе, в том числе на фоне предшествующей терапии аспирином, ривароксабан не должен быть препаратом выбора.

Одно из последних исследований, проведенное S. Schneeweiss и соавт.⁹ (2012), представляет собой не прямое сравнение безопасности новых пероральных антикоагулянтов при лечении больных с 3 баллами и более по шкале CHADS₂. Его результаты показали, что по числу крупных кровотечений, осложняющих лечение у пациентов с высоким риском, новые пероральные антикоагулянты не отличаются от варфарина, а при лечении апиксабаном в этой группе больных крупные кровотечения наблюдаются даже реже, чем при лечении варфарином (табл. 4)⁹.

По мнению Д.А. Напалкова, не следует переводить больных с варфарина на новые пероральные антикоагулянты без необходимости и их собственного желания,

но если пожилой пациент с большим количеством баллов по шкале CHA₂DS₂-VASc плохо контролирует МНО и имеет низкую СКФ, целесообразно предложить ему ривароксабан (Ксарелто®). Дабигатран лицам с низкой СКФ и коронарным риском назначать не рекомендуется, так как, по данным исследования RE-LY, его эффективность у больных старше 75 лет с низкой СКФ уменьшается, а риск кровотечений повышается.

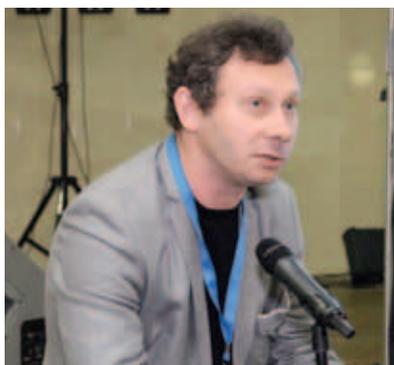
В последних Европейских рекомендациях¹⁰ при лечении новыми пероральными антикоагулянтами предлагается проводить мониторинг, включающий расспрос пациента на предмет носовых кровотечений или других ситуаций, а также лабораторный контроль. Больным в возрасте 75 лет с СКФ 30–60 мл/мин рекомендуется контроль функции почек каждые 6 месяцев, а при СКФ менее 30 мл/мин – каждые 3 месяца.

На фоне терапии ривароксабаном может быть увеличено протромбиновое время, что не коррелирует с частотой кровотечений, поэтому, констатировал докладчик, нет смысла регулярно контролировать этот показатель. Для

дабигатрана мы косвенно ориентируемся на активированное частичное тромбопластиновое время – увеличение этого показателя в 2 раза действительно сопровождается повышенным риском кровотечений, увеличение тромбинового времени тоже может сопровождаться повышением риска кровотечений, но рутинно мониторинг этих показателей в настоящее время не рекомендуется.

В случае кровотечения на фоне нового перорального антикоагулянта в первую очередь прекращают прием препарата. Для дабигатрана, который выводится преимущественно через почки, в качестве тактики лечения рассматривается гемодиализ.

При необходимости хирургического вмешательства у больного, принимающего ривароксабан, за 24 часа до планируемой операции надо отменить препарат (с учетом времени полувыведения). Отмена ривароксабана за 2–4 дня до операции необходима у пациентов с более высоким риском кровотечения или при обширном хирургическом вмешательстве, при котором может потребоваться полный гемостатический эффект. После операции при достижении адекватного гемостаза, если позволяет клиническая ситуация, можно сразу возобновить терапию ривароксабаном. Максимальная эффективность ривароксабана достигается уже через 2–4 часа после приема первой дозы, тогда как при терапии варфарином для этого требуется 5 дней.



Доцент
М.Ю. Гиляров

Антикоагулянтная терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий, имеющих хроническую болезнь почек

В своем докладе к.м.н., доцент Михаил Юрьевич ГИЛЯРОВ (ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва) остановился на важных моментах, связывающих ФП и хроническую болезнь почек (ХБП).

Понятие «хроническая болезнь почек» включает любое заболевание почек, приводящее к нарушению их функции на протяжении не менее 3 месяцев. ХБП встречается примерно у 10% взрослого населения, а у больных с ФП – почти в 30% случаев. Известно, что ХБП увеличивает риск воз-

Сателлитный симпозиум компании «Байер»

никновения инсульта и кровотечений.

В ряде довольно больших когортных исследований было показано, что риск развития ФП при уменьшении СКФ ниже 90 мл/мин возрастает примерно в 1,2 раза. При дальнейшем снижении СКФ риск ФП повышается. Даже такое начальное проявление заболевания почек, как микроальбуминурия, сопряжено с увеличением риска развития ФП, что свидетельствует о неблагоприятном прогнозе сердечно-сосудистой системы. При умеренно выраженной или тяжелой ХБП фибрилляция предсердий наблюдается у 15% больных, а риск инсульта возрастает в 1,4 раза. Среди пациентов с терминальной стадией ХБП практически у каждого пятого наблюдается ФП, а риск инсульта увеличивается в 5–10 раз^{11, 12}.

К усилению тромбообразования при ХБП, помимо увеличения собственно частоты ФП, ведут хроническое воспаление, повреждение эндотелия и целый каскад активации свертывающей системы крови, начиная от дисфункции тромбоцитов и заканчивая повреждением функции фибринолиза и изменением свойства фибринового сгустка, что затрудняет фибринолиз.

До последнего времени при лечении пациентов с ФП и тяжелой почечной дисфункцией фактически речь шла только о применении варфарина. Новые антикоагулянты при тяжелых вариантах ХБП, когда больные нуждаются в наибольшей антикоагуляции, но в то же время имеют повышен-

ный риск кровотечений, стали использоваться относительно недавно.

Проблема ведения пациентов с сочетанием ХБП и ФП осложняется еще и тем, что в клинические исследования, посвященные вопросам использования новых пероральных антикоагулянтов и антитромбоцитарных препаратов для профилактики тромбоэмболий у больных с ФП, включались лишь лица с легкой и умеренно выраженной почечной недостаточностью (СКФ \geq 30 мл/мин) и не включались пациенты с тяжелым нарушением функции почек. В исследовании ROCKET AF СКФ ниже 30 мл/мин определялась как критерий исключения, а в исследовании ARISTOTLE эта граница была 25 мл/мин.

У больных с ХБП новые антикоагулянты различаются между собой как профилем безопасности, так и своей эффективностью, что обусловлено фармакокинетическими особенностями этих препаратов. Так, дабигатран на 80% выводится через почки, а значит, у больных с выраженным нарушением функции почек будет значимо меняться кинетика препарата, что может приводить к снижению как профиля безопасности, так и эффективности дабигатрана у таких пациентов. Фармакокинетические показатели ривароксабана выглядят предпочтительней: 33% препарата выводится через почки в неизменном виде и еще 33% – в виде метаболитов.

Обращение к данным клинических исследований подтверждает

различия новых пероральных антикоагулянтов в отношении эффективности и/или безопасности у особых категорий пациентов. Анализ эффективности двух доз дабигатрана (110 мг 2 р/сут и 150 мг 2 р/сут) в подгруппах исследования RE-LY, выделенных в зависимости от возраста и функции почек, не выявил значимых различий по сравнению с варфарином. Однако анализ профиля безопасности показал значимое преимущество дабигатрана в дозе 110 мг, которое нивелируется по мере снижения СКФ до 30–50 мл/мин. В этой связи применение дабигатрана у пациентов с СКФ < 30 мл/мин противопоказано. То же касается и возрастных особенностей: в более старшей возрастной категории нивелируются преимущества безопасности дабигатрана перед варфарином, причем в обеих дозировках¹³.

Аналогичный анализ данных исследования ARISTOTLE, в котором изучался апиксабан в сравнении с варфарином, продемонстрировал схожую ситуацию, с той лишь разницей, что частота кровотечений даже при низкой СКФ (< 50 мл/мин) на фоне применения апиксабана несколько ниже в сопоставлении с варфарином. Эффективность, оцененная как частота инсульта и эмболии, а также риск смерти у больных с нормальной и сниженной СКФ при лечении апиксабаном не различается¹⁴.

Исследования ривароксабана в дозе 10 мг показали, что клиренс препарата уменьшается при

⁹ Schneeweiss S., Gagne J.J., Patrick A.R. et al. Comparative Efficacy and Safety of New Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation // *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes*. 2012. Vol. 5. P. 480–486.

¹⁰ Heidbuechel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // *Europace*. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.

¹¹ Herzog C.A., Asinger R.W., Berger A.K. et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)* // *Kidney Int*. Vol. 80. № 6. P. 572–586.

¹² Grand'Maison A., Charest A.F., Geerts W.H. Anticoagulant Use in Patients with Chronic Renal Impairment // *Am. J. Cardiovasc. Drugs*. 2005. Vol. 5. № 5. P. 291–305.

¹³ Healey J.S. et al. Effect of age and renal function on the risks of stroke and major bleeding with dabigatran compared to warfarin – an analysis from the RE-LY study // *ACC*. 2010. Abstract 1078-120.

¹⁴ Hohnloser S.H., Hijazi Z., Thomas L. et al. Efficacy of apixaban when compared with warfarin in relation to renal function in patients with atrial fibrillation: insights from the ARISTOTLE trial // *Eur. Heart J*. 2012. Vol. 33. № 22. P. 2821–2830.



V Всероссийский съезд аритмологов

снижении почечной функции¹⁵. Это может потребовать коррекции дозы у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. М.Ю. Гиляров отметил, что в исследовании ROCKET AF частота инсультов и системных эмболий у пациентов с СКФ 30–49 мл/мин была значимо выше, чем во всей популяции. При этом эффективность ривароксабана независимо от функции почек – и у больных с нормальной функцией, и у больных с СКФ 30–49 мл/мин – во всей популяции и в популяции «по протоколу» была не хуже, чем у варфарина, то есть препарат эффективен у самой тяжелой группы больных. Анализ результатов исследования ROCKET AF по конечным точкам безопасности не показал существенных различий при лечении ривароксабаном и варфарином у больных с СКФ ниже 50 мл/мин^{7,8}, что дает основание использовать ривароксабан у этой категории пациентов. Согласно последним Российским рекомендациям по диагностике

и лечению фибрилляции предсердий, при СКФ больше 30 мл/мин антитромботическая терапия проводится точно так же, как при нормальной функции почек, – на основании оценки риска инсульта по шкале CHA₂DS₂-VASc и риска кровотечений по шкале HAS-BLED. Дабигатран может быть назначен пациентам с умеренной почечной недостаточностью только в сниженной дозе – 110 мг 2 раза в сутки. При СКФ 15–30 мл/мин (без диализа) антитромботическая терапия проводится так же, как у больных с нормальной функцией почек (на основании оценки риска по шкале CHA₂DS₂-VASc и шкале HAS-BLED), но в этом случае предпочтение отдается варфарину. Хотя в инструкции по медицинскому применению ривароксабана указано, что препарат можно использовать в дозе 15 мг с осторожностью при СКФ 15–30 мл/мин, в Российских рекомендациях не показано назначение новых антикоагулянтов при СКФ ниже 30 мл/мин. Если СКФ

< 15 мл/мин (на диализе), то рутинное применение антитромботической терапии не рекомендовано.

Таким образом, для профилактики тромбозов и эмболий у больных ФП, имеющих нарушение функции почек, могут использоваться и варфарин, и новые пероральные антикоагулянты. М.Ю. Гиляров акцентировал внимание на том, что оценка функции почек при назначении антикоагулянтов является ключевой позицией. Перед назначением любых пероральных антикоагулянтов, а также не реже одного раза в год, после любых ситуаций, способных привести к ухудшению функции почек, требуется оценивать уровень креатинина и его клиренс с помощью расчетных методов. Более высоким профилем безопасности у пациентов со сниженной СКФ характеризуется ривароксабан, однако и в этом случае СКФ нуждается в оценке особенно у больных ФП, близких к 4-й стадии ХБП.



Д.м.н.
И.С. Явелов

Доктор медицинских наук Игорь Семенович ЯВЕЛОВ (лаборатория клинической кардиологии НИИ физико-химической медицины, Москва) рассмотрел особенности применения новых препаратов в еще одной сложной ситуации. У больных с ФП в первую очередь возможны

Применение новых пероральных антикоагулянтов у больных с фибрилляцией предсердий и [стабильной] ИБС

кардиоэмболические осложнения, но одновременно может быть повышен и риск осложнений коронарного атеросклероза, поэтому нередко врачу приходится решать обе проблемы. По данным исследований (AFNET, ACTIVE и др.), у больных с неклапанной ФП частота перенесенного инфаркта миокарда составляет около 15%, и примерно 30% имеют разные проявления коронарной болезни сердца. В крупном регистре REACH 12% больных с симптомами атеросклероза в возрасте старше 45 лет имели ФП. Несмотря на то что специально спланированных исследований для изучения антитромботического лечения больных с ФП

и коронарной болезнью сердца не проводилось, в исследованиях, в которых сравнивали новые пероральные антикоагулянты и варфарин, получены данные о частоте коронарных событий в целом и в подгруппах больных с ФП и коронарной болезнью сердца.

Так, больные с ФП, включенные в исследование ROCKET AF, имели много факторов риска ИБС. На момент включения в исследование почти у 20% пациентов был инфаркт миокарда в анамнезе, а 36% получали либо аспирин, либо клопидогрел, что косвенно свидетельствует об атеросклеротическом поражении сосудов; 0,5% до начала исследования при-

¹⁵ Kubitzka D., Becka M., Mueck W. et al. Effects of renal impairment on the pharmacokinetics, pharmacodynamics and safety of rivaroxaban, an oral, direct Factor Xa inhibitor // Br. J. Clin. Pharmacol. 2010. Vol. 70. № 5. P. 703–712.



Сателлитный симпозиум компании «Байер»

нимали комбинированную терапию аспирином и клопидогрелом (то есть доля лиц с недавно перенесенным острым коронарным синдромом или стентированием была небольшой)⁷. По данным K.W. Mahaffey и соавт., представленным на научной сессии АНА (American Heart Association – Американская ассоциация сердца) в 2011 г.¹⁶, у больных, участвовавших в исследовании ROCKET AF, сосудистые осложнения встречались реже на фоне ривароксабана, чем при приеме варфарина. Хотя различия не достигли уровня статистической значимости, можно утверждать, что ривароксабан не хуже варфарина защищает больных от сосудистых осложнений, в том числе смертельных, инфаркта миокарда и нестабильной стенокардии. При оценке первичной конечной точки исследования (частота инсульта или артериальных эмболий) в подгруппах больных, перенесших инфаркт миокарда, существенной разницы между эффектом ривароксабана и варфарина не выявлено. Частота коронарных осложнений, возникших на фоне лечения ривароксабаном, не отличалась от таковой при лечении варфарином как в группе больных с перенесенным инфарктом миокарда, так и у больных без инфаркта миокарда в анамнезе. У пациентов, которые на момент начала исследования получали аспирин (не уточнено, продолжали ли они принимать аспирин в ходе исследования), эффект ривароксабана также не отличался от эффекта варфарина. Интересно, что у больных, которые получали комбинированную терапию аспирином и клопидогрелом на момент включения в исследование, то есть недавно перенесли острый коронарный синдром или стентирование, ривароксабан не уступал варфарину в отношении профилактики коронарных осложнений. Частота

больших кровотечений при лечении ривароксабаном не отличалась от таковой при лечении варфарином как у больных, перенесших инфаркт миокарда, так и у лиц без инфаркта в анамнезе. Анализ безопасности в этих подгруппах воспроизводит результаты исследования в целом: хотя по частоте потенциально обратимых кровотечений, потребовавших переливания крови, варфарин имел преимущества, зато при приеме ривароксабана было меньше наиболее угрожающих кровотечений в критический орган, смертельных и внутричерепных кровотечений, последствия которых потенциально необратимы. Анализ безопасности ривароксабана в сравнении с варфарином в отношении крупных клинически значимых кровотечений в зависимости от исходно проводимой терапии не выявил никакой разницы между пациентами, до исследования не получавшими антиагреганты, и пациентами, получавшими ранее аспирин. А вот у пациентов, которые исходно принимали аспирин с клопидогрелом, наблюдалась тенденция к увеличению числа крупных и клинически значимых некрупных кровотечений в процессе лечения ривароксабаном по сравнению с таковым при лечении варфарином. Причина этого пока не ясна.

Существует небольшая доказательная база данных о тактике ведения больных, у которых на фоне лечения варфарином (n = 125) или ривароксабаном (n = 102) развился инфаркт миокарда. Большинству больных отменяли ривароксабан на период острого лечения. Но 26% больных лечение острого инфаркта миокарда проводили, не отменяя ривароксабана. Когда результаты будут проанализированы, мы получим начальные сведения о том, как применять новые пероральные антикоагу-

лянты при острых коронарных синдромах. Обобщая все данные исследования ROCKET AF, относящиеся к больным с коронарной болезнью сердца, И.С. Явелов подчеркнул, что у больных с инфарктом миокарда в анамнезе отмечается тенденция к большей распространенности факторов риска как коронарных, так и цереброваскулярных осложнений, потому что эти факторы фактически совпадают. Эффективность и безопасность ривароксабана в подгруппе больных с инфарктом миокарда в анамнезе сопоставима с результатом исследования в целом. Это позволяет рассматривать ривароксабан как альтернативу варфарину, в том числе у больных, ранее перенесших инфаркт миокарда.

В исследованиях ARISTOTLE (апиксабан) и RE-LY (дабигатран) участвовали больные с ФП с меньшим риском ишемического инсульта и с меньшей распространенностью факторов риска коронарных осложнений, чем в исследовании ROCKET AF. Но доля больных с инфарктом миокарда была во всех исследованиях примерно одинаковой, около 15–20%. Количество пациентов, до начала исследования принимавших антиагреганты, было также примерно одинаковым. В исследовании RE-LY, в отличие от ARISTOTLE и ROCKET AF, не запрещалось использовать два антиагреганта (812 человек получали и аспирин, и клопидогрел, к которым добавляли еще и дабигатран).

Особо И.С. Явелов остановился на риске инфаркта миокарда на фоне применения новых пероральных антикоагулянтов в сравнении с варфарином. По данным исследования RE-LY, относительный риск возникновения инфаркта миокарда при «замене» варфарина на дабигатран в дозе 110 мг 2 раза в день увеличивает-

кардиология и ангиология

¹⁶ Mahaffey K.W., White H.D., Nessel C.C. et al. Ischemic cardiac outcomes in patients with AF treated with vitamin K antagonism or factor Xa inhibition: Results from the ROCKET AF trial // Circulation. 2011. Vol. 124. № 21. Suppl. Abstr. 13482.



V Всероссийский съезд аритмологов

ся на 29% (соответственно, добавляется 1,8 случая инфаркта миокарда на 1000 леченых больных). При дозировании дабигатрана 150 мг 2 раза в день относительный риск инфаркта увеличивается на 27% (добавляется 1,7 случая инфаркта миокарда на 1000 леченых больных). При «замене» варфарина на апиксабан относительный риск инфаркта миокарда снижается на 12% (исследование ARISTOTLE), а при «замене» на ривароксабан – на 19%, что позволяет избежать 2,1 случая инфаркта миокарда на 1000 леченых больных (исследование ROCKET AF). Другими словами, «перевод» 500 человек с варфарина на ривароксабан позволит уменьшить число инфарктов на единицу. Преимущество апиксабана перед варфарином в отношении профилактики инфаркта миокарда меньше, чем у ривароксабана, а на фоне приема дабигатрана наблюдается противоположная тенденция – при лечении 1000 больных дабигатраном отмечено на 2 случая инфаркта миокарда больше, чем при лечении варфарином. Однако необходимо учитывать, что, во-первых, эти различия статистически недостоверны, а во-вторых, инфаркт миокарда – довольно редкое событие у тех категорий больных, которые участвовали в этих исследованиях.

В рекомендациях Европейского кардиологического общества (European Society of Cardiology – ESC) и отечественных Рекомендациях по диагностике и лечению фибрилляции предсердий гово-

рится, что больные со стабильным сосудистым заболеванием, стабильной коронарной болезнью сердца (например, без острых событий или реваскуляризации > 12 месяцев) могут применять монотерапию пероральными антикоагулянтами, будь то антагонисты витамина К или, возможно, новые пероральные антикоагулянты. Это достаточно эффективный способ защиты, в том числе от коронарных осложнений, поэтому добавлять аспирин, который может повысить риск кровотечений, нет необходимости. В рекомендациях Американской ассоциации инсульта (American Stroke Association – ASA) при обсуждении новых пероральных антикоагулянтов не рассматривается сочетание фибрилляции предсердий с коронарной болезнью сердца. Канадское сердечно-сосудистое общество (Canadian Cardiovascular Society – CCS) отметило некоторое увеличение частоты инфаркта миокарда на фоне дабигатрана, поэтому в рекомендациях 2010 г. содержалась формулировка, согласно которой для лечения больных с повышенным риском коронарных осложнений варфарин предпочтителен. Однако в последней редакции этого документа говорится, что у больных со стабильной коронарной болезнью сердца можно использовать любой из новых пероральных антикоагулянтов, что не приведет к увеличению частоты коронарных осложнений.

Наконец, согласно позиции Европейской ассоциации сердечного

ритма (European Heart Rhythm Association – EHRA) по использованию новых пероральных антикоагулянтов при ФП (2013 г.)¹⁷, монотерапия антагонистом витамина К превосходит аспирин по эффективности у больных, перенесших острый коронарный синдром более года назад. Применение варфарина считается достаточным в качестве монотерапии у большинства больных с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца. Добавлять аспирин в качестве второго препарата не надо. Поскольку преимущества новых пероральных антикоагулянтов перед антагонистами витамина К сохраняются у больных с ФП и стабильной коронарной болезнью сердца, они могут быть безопасной альтернативой антагонистам витамина К. В настоящее время нет определенных рекомендаций, какой новый пероральный антикоагулянт выбрать для лечения больных со стабильной коронарной болезнью сердца. Однако не следует забывать, что на фоне приема дабигатрана ожидается на несколько случаев инфаркта миокарда больше, чем при лечении варфарином. По мнению И.С. Явелова, назначение при особо высоком атеротромботическом риске и низком риске кровотечений дабигатрана в дозе 110 мг с аспирином в низкой дозе (или клопидогрелом при аллергии к аспирину) представляется спорным, тем более что полностью нивелирует все преимущества безопасности указанной дозы дабигатрана.

Заключение

Подводя итоги симпозиума, профессор В.А. Сулимов отметил, что с практической точки зрения очень важен аспект применения новых пероральных антикоагулянтов для лечения

больных с ФП и ИБС. Именно поэтому в терапии пациентов со стабильной ИБС и ФП можно и нужно ограничиваться только антикоагулянтами. Монотерапия антикоагулянтами достаточно эффективна для профилактики тромбоэмболических осложнений и повторных коронарных собы-

тий. Среди новых пероральных антикоагулянтов ривароксабан характеризуется высокой эффективностью и благоприятным профилем безопасности особенно у больных с СКФ менее 50 мл/мин, у лиц старше 75 лет и может быть рекомендован в этих клинических ситуациях. ☺

¹⁷ Heidbuchel H., Verhamme P., Alings M. et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation // Europace. 2013. Vol. 15. № 5. P. 625–651.



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ



ufi
Approved
Event

аптека

МОСКВА

2013

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ДЕЛОВОЙ МЕДИКО-ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ФОРУМ

9–12
ДЕКАБРЯ

Москва
ЦВК «Экспоцентр»

20-я
Международная
специализированная
выставка

*Ждем Вас на
20-й юбилейной
выставке*

www.aptekaexpo.ru

ОРГАНИЗАТОР:

МОСКВА · РОССИЯ

ЕВРОЭКСПО



VIENNA · AUSTRIA

EUROEXPO

Exhibitors and Congress Development GmbH



XVII КОНГРЕСС ПЕДИАТРОВ РОССИИ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ»

III ЕВРАЗИЙСКИЙ ФОРУМ ПО РЕДКИМ БОЛЕЗНЯМ, IV ФОРУМ ДЕТСКИХ МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР

14 – 16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Уважаемые коллеги!

Союз педиатров России приглашает вас принять участие в работе **XVII Конгресса педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии»**, **III Евразийского форума по редким болезням** и **IV Форума детских медицинских сестер**. Программа Конгресса включает вопросы организации медицинской помощи детям, охраны репродуктивного здоровья детей и подростков, питания здорового и больного ребенка, вакцинопрофилактики, высокотехнологичных методов диагностики и лечения болезней детского возраста, школьной медицины и другие актуальные проблемы.

В рамках послевузовского профессионального образования педиатров будут проведены Школы специалистов (повышения квалификации) с выдачей сертификатов.

На церемонии открытия Конгресса – 14 февраля 2014 года в 18:00 – будут подведены итоги:

- **конкурса «Детский врач года»** (к участию приглашаются детские врачи всех звеньев системы медицинской помощи детям);
- **конкурса «Детская медицинская сестра года»** (к участию приглашаются медицинские сестры и фельдшера, оказывающие медицинскую помощь детям);
- **конкурса** на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии (к участию приглашаются все желающие).

На церемонии закрытия Конгресса – 16 февраля 2014 года – будут подведены итоги:

- **конкурса научных работ молодых ученых.**

Заявки на доклады и симпозиумы принимаются до 5 декабря 2013 г., тезисы для публикации – до 13 декабря 2013 г., заявки на участие в конкурсах «Детский врач года», «Детская медицинская сестра года» и конкурсе на лучший художественно-исторический очерк по истории российской педиатрии – до 13 декабря 2013 г., регистрация участников школ – до 19 января 2014 г., работы на конкурс научных работ молодых ученых – до 10 января 2014 г.

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе, форумах и выставке, Школах специалистов и публикации тезисов можно получить по телефонам в Москве: 8 (499) 134-13-08, 134-30-83, 783-27-93; 8 (495) 967-15-66, 681-76-65 и на веб-сайтах: www.pediatr-russia.ru, www.nczd.ru, www.kdcenter.ru, www.spr-journal.ru

Адрес оргкомитета Конгресса: 119991, г. Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1, Научный центр здоровья детей РАМН, e-mail: orgkomitet@nczd.ru

21-я МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ВЫСТАВКА «ЗДОРОВЬЕ МАТЕРИ И РЕБЕНКА – 2014»

14 – 16 февраля 2014 года

г. Москва, Краснопресненская набережная, 12, Центр международной торговли, 4-й подъезд

Параллельно с XVII Конгрессом педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», III Евразийским форумом по редким болезням и IV Форумом детских медицинских сестер пройдет **21-я Международная медицинская выставка «Здоровье матери и ребенка – 2014»**, на стендах которой будут представлены более 100 ведущих отечественных и зарубежных компаний из 30 стран. Ежегодно выставку посещают свыше 10000 человек.

Основные разделы выставки:

- Лекарственные средства
- Медицинское оборудование
- Медтехника
- Лабораторное оборудование и приборы
- Медицинские инструменты
- Медицинская мебель и оборудование для оснащения родильных домов, детских больниц, поликлиник, гинекологических кабинетов
- Витамины
- Детское питание
- Средства по уходу за детьми
- Средства гигиены для женщин
- Контрацептивы
- Специализированные издания и литература

Дополнительную информацию по вопросам участия в Конгрессе и выставке можно получить по телефонам: 8 (495) 631-14-12, 681-76-65, e-mail: zmir@sumail.ru

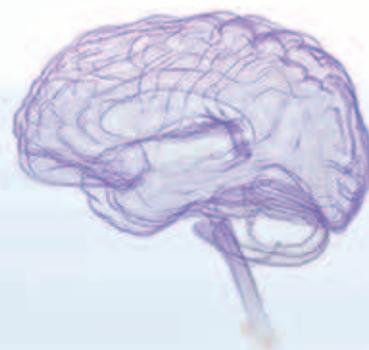
Первый таблетированный прямой ингибитор Ха фактора



Простая и удобная профилактика инсульта у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения

ЭФФЕКТИВНОСТЬ

- Эффективная защита от инсульта и системной эмболии¹
- Подходит для пациентов с сердечно-сосудистым риском¹
- Защита с первого дня лечения



УДОБСТВО

- 1 таблетка 1 раз в сутки
- Не требует подбора дозы
- Не требует мониторинга свертывания крови, ограничений в диете

Более подробная информация на сайте: www.xarelto.com и www.thrombosisadviser.com

КСАРЕЛТО®. Международное непатентованное название: ривароксабан. Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой, 1 таблетка покрытая пленочной оболочкой содержит 15 или 20 мг ривароксабана микронизированного, **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** – профилактика инсульта и системной тромбоэмболии у пациентов с фибрилляцией предсердий неклапанного происхождения; – лечение тромбоза глубоких вен и тромбоза легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к ривароксабану или любым вспомогательным веществам, содержащимся в таблетке; клинически значимые активные кровотечения (например, внутричерепное кровоизлияние, желудочно-кишечные кровотечения); повреждение или состояние, связанное с повышенным риском большого кровотечения (например, имеющаяся или недавно перенесенная желудочно-кишечная язва, наличие злокачественных опухолей с высоким риском кровотечения, недавние травмы головного или спинного мозга, операции на головном, спинном мозге или глазах, энтерическое кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия каким-либо другими антикоагулянтами, например, нефракционированным гепарином, низкомолекулярными гепаринами (эноксапарин, далтепарин и др.), производными гепарина (фондапаринукс и др.), пероральными антикоагулянтами (варфарин, аписабан, дабигатран и др.), кроме случаев перехода с или на ривароксабан или при применении нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для обеспечения функционирования центрального венозного или артериального катетера; заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обуславливает клинически значимый риск кровотечений; беременность и период грудного вскармливания; детский и подростковый возраст до 18 лет; у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина <15 мл/мин); врожденный дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция (в связи с наличием в составе лактозы). **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ:** – При лечении пациентов с повышенным риском кровотечения (в том числе при врожденной или приобретенной склонности к кровотечениям, неконтролируемой тяжелой артериальной гипертензии, язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки в стадии обострения, недавно перенесенной язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки, сосудистой ретинопатии, бронхоэктазах или легочном кровотечении в анамнезе); – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 49–30 мл/мин), получающих одновременно препараты, повышающие уровень ривароксабана в плазме крови; – При лечении пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин); – У пациентов, получающих лекарственные препараты, влияющие на гемостаз (например, НПВП, антиагреганты или другие антитромботические средства); – у пациентов, получающих системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы (например, кетоконазолом) или ингибиторами протеазы ВИЧ (например, ритонавиром) вследствие увеличения риска развития кровотечений; – Пациенты с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 29–15 мл/мин) или повышенным риском кровотечения и пациенты, получающие системное лечение противогрибковыми препаратами азоловой группы или ингибиторами протеазы ВИЧ, после начала лечения должны находиться под пристальным контролем для своевременного обнаружения осложнений в форме кровотечений. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Учитывая механизм действия, применение Ксарелто® может сопровождаться повышенным риском скрытого или явного кровотечения из любых органов и тканей, которое может приводить к постгеморрагической анемии. Геморрагические осложнения могут проявляться слабостью, бледностью, головокружением, головной болью, одышкой, а также увеличением конечности в объеме или шок, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развились симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоизлияние десен, желудочно-кишечное кровотечение (включая ректальное кровотечение), боли в области желудочно-кишечного тракта, диспепсия, тошнота, диарея, рвота, периферические отеки, повышение активности трансаминаз, ухудшение общего самочувствия (включая слабость, астению), кровоизлияния после проведенных процедур (включая послеоперационную анемию и кровотечение из ран), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из урогенитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая нечастые случаи генерализованного зуда), сыпь, экхимоз, гипотензия, гематома. **Регистрационный номер:** ЛП-001457. Актуальная версия инструкции от 29.08.2013. **Производитель:** Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. Подробная информация содержится в инструкции по применению. ¹150 Лет Наука Для Лучшей Жизни. ^{**}15 мг для пациентов со сниженной функцией почек (клиренс креатинина 49–30 мкмоль/л). 1. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011;365 (10):883-891.

ЗАО «БАЙЕР» 107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: +7 (495) 231 1200, факс: +7 (495) 231 1202
www.bayerhealthcare.ru



150 Years
Science For A Better Life®



КОНТРОЛОК — КОГДА КОНТРОЛЬ ЖИЗНЕННО НЕОБХОДИМ

Активное вещество — пантопразол

Сокращенная информация по назначению: язвенная болезнь желудка, 12-перстной кишки (в фазе обострения), эрозивный гастрит (в т.ч. связанный с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов); гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ): эрозивный рефлюкс-эзофагит (лечение), симптоматическое лечение ГЭРБ (т.е. НЭРБ — неэрозивная рефлюксная болезнь); синдром Золлингера-Эллисона; эрадикации *Helicobacter pylori* в комбинации с антибактериальными средствами; лечение и профилактика стрессовых язв, а также их осложнений (кровоотечение, перфорация, пенетрация). **Противопоказания:** гиперчувствительность, диспепсия невротического генеза, злокачественные заболевания ЖКТ. Препарат нельзя назначать детям, т.к. данных о его клиническом применении в педиатрической практике нет. **С осторожностью:** беременность, период лактации, печеночная недостаточность. **Способ применения и дозы:** язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки, эрозивный гастрит — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 2-4 недели при язвенной болезни ДПК и 4-8 недель — при язвенной болезни желудка. Эрадикация *Helicobacter pylori* — по 40 мг 2 раза в сутки. Эрозивно-язвенные поражения желудка и 12-перстной кишки, связанные с приемом НПВП, — по 40-80 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Профилактика на фоне длительного применения НПВП — по 20 мг в сутки. Рефлюкс-эзофагит — по 20-40 мг в сутки. Курс лечения — 4-8 недель. Противорецидивное лечение — по 20 мг в сутки. Внутривенное применение препарата Контролок рекомендовано в случаях, когда невозможен пероральный прием препарата. Рекомендованной дозой является 40-80 мг в сутки. В случае применения препарата в суточной дозе свыше 80 мг, доза может быть разделена и вводиться дважды в день. Возможно временное увеличение суточной дозы до 160 мг пантопразола. **Побочное действие:** аллергические реакции (кожная сыпь, зуд и гиперемия кожи, анафилактические реакции, включая анафилактический шок), головная боль, диарея, тошнота, боли в верхней части живота, запор, метеоризм, болезненное напряжение молочных желез, гипертермия; очень редко — депрессия, слабость, головокружение, нарушение зрения. Во время применения пантопразола у одного пациента из миллиона может появиться тяжелое гепатоцеллюлярное повреждение с желтухой или нарушением функции печени. Полная информация содержится в инструкции по применению.

На правах рекламы. Информация для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания.

Полная информация в инструкции по применению.

ООО «Никомед Дистрибьюшн Сентэ», 119048 Москва, ул. Усачева, д. 2, стр. 1,

тел.: (495) 933 55 11, факс: (495) 502 16 25, www.nycomed.ru.

Дата выпуска рекламы: апрель 2013.

Регистрационное удостоверение

Флаконы: ЛРС-004368/08-070608

Таблетки: П №011341/01-280408