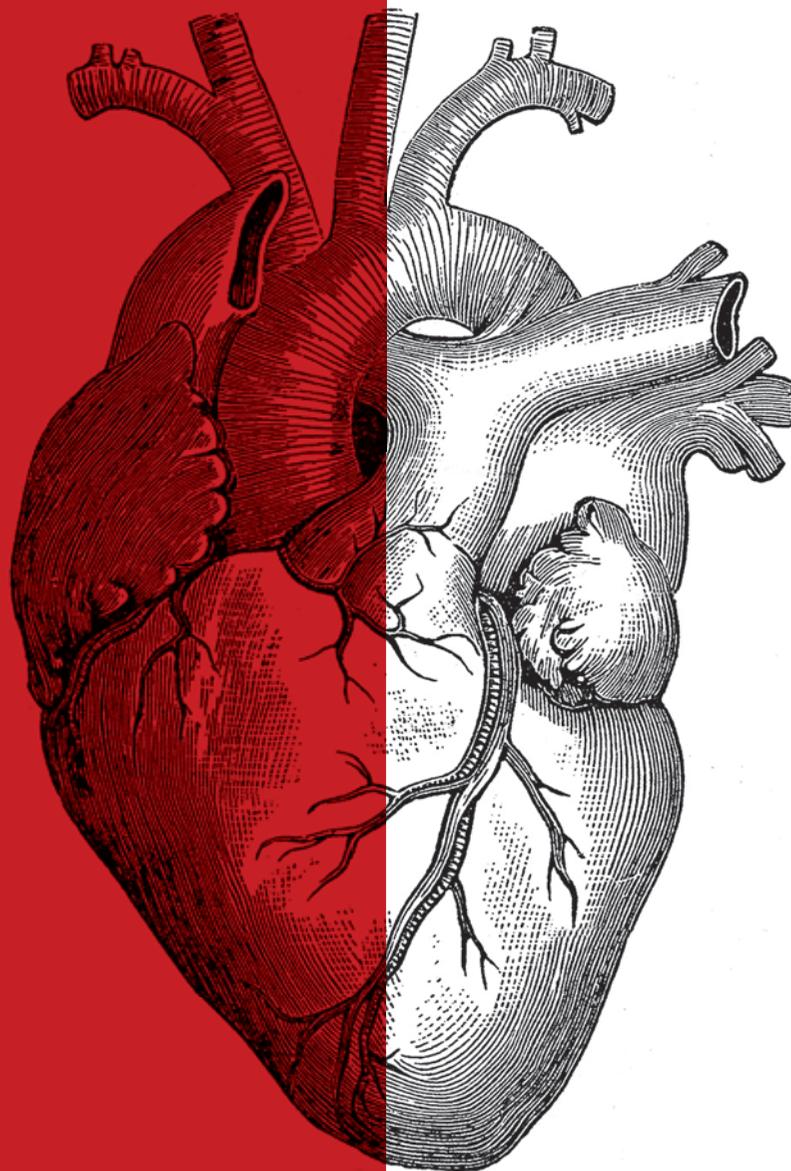


Э Ф Ф Е К Т И В Н А Я

# ФАРМАКОТЕРАПИЯ

кардиология и ангиология № 3, 2014



№

25

Кардиальный синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: проявления, причины возникновения и способы устранения

8

Диуретики пролонгированного высвобождения в терапии хронической сердечной недостаточности и систолической дисфункции

18

Роль мелатонина в коррекции инсомнии у пожилых пациентов с артериальной гипертонией

36

Новые пероральные антикоагулянты для пациентов с фибрилляцией предсердий

54

# Циркадин

Мелатонин пролонгированного высвобождения

– новое слово  
в лечении бессонницы<sup>5</sup>



## Циркадин – пролонгированный мелатонин<sup>3</sup>:

- действует в течение всей ночи<sup>1,2</sup>
- сохраняет естественную структуру сна<sup>4</sup>
- улучшает состояние после пробуждения<sup>1,2</sup>
- улучшает качество жизни<sup>2</sup>
- не вызывает привыкания<sup>1</sup>

**Краткая информация из инструкции по медицинскому применению препарата Циркадин ЛСР-002400/10 от 24.03.10.** МНН: мелатонин. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия. **Состав:** мелатонин 2,0 мг, вспомогательные вещества. **Фармакотерапевтическая группа:** снотворное средство. **Показания к применению:** Кратковременное лечение первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к компонентам препарата (активному веществу и вспомогательным веществам), врожденная непереносимость галактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции,

врожденный дефицит лактазы; аутоиммунные заболевания, печеночная недостаточность, возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). **Способ применения и дозы.** Внутрь по 2 мг один раз в сутки, после приема пищи, вечером, за 1–2 часа перед сном. Таблетки следует проглатывать целиком для поддержки замедленного высвобождения. Не следует разламывать или жевать таблетку для облегчения процесса проглатывания. Курс лечения может составлять до 13 недель. **Побочное действие:** В клинических испытаниях, 48,8% пациентов, получавших Циркадин, сообщили о неблагоприятных реакциях по сравнению с 37,8% в группе плацебо. Сравнивая соотношение пациентов с побочными реакциями на

100 недель-пациентов, скорость в группе плацебо была выше, чем в группе, принимавшей Циркадин (5,743-плацебо против 3,013-Циркадин). Наиболее частыми побочными реакциями были головная боль, назофарингит, боли в спине, и боль в суставах, которые были частыми в обеих группах (полный перечень см. в инструкции). **Особые указания:** Циркадин может вызывать сонливость. Поэтому препарат следует назначать с осторожностью, если вызываемая сонливость угрожает безопасности больного. **Форма выпуска:** таблетки пролонгированного действия 2,0 мг. По 21 таблетке в блистере. **Срок годности:** 5 лет. **Условия отпуска из аптек:** По рецепту. **Производитель:** СвиссКо Сервисес АГ, Швейцария.



<sup>1</sup> Lemoine P. et al., J. Sleep Res. (2007); 16 (4), 372-380.

<sup>2</sup> Wade A. G. et al.; Current Medical Research and Opinion 2007; Vol. 23; №10; p. 2597-2605

<sup>3</sup> Инструкция по медицинскому применению препарата Циркадин (№ЛСР-002400/10 от 24.03.10)

<sup>4</sup> Luthringer et al., 2009

<sup>5</sup> Единственный препарат с пролонгированным высвобождением мелатонина на рынке России (<http://gifs.rosminzdrav.ru/gifs.aspx?s=циркадин>)

Материал предназначен для специалистов. Имеются противопоказания. Необходимо ознакомиться с инструкцией. Информация по препарату предоставляется в соответствии с п.4 ст.74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов.

Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на качество или у Вас возник вопрос по применению препаратов компании «Ипсен Фарма», передайте информацию своему лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма» 109147, г. Москва, ул. Таганская 19, тел: +7(8) 495 258 54 00, факс: +7(8) 495 258 54 01. Во внерабочие часы круглосуточные телефоны: 8(916) 999 30 28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях); 8(499) 268 26 26 (служба медицинской информации для специалистов здравоохранения)

 **IPSEN**  
Innovation for patient care

# Содержание

## Люди. События. Даты

Новые возможности в лечении сердечной недостаточности 4

## Клинические исследования

И.В. МАЕВ, А.Н. КАЗЮЛИН, Г.Л. ЮРЕНЕВ  
Кардиальный синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни:  
проявления, частота и причины возникновения, способы устранения 8

## Клиническая эффективность

И.В. ЖИРОВ, Т.В. ГОРЮНОВА, Ю.Ф. ОСМОЛОВСКАЯ, С.Н. ТЕРЕЩЕНКО  
Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов  
с хронической сердечной недостаточностью 18

## Клиническая практика

О.Д. ОСТРОУМОВА, О.Б. СТЕПУРА, В.П. СТАРКОВА  
Рациональная фармакотерапия при НПВП-гастропатиях  
и сердечно-сосудистых заболеваниях 24

## Обзор

А.Л. ВЁРТКИН, Е.А. ПРОХОРОВИЧ  
Выбор антимикробного препарата при обострении  
хронической обструктивной болезни легких 30

## Лекции для врачей

О.Д. ОСТРОУМОВА, А.А. НОВИНСКИЙ  
Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения  
в коррекции инсомнии и суточного профиля артериального давления 36

А.М. ШИЛОВ, Н.Б. ПЕТРУХИНА, О.А. ЗОРИНА, А.А. МАРЬЯНОВСКИЙ  
Дисбиоз пищеварительного тракта как фактор риска  
в сердечно-сосудистом континууме: патофизиология и лечение 44

Е.В. СЕРДЕЧНАЯ, Б.А. ТАТАРСКИЙ  
Новые пероральные антикоагулянты для пациентов  
с фибрилляцией предсердий 54

**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.

V.R. KHAYRUTDINOV, MD, DMSci

D.F. KHRITININ, 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.

V.V. ZAKHAROV, MD, DMSci, Prof.

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

**Editorial Council**

M.G. BUBNOVA, A.I. CHESNIKOVA,

I.I. CHUKAYEVA, D.V. DUPLYAKOV,

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

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

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

S.V. NEDOGODA, V.E. OLEYNIKOV,

Ye.P. PANCHENKO, V.I. PODZOLKOV,

Zh.M. SIZOVA, V.V. SKIBITSKY,

R.I. STRYUK, V.S. ZODIONCHENKO

© 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

# Contents

## People. Events. Dates

New Possibilities in the Treatment of Heart Failure 4

## Clinical Studies

I.V. MAYEV, A.N. KAZYULIN, G.L. YURENEV  
Cardiac Syndrome under Gastroesophageal Reflux Disease: Manifestations,  
Incidence Rate, Causes and Remedies 8

## Clinical Efficacy

I.V. ZHIROV, T.V. GORYUNOVA, Yu.F. OSMOLOVSKAYA, S.N. TERESCHENKO  
Prolonged-Release Torasemide in Patients with Chronic Heart Failure 18

## Clinical Practice

O.D. OSTROUMOVA, O.B. STEPURA, V.P. STARKOVA  
Rational Pharmacotherapy with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced  
Gastropathy and Cardiovascular Diseases 24

## Review

A.L. VYORTKIN, E.A. PROKHOROVICH  
Selection of Antimicrobials During Relapses of Chronic  
Obstructive Pulmonary Disease 30

## Clinical Lectures

O.D. OSTROUMOVA, A.A. NOVINSKY  
Effects of Prolonged Release Melatonin on Insomnia  
and 24-hour Blood Pressure Profile 36

A.M. SHILOV, N.B. PETRUKHINA, O.A. ZORINA, A.A. MARYANOVSKY  
Gastrointestinal Dysbiosis – Risk Factor for Cardiovascular Diseases:  
Pathophysiology and Treatment 44

Ye.V. SERDECHNAYA, B.A. TATARSKY  
New Oral Anticoagulants for Patients with Atrial Fibrillation 54



СПб ГБУЗ ГОРОДСКАЯ  
БОЛЬНИЦА №38

им. Н.А. Семашко

Из века в век лечим людей

# Ежегодная II Всероссийская научно-практическая конференция «Пушкинская осень» с международным участием, посвященная 140-летию со дня рождения Николая Александровича Семашко 17-18 октября 2014 года • Санкт-Петербург

Уважаемые коллеги!

Ежегодная II Всероссийская научно-практическая конференция «Пушкинская осень» с международным участием посвящена актуальным вопросам неврологии, кардиологии, кардионеврологии и реабилитологии.

В этом году организаторами конференции являются также Министерство здравоохранения РФ, администрация Санкт-Петербурга и Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга, поскольку мероприятие приурочено к 140-летию со дня рождения Николая Александровича Семашко – первого наркома здравоохранения РСФСР, чье имя носит Пушкинская (Царскосельская) больница – СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко».

## Место проведения

**Санкт-Петербург, Дворцовая набережная, д. 26,  
Дом ученых им. М. Горького, конференц-зал**

Начало регистрации участников конференции – 17 октября в 8.30

Открытие конференции – 17 октября в 9.00

## Организаторы

- Министерство здравоохранения РФ
- Комитет по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Комитет по науке и высшей школе Санкт-Петербурга
- Всероссийское общество неврологов
- Ассоциация неврологов и мануальных терапевтов Санкт-Петербурга
- Российское общество реабилитации
- Санкт-Петербургское региональное отделение Российского общества реабилитации
- Первый Санкт-Петербургский государственный бюджетный медицинский университет им. И.П. Павлова
- Северо-Западный медицинский государственный университет им. И.И. Мечникова (С.-Петербург)
- Российская военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (С.-Петербург)
- Санкт-Петербургский государственный медицинский педиатрический университет
- Научно-исследовательский институт детских инфекций (С.-Петербург)
- Российский государственный медицинский университет (Москва)
- ФГУ «НИИ кардиологии ФНКЦ ФМБА» (Москва)
- ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (С.-Петербург)
- Белорусский государственный медицинский университет (Минск)
- Казахский национальный медицинский университет им. С.Д. Асфендиярова (Алматы)
- Медицинский университет Астана (Казахстан)
- ФГУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева»
- Республиканский детский центр реабилитации (Астана, Казахстан)
- СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко» (С.-Петербург)

## Оргкомитет

### Сопредседатели

- Колобутин В.М., председатель Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Максимов А.С., председатель Комитета по науке и высшей школе Санкт-Петербурга
- Засухина Т.Н., заместитель председателя Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга
- Иванова Г.Е., профессор, главный специалист по медицинской реабилитации МЗ РФ (Москва)
- Скоромец А.А., академик РАМН, главный невролог Санкт-Петербурга
- Гусев А.О., главный врач СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»

### Заместители председателей

- Ардашев А.В., профессор, директор НИИ кардиологии ФМБА (Москва)
- Баранцевич Е.Р., профессор, главный внештатный специалист-невролог Северо-Западного федерального округа РФ
- Клочева Е.Г., профессор, председатель Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга
- Сарана А.М., главный специалист по медицинской реабилитации Санкт-Петербурга
- Миннуллин Т.И., заместитель главного врача по лечебной работе СПб ГБУЗ «Городская больница № 38 им. Н.А. Семашко»
- Ковальчук В.В., профессор, руководитель Научно-методического центра медицинской реабилитации, председатель Общества реабилитологов Санкт-Петербурга



[www.altaastra.com](http://www.altaastra.com)

191024, Санкт-Петербург, ул. Мытнинская, д. 1/20  
Телефон/факс: +7(812) 710-7510, 710-2970, 710-3402  
E-mail: [info@altaastra.com](mailto:info@altaastra.com)



# Новые возможности в лечении сердечной недостаточности

Научно-практическая конференция «Новые возможности в лечении сердечной недостаточности», состоявшаяся в Москве 21 апреля 2014 г., собрала свыше 250 участников. Ее организаторами стали кафедра терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ и компания «ИИСИ Медикал» (EES Medical), специализирующаяся на проведении образовательных медицинских конференций.

Конференцию открыл ее председатель Борис Алексеевич СИДОРЕНКО, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «Учебно-научный медицинский центр» Управления делами Президента РФ (ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ).

Выступление д.м.н., профессора Елены Витальевны ПРИВАЛОВОЙ (кафедра госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова») было посвящено новым рекомендациям Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН). Сегодня очевидно, что успех терапии хронической сердечной недостаточности (ХСН) во многом определяется достижением контроля частоты сердечных сокращений (ЧСС). Увеличение ЧСС при сердечной недостаточности – следствие активации симпатической нервной системы, гиперкатехоламинемии, влекущей за собой повышение электрической нестабильности миокарда и увеличение риска смертности. Риск внезапной смерти у больных в течение года после госпитализации по поводу ХСН достигает 16%, а риск смерти от повторных эпизодов декомпенсации ХСН – 56%. В основе профилактики таких осложнений лежит использование кардиоселективных бета-адреноблокаторов. Вместе с тем в рутинной клинической практике только около 56% больных достигают целевых значений ЧСС на фоне подобной терапии. Отчасти это связано с несоблюдением преимущества в назначении терапии и клинических рекомендаций. На основании данных регистра ESC (European Society of Cardiology – Европейское общество кардиологов) Heart Failure Long-Term Registry (сведения по 211 европейским кардиологическим центрам за период с мая 2011 г. по апрель 2013 г.) рекомендациям следуют 40,5% больных с острой сердечной недостаточностью и 59,5% – с ХСН. Однако в большинстве случаев недостижение целевой ЧСС на фоне терапии бета-адреноблокаторами связано с объективными причинами – низким артериальным давлением (АД), непереносимостью препаратов, наличием

противопоказаний. Существенно улучшить контроль ЧСС можно с помощью препарата ивабрадин из группы блокаторов If-каналов. Добавление этого препарата к терапии больных ХСН позволяет достичь контроля ЧСС у 90% пациентов. При этом, как показано в плацебоконтролируемом исследовании SHIFT, на 18% снижается риск смерти от сердечно-сосудистых событий и число госпитализаций. Уменьшение риска осложнений достигается уже через три месяца терапии. К дополнительным эффектам ивабрадина относят, в частности, увеличение фракции выброса, снижение активности свободнорадикального окисления, стимуляцию роста коллатерального кровообращения. Все это дало основания для включения ивабрадина в национальные рекомендации ОССН, Российского кардиологического общества (РКО) и Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ) по диагностике и лечению ХСН. Препарат показан для лечения больных ХСН с синусовым ритмом и ЧСС свыше 70 уд/мин.

Доклад Анатолия Ивановича МАРТЫНОВА, академика РАН, д.м.н., профессора кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова», президента РНМОТ, был посвящен лечению артериальной гипертензии (АГ) у лиц пожилого и старческого возраста исходя из современных рекомендаций. АГ – одна из наиболее частых причин развития ХСН. Это особенно значимо для пожилых больных, которые составляют до 15% населения. Как показали результаты исследования HUYET, антигипертензивная терапия у пациентов старше 80 лет позволяет снизить риск госпитализаций в связи с ХСН на 64%. В 2013 г. были пересмотрены рекомендации ESC по ведению больных с АГ. Согласно этим рекомендациям больным АГ пожилого и старческого возраста моложе 80 лет с уровнем систолического АД (САД) >160 мм рт. ст. показано его снижение до 140–150 мм рт. ст. У пациентов старческого возраста с ослабленным состоянием здоровья выбор целевых значений САД зависит от индивидуальной переносимости. Академик А.И. Мартынов представил результаты собственного

исследования, целью которого стало определение особенностей течения, эффективности лечения и приверженности терапии гипотензивными препаратами у лиц пожилого возраста. Количество антигипертензивных препаратов у таких больных в среднем составило 2,6. Целевой уровень АД в среднем был достигнут за 17,8 дня (7–26 дней). Необходимыми параметрами контроля при этом были самочувствие пациента (признаки дискомфорта, нарушений сна, усиления головокружения, стенокардии и одышки), отсутствие отрицательной динамики на электрокардиограмме, снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ), отрицательных изменений когнитивных показателей.

Сообщение д.м.н., профессора, заведующего кафедрой внутренних болезней и физиотерапии педиатрического факультета ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», президента Евразийской ассоциации терапевтов, вице-президента РНМОТ Григория Павловича АРУТЮНОВА касалось вопросов рациональной диуретической терапии при ХСН. Терапия диуретиками при ХСН направлена на поддержание объемного статуса пациентов, купирование симптомов застоя по малому и большому кругу кровообращения. Эффективность такой терапии оценивается прежде всего скоростью купирования клинических проявлений недостаточности кровообращения – одышки, отеков. Однако важнейший параметр – натрийурез. У здорового человека экскреция  $\text{Na}^+$  с мочой прямо пропорциональна количеству  $\text{Na}^+$  в организме, в результате чего его количество колеблется несущественно, хотя поступление в организм может варьировать в значительных пределах. Поскольку  $\text{Na}^+$  – вещество, преимущественно растворенное во внеклеточной жидкости, динамика содержания общего  $\text{Na}^+$  в организме сопровождается такими же изменениями его содержания во внеклеточной жидкости. Задержка  $\text{Na}^+$  в организме, характерная для всех пациентов с ХСН, даже при сохраненной СКФ подразумевает увеличенный объем плазмы, то есть перегрузку объемом. Кроме того, уровень реабсорбции  $\text{Na}^+$  и  $\text{Cl}^-$  в *macula densa* играет ведущую роль в регуляции синтеза ренина. Для достижения натрийуретического эффекта необходимо точное дозирование и осторожное титрование дозы мочегонного препарата. Это особенно актуально у пациентов с заболеваниями почек. Избыточный диурез и гиперфильтрация повреждают почечный клубочек, что способствует формированию кардиоренального синдрома. Именно поэтому выбор диуретика стратегически важен при лечении пациентов с ХСН. При назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения сначала наблюдается пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период, связанный со снижением концентрации препарата в сыворотке крови. В свою очередь рикошетная ретенция натрия приводит к снижению общей эффективности

диуретика и сохранению симптомов сердечной недостаточности, что требует повторного введения препарата. Кроме того, натрий, содержащийся в организме в избыточном количестве, откладывается на стенках сосудов, снижая их эластичность. В результате меняются важнейшие параметры центральной гемодинамики (центральное АД, скорость пульсовой волны, индекс аугментации) и ухудшается прогноз пациента. Решением этой проблемы может стать применение пролонгированных форм петлевых диуретиков. К ним относится Бритомар (торасемид) на основе гидрофильной матрицы из гуаровой камеди. Применение препарата обеспечивает постепенное нарастание натрийуреза, меньшее количество мочеиспусканий и urgentных позывов, менее выраженное ограничение повседневной активности больных, отсутствие пикового диуреза, способного приводить к рикошетной задержке натрия и поражению почечных канальцев.

Возможности улучшения метаболизма миокарда при ишемической болезни сердца осветила д.м.н., профессор кафедры семейной медицины ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ Галина Анатольевна БАРЫШНИКОВА. С 2012 г. мельдоний (Милдронат) включен в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов. При сердечной недостаточности мельдоний повышает сократимость миокарда, при стенокардии увеличивает толерантность к физической нагрузке, снижает частоту приступов стенокардии. В условиях повышенной нагрузки препарат восстанавливает равновесие между доставкой и потребностью клеток в кислороде, устраняет накопление токсических продуктов обмена в клетках, защищая их от повреждения. В исследованиях MILSS I и MILSS II показано, что у пациентов с ишемической болезнью сердца препарат существенно увеличивает толерантность к физическим нагрузкам. Наиболее эффективно применение Милдроната в дозе 500 мг два раза в сутки.

Михаил Николаевич АЛЕХИН, д.м.н., заведующий отделением функциональной диагностики ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, профессор кафедры кардиологии и общей терапии с курсом нефрологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, рассказал о значении эхокардиографии (ЭхоКГ) в оценке систолической и диастолической функции сердца. ЭхоКГ – наиболее простой, доступный, безопасный и быстрый метод диагностики дисфункции сердца в покое. Систолическую функцию сердца обычно оценивают по фракции выброса, однако этот метод имеет ряд ограничений. Вариабельность результатов оценки фракции выброса составляет 7–10%. Оценка продольной систолической деформации левого желудочка сердца позволяет сделать оценку систолической функции сердца более воспроизводимой. Диастолическая функция миокарда определяется на основании оценки трансмитрального кровотока, однако необходимо учитывать и дополнительные параметры. Раннюю диагностику изменений



## Здравоохранение сегодня

жесткости миокарда можно проводить с использованием тканевой доплерографии.

Лариса Олеговна МИНУШКИНА, д.м.н., профессор кафедры терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ «УНМЦ» УД Президента РФ, рассмотрела возможности профилактики сердечной недостаточности у больных с высоким риском. Она подчеркнула необходимость тщательного обследования больных для выявления и коррекции факторов риска, приводящих к развитию гипертрофии, дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. Высокий риск развития сердечной недостаточности связан с наличием у больных АГ, сахарного диабета, атеросклероза любых локализаций, отягощенного семейного анамнеза. Профилактика сердечной недостаточности подразумевает лечение предрасполагающих заболеваний (АГ, диабета) в соответствии с имеющимися рекомендациями. Важно также добиваться снижения риска за счет коррекции образа жизни (отказ от курения, ограничение употребления алкоголя, отказ от ряда лекарственных средств). Наблюдение за больными с факторами риска предполагает периодическую оценку клинических признаков ХСН, неинвазивную оценку функции левого желудочка, контроль ЧСС и лечение, направленное на удержание синусового ритма. В медикаментозной терапии предпочтение следует отдавать блокаторам ренин-ангиотензиновой системы – ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента и блокаторам рецепторов ангиотензина.

Современные принципы антиаритмической терапии фибрилляции предсердий озвучил Владимир Леонидович ДОЩИЦИН, д.м.н., профессор кафедры кардиологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова».

Из препаратов, предусмотренных европейскими и американскими руководствами для восстановления синусового ритма при фибрилляции предсердий, в нашей стране используются только два – амиодарон (Кордарон) и пропafenон (Пропанорм). Для купирования аритмий амиодарон используется, как правило, внутривенно. Пропafenон можно применять и внутрь. Такая тактика купирования аритмий подразумевает однократный прием трех-четырех таблеток Пропанорма. Эффективность этого способа применения, которая оценивается в течение 4–6 часов, превышает 80%. Возможен и другой режим назначения. Первый прием – 150 мг, затем 300 мг, то есть две таблетки. Если этого недостаточно, через час следует принять еще одну таблетку. Такая тактика представляется более безопасной. Существует мнение, что антиаритмики класса IC рекомендуются больным без выраженных органических изменений миокарда. Под органической патологией обычно понимают наличие клинически выраженных признаков сердечной недостаточности со сниженной фракцией выброса, острую форму ишемической болезни сердца, прежде всего острый инфаркт, и выраженную

гипертрофию левого желудочка. В отсутствие этих факторов для профилактики аритмий можно назначать препараты класса IC. Эффективность такого использования Пропафенона подтверждена результатами исследования ПРОСТОП. Частота удержания синусового ритма на фоне применения Пропафенона в данном исследовании по сравнению с Кордароном была сопоставимой, а переносимость значительно лучше: число вынужденной отмены 2 против 25 – существенная разница.

В последние годы появились новые препараты с доказанными антиаритмическими свойствами, но без тяжелых побочных эффектов. Это так называемые омега-3 полиненасыщенные жирные кислоты – эйкозапентаеновая, докозагексаеновая (препарат Омакор). Эффективность Омакора показана в исследованиях GISSI-Prevention и GISSI-HF. При лечении Омакором отмечалось снижение показателя общей смертности, аритмической смерти и госпитализаций по поводу желудочковых аритмий.

Сообщение Александра Михайловича ШИЛОВА, д.м.н., профессора, заведующего кафедрой неотложных состояний в клинике внутренних болезней Института профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова», было посвящено роли препаратов магния (Магнерот), кардиоселективных бета-блокаторов (Бисогамма) в сердечно-сосудистом континуме. Бисопролол – один из высокоселективных бета-адреноблокаторов, характеризующийся доказанной эффективностью при лечении ХСН. Препарат обладает рядом преимуществ, связанных с продолжительным действием, удобным режимом назначения и низкой частотой побочных эффектов. У пациентов с ХСН с точки зрения профилактики нарушений ритма важны контроль уровня электролитов крови и использование препаратов для коррекции уровня магния (Магнерот). Проблему хронической сердечной недостаточности и когнитивных нарушений затронула Вероника Николаевна ШИШКОВА, к.м.н., старший научный сотрудник Центра патологии речи и нейрореабилитации.

Снижение когнитивных функций – значимый фактор риска развития неблагоприятных исходов. Наличие деменции ассоциируется с риском инсульта, сердечной недостаточности, смерти от сердечно-сосудистых событий. Ассоциация когнитивной дисфункции с другими неблагоприятными исходами связана с тем, что деменция может быть маркером тяжести поражения органов-мишеней. Кроме того, для больных с деменцией характерна низкая приверженность лечению. При проведении терапии ХСН важно использовать препараты с церебропротективными свойствами. В группе блокаторов рецепторов ангиотензина такими свойствами обладает валсартан.

В рамках конференции состоялась специализированная выставка производителей фармпрепаратов, профильных издательств и медицинской литературы. ☺

Подготовила Л.О. Минушкина

**5 декабря 2014 г.**

**Научно-практическая конференция**

# **Достижения и перспективы клинической эндокринологии**

Памяти учителя - профессора М.И. Балаболкина

## **Председатели конференции**

**Петунина Нина Александровна** - заведующая кафедрой эндокринологии ФППОВ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук

**Мкртумян Ашот Мусаелович** - заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, профессор, доктор медицинских наук

## **Место проведения**

Здание правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9  
(ст. метро «Краснопресненская», «Смоленская», «Баррикадная»)

**Начало работы конференции в 9.00**

## **Регистрация и более подробная информация**

на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru), по эл. почте: [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru)  
или по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

**Участие в конференции бесплатное,  
по предварительной регистрации**



Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова

# Кардиальный синдром при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: проявления, частота и причины возникновения, способы устранения

И.В. Маев, А.Н. Казюлин, Г.Л. Юренев

Адрес для переписки: Александр Нисонович Казюлин, alexander.kazyulin@yandex.ru

В статье представлены результаты двухфазного исследования пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ). Первая фаза – проспективное клиничко-инструментальное интервенционное исследование включала 52 пациента с ГЭРБ без исходной кардиальной патологии. Кардиальный синдром выявлен у 78,8% больных. Его основными проявлениями были боли в грудной клетке, головные боли, головокружение, выраженная вегетативная дисфункция, ослабление I тона на верхушке, нарушения функций автоматизма, возбудимости и проводимости, тенденция к дилатации левых отделов сердца, снижению глобальной сократительной способности миокарда. Показано, что оригинальный рабепразол (Париед) высокоэффективен в лечении не только ГЭРБ, но и такого внепищеводного проявления заболевания, как кардиальный синдром. Во второй фазе – двойном слепом рандомизированном перекрестном исследовании участвовали 80 пациентов с некоронарогенными болями в грудной клетке. Результаты этой фазы позволили сделать вывод, что при ведении пациентов с некоронарогенными болями в грудной клетке, особенно входящими в структуру кардиального синдрома ГЭРБ, необходимо к терапии добавлять ингибиторы протонной помпы, в том числе с диагностической целью. Целесообразно использовать рабепразол как более эффективный по сравнению с омепразолом антисекреторный препарат.

**Ключевые слова:** гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, кардиальный синдром, нарушения межорганных взаимоотношений, миокардиодистрофия, рабепразол

## Актуальность проблемы

Повышенное внимание к проблемам внепищеводных проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), в частности к кардиальному синдрому, обусловлено рядом причин. Распространенность ГЭРБ в западных популяциях варьирует от 10 до 30% [1–3], в России – от 11,6 до 23,6% в зависимости от региона [4]. В странах Азии этот показатель ниже, но достаточно значим – 5–10% [5]. Не случайно в 1997 г. Европейским обществом гастроэнтерологов (European Society of Gastroenterology) на VI Объединенной европейской гастроэнтерологической неделе (UEGW, 1997) в Бирмингеме (Великобритания) ГЭРБ была провозглашена болезнью XXI в. [6]. Кардиальный синдром при ГЭРБ встречается часто и проявляется болью за грудиной или в области сердца, повышением артериального давления, транзиторными нарушениями сердечного ритма и проводимости, диффузными изменениями миокарда у больных без фоновой кардиальной патологии [7–10]. Несмотря на распространенное сочетание пищеводных болей и болей в прекардиальной области, их при-

чинно-следственные связи изучены недостаточно [10]. Отметим, что боль за грудиной всегда вызывает повышенную настороженность и в ряде случаев расценивается как стенокардитическая, тем более что у многих больных локализация и иррадиация болей схожи (рис. 1) [11]. В то же время, по данным коронарографии, почти у трети пациентов боли за грудиной не кардиального происхождения, а связаны с патологией пищевода, как правило с ГЭРБ [12]. В половине случаев причиной болей в левой половине грудной клетки, не связанных с поражением сердца (non-cardiac chest pain), является ГЭРБ (по данным мониторинга рН и эндоскопии пищевода) [10, 13, 14].

По мнению ряда авторов, кардиальный синдром при ГЭРБ может быть связан с развитием рефлекторной стенокардии на фоне коронарного атеросклероза или интактных коронарных артерий либо с синдромом Х [9, 13, 15–17]. Раздражение рецепторов слизистой оболочки пищевода желудочным содержимым при его попадании в пищевод приводит к нарушению моторной функции, хаотическим непропульсивным сокращениям нижней трети пищевода, спазму его мышц, гипертензии мышц нижнего пищевода сфинктера. Эти факторы могут стать причиной болевых ощущений за грудиной. Механизм возникновения дисритмических проявлений ГЭРБ также опосредован возбуждением кислым рефлюктом рефлексогенной зоны дистальной части пищевода с развитием висцеро-висцеральных рефлексов, моделирующихся через *nervus vagus* и приводящих к коронарному спазму и аритмиям [9, 13, 15, 17]. ГЭРБ может приводить к увеличению частоты сердечных сокращений и артериального давления, превышая ишемический порог и вызывая боль за грудиной с изменениями на электрокардиограмме (ЭКГ) [18]. В то же время описанный выше кардиальный синдром, включающий кардиалгию, нарушения ритма и проводимости, диффузные изменения ЭКГ у больных ГЭРБ без фоновой

кардиальной патологии, может быть обусловлен развитием миокардиодистрофии [1, 19].

Данные факты свидетельствуют о многофакторности развития кардиального синдрома при ГЭРБ. Изучение характера изменений, свойственных данному синдрому, позволит избежать ошибок при определении характера кардиальной патологии, разработать тактику коррекции состояния сердечно-сосудистой системы, точнее оценить тяжесть и прогноз заболевания.

Целью исследования стало изучение проявлений кардиального синдрома, непосредственно связанного с ГЭРБ, у больных ГЭРБ, не имевших фоновой кардиальной патологии до и после терапии основного заболевания.

### Дизайн первой фазы исследования

Первая фаза исследования представляла собой проспективное клинико-инструментальное интервенционное исследование, в котором участвовали 52 пациента с ГЭРБ. Диагноз был верифицирован в соответствии с имеющимися рекомендациями [8, 9, 13, 16, 20–22] на основании данных анамнеза, типичных жалоб, 24-часовой рН-метрии, фиброгастроэноскопии (ФГДС), рентгеновского исследования пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Наличие фоновой кардиальной патологии исключалось на основании данных анамнеза, ЭКГ покоя, эхокардиографии, пробы с физической нагрузкой, суточного мониторингирования ЭКГ, измерения артериального давления.

В основную группу вошли 52 больных ГЭРБ (30 (57,7%) мужчин и 22 (42,3%) женщины, средний возраст  $29,8 \pm 1,5$  года).

Контрольную группу представляли 50 здоровых лиц (31 (62%) мужчины, 19 (38%) женщин, средний возраст  $32,3 \pm 2,1$  года).

### Результаты первой фазы исследования

Изжога отмечалась у всех пациентов, болевой абдоминальный синдром – у 41 (78,8%) больного

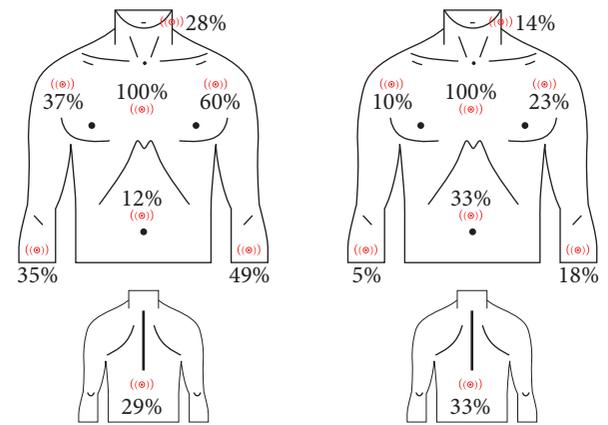


Рис. 1. Локализация кардиальной и пищеводной боли

в виде кратковременных ноющих болей умеренной интенсивности в эпигастральной области и пилородуоденальной зоне, метеоризм – у 26 (50,0%), отрыжка – у 28 (53,8%), чувство горечи во рту – у 32 (61,5%), дисфагия и одинофагия – у 14 (26,9%), неустойчивый стул – у 12 (23,1%) больных. По данным эзофагогастроэноскопии (ЭГДС) недостаточность кардии диагностирована у 31 (59,6%), грыжа пищеводного отверстия диафрагмы – у 14 (26,9%), рефлюкс-эзофагит I степени – у 14 (26,9%), неэрозивная рефлюксная болезнь (НЭРБ) – у 38 (73,1%). Единичные эрозии в кардиальной части желудка наблюдались у 3 (5,8%) пациентов, единичные эрозии слизистой оболочки антрального отдела желудка на фоне дуоденогастрального рефлюкса (ДГР) – у 8 (15,3%). Эрозивный бульбит отмечался у 12 (23,1%) больных. В целом по всей группе обследованных при анализе результатов рН желудочного содержимого выявлена некоторая неоднородность по показателям базального рН. Гиперацидность регистрировалась у 27 (51,9%), нормацидность – у 19 (36,5%), гипацидность – у 6 (11,5%). рН пищевода при НЭРБ составил  $2,18 \pm 0,11$ , при ГЭРБ –  $2,14 \pm 0,1$ , рН желудка –  $1,90 \pm 0,1$  и  $1,86 \pm 0,1$  соответственно. Отклонение рН в кислую сторону ( $< 4,9$ ) свидетельствовало о наличии гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР). Повышение уровня кислотности



в кардиальном отделе желудка (< 3,0) расценивали как косвенный признак ГЭР. Субкомпенсацией ощелачивания считали уровень кислотности в антруме в диапазоне 2,0–5,0, декомпенсацией – уровень 2,0 и ниже. Отклонение рН в ант-ральном отделе желудка более чем на 3,0 в щелочную сторону рассматривали как признак ДГР, который выявлялся по данным рН-метрии и ФГДС почти у 2/3 больных – 32 (61,5%) пациента.

Клинические проявления кардиального синдрома имели место у 41 (78,8%) больного. Боли за грудиной у 14 (26,9%) пациентов сочетались с одинофагией и изжогой и купировались приемом ингибиторов протонной помпы (ИПП), H<sub>2</sub>-блокаторов, антацидов по требованию. В то же время на длительные ноющие и колющие боли в области сердца жаловался 31 (59,6%) пациент. Как правило, боли возникали или усиливались на фоне изжоги, болевого абдоминального и диспепсического синдромов, психоэмоциональных нагрузок, не сопровождалась признаками ишемии миокарда по данным ЭКГ и эхокардиографии, не купировались сублингвальным приемом нитроглицерина. Из 45 пациентов с болями в грудной клетке сильные боли отмечали 16 (35,6%), умеренные – 26 (57,8%), слабые – 3 (6,7%). Приступы сердцебиения испытывали 30 (57,7%) больных, перебой в деятельности сердца – 17 (32,7%), субъективную одышку – 17 (32,7%), головные боли – 31 (59,6%) и головокружение – 24 (46,2%) пациента. Эти эффекты возникали или усиливались при ухудшении течения ГЭРБ, стрессовых ситуациях, на фоне болей в грудной клетке.

Вегетативная дисфункция манифестировала широким спектром жалоб. Эмоциональная лабильность проявлялась в виде частой беспредметной смены настроения, повышенной ранимости, повышенной агрессивности, немотивированных страхов (23 (45,0%), 15 (28,6%) и 17 (33,3%) больных соответственно). Повышенная потливость отмечалась у 24 (46,2%) пациентов, чувство жара и озноба – у 9 (17,3%). Ни у одного из обследованных больных не было в анамнезе резекции желудка, но демпинг-подобные состояния имели место у 19 (36,5%). Вегетативные кризы наблюдались у 28 (53,8%) пациентов с соматовегетативным компонентом в виде потливости, перебоев в деятельности сердца, сердцебиения, удушья, головокружения, чувства дурноты. При аускультации сердца ослабление I тона на верхушке выявлено у 20 (38,4%) больных без фоновой кардиальной патологии.

При анализе ЭКГ покоя отмечалась высокая частота (39 (75%) случаев) умеренных диффузных изменений миокарда в виде нарушения реполяризации желудочков с изменением сегмента ST, уплощения, инверсии либо появления высокого некоронарогенного зубца T в двух и более отведениях. Данные изменения во всех случаях сочетались с кардиалгией. Нагрузка на левый желудочек на фоне диффузных изменений миокарда регистрировалась у 11 (21,2%) пациентов. На фоне кардиалгии и диффузных изменений миокарда, проявлений вегетативной дисфункции выявлены нарушения функции автоматизма: синусовая тахикардия у 18 (34,6%), синусовая брадикар-

дия у 6 (11,5%), синусовая аритмия у 13 (25,%) обследованных.

Суточное мониторирование ЭКГ проводили у 31 больного основной группы и 8 пациентов контрольной группы (табл. 1). В основной группе отмечено достоверно меньше эпизодов синусовой брадикардии и достоверно больше эпизодов синусовой тахикардии по сравнению с контрольной группой, что обусловлено преобладанием симпатикотонии у обследованных больных. У пациентов с ГЭРБ имелись ЭКГ-признаки электрической нестабильности миокарда. Так, частота суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии достоверно преобладала в основной группе, причем экстрасистолия носила политопный характер с сочетанием суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол у 21 больного из 31. У остальных десяти отмечалась только суправентрикулярная экстрасистолия. У пациентов с «ночными кислотными прорывами» в восьми случаях имели место преходящее нарушение проводимости по ножкам пучка Гиса, политопная экстрасистолия, причем у пяти из них были кратковременные эпизоды суправентрикулярной тахикардии в ночные и ранние утренние часы. При эхокардиографическом исследовании (табл. 2) все показатели находились в пределах нормы. Однако больные с выраженной и умеренной кардиалгией, нарушениями функции автоматизма, возбудимости и проводимости, диффузными изменениями миокарда имели тенденцию к расширению левого предсердия (ЛП), конечно-диастолического и конечно-систолического объемов (КДО и КСО) левого желудочка, сниже-

Таблица 1. Данные суточного мониторирования ЭКГ у больных ГЭРБ до и после лечения

Группа	n	Статус	Количество эпизодов		Количество экстрасистол	
			брадикардия	тахикардия	суправентрикулярные	желудочковые
Основная	31	До лечения	606,1 ± 6,7 <sup>1</sup>	1240 ± 8,5 <sup>1</sup>	345 ± 8,3 <sup>1</sup>	248 ± 10,2
		После лечения	829,5 ± 7,5 <sup>2</sup>	910,1 ± 8,1 <sup>1,2</sup>	51,3 ± 5,5 <sup>1,2</sup>	19,4 ± 1,9 <sup>1,2</sup>
Контрольная	8		881,2 ± 8,1	828,2 ± 5,3	8,2 ± 3,2	2,5 ± 1,0

<sup>1</sup> Достоверность отличия от контрольной группы (p < 0,05).

<sup>2</sup> Достоверность отличия показателя в стадии обострения и стадии ремиссии (p < 0,05).



нию фракции выброса (ФВ), что нашло отражение в достоверном отличии средних величин данных показателей от контрольных.

В настоящее время не вызывает сомнения, что препаратом выбора при ГЭРБ являются ИПП. Необходимо отметить, что все применяемые сегодня ИПП достаточно эффективны, однако различия в структуре влияют на изменение скорости ингибирования и концентрации ингибитора, которая обеспечивает максимальный эффект [23].

Максимальная скорость наступления антисекреторного эффекта оригинального рабепразола по сравнению с другими ИПП показана в многочисленных клинических исследованиях [23–28].

Скорость накопления ИПП в канальцах париетальных клеток определяется показателем константы ионизации или диссоциации (рКа), которая у разных ИПП варьирует в пределах 3,8–5,0 [23–25, 29–31]. Чрезвычайно низкий уровень рН в просвете секреторного канальца и уровни рКа позволяют ИПП избирательно накапливаться в париетальной клетке более чем в 1000-кратном количестве по отношению к концентрации в крови. Однако различия между ИПП по величине рКа обуславливают разную аккумуляцию ИПП в париетальных клетках, кислотоустойчивость и степень активации [23, 24, 25, 29–31]. У оригинального рабепразола показатель рКа наивысший (табл. 3). Это объясняет его более раннюю трансформацию в активную форму по сравнению с другими ИПП, что предопределяет более быстрое блокирование протонной помпы и ингибирование кислотообразования. Оригинальный рабепразол наименее стабилен в кислой среде благодаря уровню рКа и легко активируется не только при низком, но и при высоком уровне рН, то есть в слабокислой среде. Активность других ИПП при повышении уровня рН снижается. Максимально быстро подавляет кислотообразование именно оригинальный рабепразол как самый кислотонеустойчивый агент, медленнее – омепразол

Таблица 2. Данные эхокардиографии у больных ГЭРБ до и после лечения

Показатель	Основная группа		Контрольная группа
	до лечения	после лечения	
Количество пациентов, абс.	52	52	50
ЛП, мм	30,3 ± 0,8 <sup>1</sup>	28,8 ± 1,1	26,1 ± 0,9
КДО, мл	129,6 ± 3,4 <sup>1</sup>	120,0 ± 3,1 <sup>2</sup>	119,0 ± 0,9
КСО, мл	51,3 ± 3,1 <sup>1</sup>	43,3 ± 2,4 <sup>2</sup>	41,0 ± 2,9
ФВ, %	60,4 ± 1,81	63,9 ± 1,2	65,4 ± 1,0
УИ, мл/м <sup>2</sup>	42,7 ± 1,9	43,4 ± 1,8	44,9 ± 1,0
ЧСС, уд/мин	75,4 ± 3,4 <sup>1</sup>	67,5 ± 1,7 <sup>2</sup>	65,8 ± 2,4
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,2 ± 0,2	2,9 ± 0,1	3,0 ± 0,1
Ve/Va, ед	1,4 ± 0,1	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1

<sup>1</sup> Достоверность отличия данных по сравнению с контрольной группой (p < 0,05).

<sup>2</sup> Достоверность отличия данных, полученных до и после лечения (p < 0,05).

Примечание. УИ – ударный индекс, ЧСС – частота сердечных сокращений, СИ – сердечный индекс, Ve/Va – отношение скоростей движения сегментов левого желудочка в раннюю и позднюю диастолу.

Таблица 3. Величина константы диссоциации различных ИПП

Ингибитор протонной помпы	рКа
Омепразол/эзомепразол	4,06
Лансопразол	3,83
Пантопразол	3,83
Рабепразол	4,53

и лансопразол. Самое медленное действие оказывает пантопразол. рН большинства париетальных клеток около 1, но у части из них – около 3. Последнее обстоятельство объясняется различной степенью стимуляции париетальных клеток и их возрастом. Оригинальный рабепразол активируется даже при средних значениях рН = 3 и в этих условиях ингибирует протонную помпу как старых, так и недостаточно стимулированных молодых париетальных клеток. В этом заключается преимущество оригинального рабепразола перед другими ИПП при средних показателях рН в просвете секреторных канальцев (примерно в 10 раз сильнее) как старых, так и нестимулированных молодых париетальных клеток [29, 31]. Метаболический профиль оригинального рабепразола существенно отличается от такового остальных ИПП [32, 33]. Уникальное свойство препарата состоит в том, что цитохромы CYP2C19 и CYP3A4 лишь частично вовлекаются в метаболизм рабепразола

[29, 34]. Основной путь его метаболизма – неэнзиматическое восстановление в тиоэфир рабепразола [29]. Следовательно, кислотоингибирующий эффект оригинального рабепразола должен быть менее зависимым от фенотипа CYP2C19 по сравнению с таковым других ИПП, что снижает долю лекарства, метаболизирующегося через эти изоформы цитохрома P-450 [35], и обеспечивает более стабильный антисекреторный эффект независимо от метаболизма пациентов (быстрый, промежуточный, медленный) [23, 29, 36].

Соотношение средних уровней показателей «область под кривой „время – концентрация“ (AUC)» для пациентов с медленным и быстрым метаболизмом оказалось различным у таких ИПП, как омепразол, лансопразол, пантопразол и оригинальный рабепразол (6,3, 4,7, 6,0 и 1,8 соответственно) [29, 37]. Оригинальный рабепразол (Париед) имеет наименьшие различия в показателях AUC между группами субъектов с медленным и быстрым



метаболизмом ИПП по сравнению с другими представителями этого класса. Приведенные факты подтверждают предположение о меньшей зависимости метаболизма рабепразола от генетического полиморфизма CYP2C19 [29, 37]. Предлагается ранжировать зависимость ИПП от генетического полиморфизма CYP2C19 в такой последовательности: омепразол, пантопразол, лансопразол, рабепразол. Интересно, что повторные дозы омепразола у субъектов с медленным метаболизмом увеличивают AUC, а при назначении рабепразола такой эффект отсутствует [29, 37]. В ряде случаев «быстрые» метаболизаторы требуют увеличения суточной дозы ИПП в сравнении со стандартной. К рабепразолу сказанное не относится. Кроме того, для подбора оптимальной дозы препарата не требуется проведение малодоступного молекулярно-генетического исследования или суточной внутрижелудочковой рН-метрии. Пища может замедлять биодоступность омепразола, лансопразола, эзомепразола, но не рабепразола [36, 38].

По данным метаанализа 57 исследований ИПП, посвященных изучению величины среднего интегрального рН у здоровых добровольцев и больных ГЭРБ, относительная эффективность составила 0,23, 0,90, 1,00, 1,60, 1,82 для пантопразола, лансопразола, омепразола, эзомепразола и рабепразола, если эффективность омепразола принять за единицу [39]. Оригинальный рабепразол в силу высокого антисекреторного действия продемонстрировал высокую эффективность в отношении купирования клинической симптоматики и заживления пищевода. Это позволяет считать его препаратом выбора при ГЭРБ, в том числе при

ее внепищеводных проявлениях [8, 22, 24, 25, 31, 40].

Итак, все 52 больных принимали оригинальный рабепразол (Париет) в дозах, соответствующих рекомендациям Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) и компании-производителя, в течение восьми недель. Кроме того, пациенты получали советы по изменению образа жизни, поддержанию от приема препаратов, усиливающих симптомы ГЭРБ.

К 3–7-му дню терапии значительно снизилась частота абдоминального болевого синдрома, изжоги, одинофагии и дисфагии. Полное прекращение данных симптомов зарегистрировано к 14-му дню. Метеоризм, чувство горечи во рту, отрыжка, неустойчивый стул купировались медленнее. К 14-му дню они выявлялись у 8 (15,2%) больных, к окончанию лечения сохранялись у 4 (7,7%) пациентов. При эндоскопическом исследовании эрозии слизистой оболочки пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки не зарегистрированы ни в одном случае.

Суточное мониторирование уровня рН в пищеводе и желудке было проведено больным в 1-й и 14-й дни, а также на 56-й день наблюдения. При анализе полученных результатов учитывалось общее время с рН < 4 в пищеводе и процент времени суток, при котором уровень рН в теле желудка превышал 4. Время с рН < 4 в пищеводе в первые сутки составило 324,8 ± 12,1 мин, на 14-й день отмечалось выраженное и достоверное снижение среднесуточного времени с рН < 4, на 56-й день был достигнут уровень, соответствовавший физиологической норме. При оценке среднего процента времени с рН > 4 в желудке наблюдалось достоверное увеличение процента времени к 14-му дню терапии,

тенденция к увеличению показателя прослеживалась и к 56-му дню (табл. 4).

Купирование проявлений кардиального синдрома коррелировало с динамикой проявлений ГЭРБ. Боли за грудиной исчезли одновременно с прекращением изжоги, одинофагии, дисфагии. Частота болей в области сердца снизилась с 59,6 до 28,8% (p < 0,05), их интенсивность уменьшилась до слабой, во всех случаях боли имели колющий характер. Отмечено значительное снижение доли больных с головными болями – с 59,6 до 30,8% (p < 0,05), головокружением – с 46,2 до 26,9% (p < 0,05), субъективной одышкой – с 32,7 до 13,4% (p < 0,05), повышенной потливостью – с 46,2 до 26,9% (p < 0,05). Полностью исчезли приступы сердцебиения, ощущение перебоев в деятельности сердца, вегетативные кризы, чувство дрожи и озноба, демпинг-подобные состояния, общая слабость. Частота ослабления I тона уменьшилась с 38,4 до 19,2% (p < 0,05). По данным ЭКГ покоя, частота диффузных изменений миокарда снизилась с 75,0 до 32,7% (p < 0,05), нагрузка на левый желудочек – с 21,2 до 7,7% (p < 0,05), синусовая аритмия – с 25,0 до 11,5% (p > 0,05). Случаев нарушения возбудимости не отмечалось, у всех больных нормализовалась частота сердечных сокращений.

По данным суточного мониторирования ЭКГ (табл. 1), на фоне назначения рабепразола у больных количество эпизодов брадикардии достоверно (p < 0,05) увеличилось и приблизилось к контрольным значениям. В то же время число эпизодов тахикардии статистически значимо (p < 0,05) снизилось, но продолжало достоверно превышать контрольное значение. На фоне исчезновения «ночных

Таблица 4. Результаты суточного мониторирования уровня рН у больных ГЭРБ на фоне терапии

Показатели рН-метрии	Срок от начала лечения		
	1-й день	14-й день	56-й день
Время с рН < 4 в пищеводе, мин	326,8 ± 15,1	75,3 ± 3,61	58,2 ± 2,81, 2
Средний процент времени с рН > 4 в желудке	68,5 ± 3,5	87,1 ± 4,21	91,4 ± 4,31

<sup>1</sup> Достоверность отличия от показателя до лечения (p < 0,05).

<sup>2</sup> Достоверность отличия величин показателя на 14-й и 56-й дни терапии (p < 0,05).



кислотных прорывов» не регистрировались преходящие нарушения проводимости по ножкам пучка Гиса и эпизоды пароксизмальной суправентрикулярной тахикардии. Частота суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии значительно и достоверно ( $p < 0,05$ ) уменьшилась в 6,7 и 12,8 раза соответственно. Однако их частота продолжала достоверно превышать величину данного показателя в контрольной группе. Этот факт свидетельствовал о сохранении остаточных проявлений электрической нестабильности миокарда у пациентов указанной группы. По данным эхокардиографии, после проведенного лечения (табл. 2) средние величины ЛП, КДО и КСО, ФВ приблизились к значениям, практически не отличавшимся от контрольных. Это можно трактовать как улучшение регуляции сердечно-сосудистой системы, функционального состояния миокарда.

### Обсуждение результатов первой фазы

Результаты первой фазы исследования позволили сделать ряд выводов. Кардиальный синдром ГЭРБ выявлен у 78,8% больных молодого и среднего возраста без фоновой кардиальной патологии. Основными его проявлениями являлись боли за грудиной, колющие и ноющие боли в области сердца, приступы сердцебиения, ощущения перебоев в деятельности сердца, головные боли, головокружение, выраженная вегетативная дисфункция, вплоть до развития демпинг-подобных состояний, вегетативных кризов, ослабление I тона на верхушке, синусовая тахикардия, аритмия, экстрасистолическая аритмия, преходящие нарушения проводимости по ножкам пучка Гиса, тенденция к дилатации левых отделов сердца, снижению глобальной сократительной способности миокарда. Основными факторами развития тяжелых и фатальных аритмий можно считать нарушения ритма и проводимости, диффузные изменения миокарда у пациентов с «ночными кислотными прорыва-

ми», выявленные у 8 (15,2%) больных без исходной кардиальной патологии.

Как отмечалось выше, механизм развития синдрома имеет сложный характер. Очевидно, раздражение рецепторов пищевода за счет кислотного заброса в пищевод приводит к нарушениям межорганных отношений, висцеро-висцеральных рефлексам, психоvegetативному синдрому с нарушениями регуляторных влияний на состояние сердечно-сосудистой системы, возникновению электрической нестабильности миокарда с развитием нарушений функций автоматизма и возбудимости. В нашем исследовании ни в одном случае, по данным ЭКГ покоя, суточного мониторирования ЭКГ, не выявлено признаков снижения коронарного кровообращения. Следовательно, у наших больных рефлекторная стенокардия не развивалась и во всех случаях имели место некоронарогенные боли. Кроме того, длительные ноющие боли в области сердца, ослабление I тона на верхушке, диффузные изменения миокарда, преходящие нарушения функций автоматизма, возбудимости и проводимости, нагрузка на левый желудочек по данным ЭКГ, тенденция к дилатации левых отделов сердца и снижению фракции выброса, купируемые на фоне лечения ИПП, могут свидетельствовать о развитии у пациентов обратимых проявлений миокардиодистрофии. Данные первой фазы исследования позволяют сделать вывод, что Парият является средством выбора для лечения не только ГЭРБ, но и такого внепищеводного проявления заболевания, как кардиальный синдром ГЭРБ.

### Дизайн второй фазы исследования

Учитывая, что окончательно судить об эффективности препарата можно только на основании сравнительных исследований, мы разработали дизайн второй фазы. Она представляла собой двойное слепое рандомизированное перекрестное исследование. В нем участвовали 80 пациентов (58

мужчин и 22 женщины) в возрасте от 26 до 74 лет (средний возраст  $49,4 \pm 2,91$  года) с некоронарогенными болями в грудной клетке (НКБГ), которые считались внепищеводными проявлениями ГЭРБ. Пациенты в течение последних трех месяцев имели не менее трех эпизодов в неделю болей в грудной клетке (стенокардитического характера или с локализацией за грудиной). Данная когорта пациентов была отобрана из больных, проходивших обследование в кардиологическом отделении стационара с подозрением на впервые возникшую или прогрессирующую стенокардию. На основании проведенного в этом отделении тщательного обследования (проба с дозированной физической нагрузкой, суточное мониторирование ЭКГ, по показаниям – коронарография и радиоизотопное исследование перфузии миокарда с технецием  $^{99m}$  тетрофосмином) диагноз ишемической болезни сердца был исключен. Все отобранные пациенты были подвергнуты предварительной диагностической оценке с применением ЭГДС и 24-часовой рН-метрии пищевода. Пациенты с другими заболеваниями верхних отделов пищеварительного тракта были исключены из исследования. Рандомизацию проводили методом запечатанных пронумерованных конвертов после предварительной стратификации пациентов по полу.

Этап I исследования (пять недель) представлял собой диагностический тест с ИПП в виде двойного слепого перекрестного исследования. Первоначально больные были рандомизированы на две группы, получавшие оригинальный рабепразол (Парият) (20 мг утром) или омепразол (40 мг утром) в течение семи дней. После семидневного периода отмывки пациентам меняли лечение: тем, кто получал ранее омепразол, назначали рабепразол и наоборот. Этот период также продолжался семь дней. Исходно выраженность симптомов у участников исследования оценивали с помощью ежедневного заполнения дневника регистрации клини-



ческих проявлений. Тест с любым из назначавшихся препаратов признавали диагностически значимым, если индекс болей в грудной клетке снижался не менее чем на 50% от исходного уровня.

### Результаты второй фазы исследования

На этапе I по итогам инструментального обследования 49 (61,3%) пациентов были отнесены к первой группе. Из них у 6 (12,2%) при ЭГДС был обнаружен эзофагит (стадия А), при выполнении суточной рН-метрии отклонения не наблюдались. У 30 (61,2%) больных выявлен патологический ГЭР по результатам рН-метрии, эрозивное поражение слизистой оболочки пищевода на ЭГДС отсутствовало. У 13 (26,6%) пациентов имели место как рефлюкс-эзофагит (у 7 больных в стадии А, у 6 – в стадии В), так и патологический ГЭР.

Таким образом, у 30 (61,2%) больных первой группы диагностирована НЭРБ, у 19 (38,8%) – ГЭРБ.

Вторую группу составил 31 (38,8%) пациент. Результаты ЭГДС и рН-метрии не выявили отклонений, но у пациентов этой группы имелись клинические проявления ГЭРБ, в том числе НКБГ. Все пациенты квалифицировались как больные НЭРБ.

Группы были сопоставимы по демографическим характеристикам. Большинство пациентов были мужчины (72,5%). Пациенты обеих групп помимо доминирующего симптома в виде болей в грудной клетке предъявляли жалобы на дневную и ночную изжогу, кислотную регургитацию, дисфагию и одинофагию. По двум последним симптомам различия между группами было статистически незначимо ( $p > 0,05$ ). Изжога и кислотная регургитация достоверно чаще встречались в первой группе ( $p < 0,05$ ). Но и во второй группе были пациенты с изжогой: у 14 (45%) она проявлялась в дневное время, у 12 (39%) – в ночное.

Как показал анализ интенсивности симптомов, исходный уровень значений интенсивности НКБГ не выявил статистически значимых различий между пациентами обеих групп ( $p > 0,05$ ). Сравнение исходных значений показателя интенсивности симптомов (ПИНС) боли в грудной клетке перед началом этапа I и после «перекреста» также продемонстрировало отсутствие значимых различий в каждой группе.

В первой группе на фоне приема рабепразола имела место более быстрая динамика купирования симптомов с достижением эффекта (снижение показателя интенсивности НКБГ на 50% и более от исходного уровня) у большинства пациентов (40 (81,6%)) уже к третьему дню. В то же время в группе омепразола наилучшие результаты – 36 (73,5%) больных со снижением ПИНС боли в грудной клетке на 50% и более от исходного уровня – были достигнуты только к шестому дню (рис. 2). При этом с первого по пятый день проведения теста различия между

двумя группами было статистически значимо ( $p < 0,05$ ), и только к шестому дню исследования картина несколько выравнивалась ( $p > 0,05$ ).

На фоне эффективного лечения рабепразолом полное купирование НКБГ наблюдалось у 21 (52,5%) пациента, тогда как на фоне приема омепразола – только у 14 (38,9%) ( $p < 0,05$ ). Во второй группе различия в динамике показателя интенсивности НКБГ на фоне применения рабепразола и омепразола были статистически незначимы ( $p > 0,05$ ). У 6 (19,4%) пациентов зарегистрирован положительный ответ на рабепразол, у 7 (22,6%) – на омепразол.

Диагностический тест с рабепразолом оказался эффективным в общей сложности у 46 пациентов (40 (87%) из первой группы и 6 (13%) из второй). При проведении теста с омепразолом положительный эффект отмечался у 43 пациентов (36 (84%) из первой группы, 7 (16%) из второй). Чувствительность теста с рабепразолом составила 81,6%, специфичность – 80,6%. Предсказательная ценность положительного результата оказалась равной 86,9%, отрицательного – 73,6%. Точность теста – 81,3%.

Все 80 пациентов, первоначально включенных в исследование, успешно завершили этап I.

Для этапа II (курсовое лечение высокими дозами ИПП в течение 12 недель) были отобраны 49 рефлюкс-положительных пациентов. Участники исследования продолжали прием тех же препаратов, которые принимали после «перекреста» на этапе диагностического теста с ИПП. Таким образом, для курсового лечения 27 больным был назначен рабепразол, 22 – омепразол в дозах, соответствующих рекомендациям РГА и компании-производителя. В условиях курсового лечения оригинальный рабепразол также продемонстрировал преимущество в отношении купирования (полностью или не менее чем на 50% от исходного уровня показателя интенсивности симптомов болей в грудной клетке). Такая картина имела место на протяжении всех

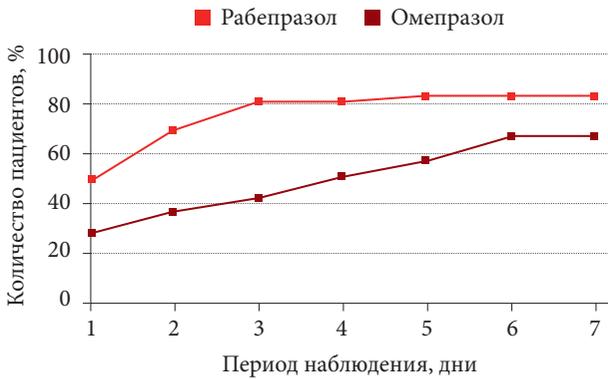


Рис. 2. Динамика купирования НКБГ у пациентов первой группы в условиях диагностического теста с ИПП

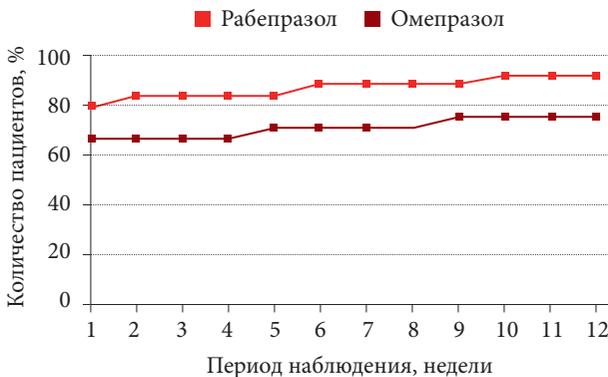


Рис. 3. Динамика купирования НКБГ у пациентов первой группы в условиях курсового лечения ИПП

# Париет®

## эталон лечения ГЭРБ

ДЕЙСТВУЕТ  
С ПЕРВЫХ ЧАСОВ,  
УСТРАНЯЕТ СИМПТОМЫ  
В ПЕРВЫЙ ДЕНЬ<sup>4,5</sup>

ЭФФЕКТИВЕН  
ВНЕ ЗАВИСИМОСТИ  
ОТ ИНДИВИДУАЛЬНОГО  
МЕТАБОЛИЗМА<sup>2,8,9</sup>



МИНИМАЛЬНЫЙ  
РИСК ЛЕКАРСТВЕННЫХ  
ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ  
СРЕДИ ИПП<sup>6,7</sup>

МАКСИМАЛЬНЫЙ  
ПОТЕНЦИАЛ  
КИСЛОТУСУПРЕССИИ,  
БОЛЬШЕ ПАЦИЕНТОВ  
В РЕМИССИИ<sup>1-3\*</sup>

**janssen**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES  
OF Johnson & Johnson



1. Kirchheiner J, et al., Eur J Clin Pharmacol (2009) 65: 19-31. 2. Saitoh T, et al. Hepatogastroenterology, 2009; 56 (91-92): 703-6. 3. Schrover R, et al. Australian Gastroenterology Week (AGW) 2004, Poster. 4. Инструкция по медицинскому применению препарата Париет®. 5. Barnett JL, Robinson M, Manag Care, 2001; 10 (10Suppl): 17-21. 6. Horn J. Aliment Pharmacol Ther, 2006; 2(2):340-350. 7. FLodato et al., World J Gastroenterol 2008 May 21; 14(19): 2980-2985. 8. Ken Arizumi et al., Journal of Gastroenterology and Hepatology 21 (2006) 1428-1434. 9. Zhao F et al., Helicobacter, 2008 Dec; 13(6):532-41.  
\*по сравнению с оме- и эзомепразолом.



12 недель исследования (рис. 3). К моменту завершения терапии полное или существенное (то есть на 50% и более от исходного уровня интенсивности) купирование НКБГ было достигнуто у 23 (92%) больных, принимавших оригинальный рабепразол, и 16 (76%) – использовавших омепразол ( $p < 0,05$ ).

Полностью завершили курсовое лечение 46 пациентов. У троих развились нежелательные побочные явления. У одного пациента из группы омепразола появилась диарея (прекратилась через день после отмены препарата). В группе оригинального рабепразола

у одного пациента отмечалась выраженная тошнота, у другого – головная боль. Данные явления также прошли после отмены препарата.

Следует заметить, что незначительные побочные эффекты в обеих группах свидетельствуют о безопасности 12-недельной терапии ИПП. Кроме того, при проведении длительного курсового лечения ИПП увеличение (по сравнению с результатами, полученными при проведении диагностического теста) количества больных с купированным болевым синдромом подтверждает правильность избранной такти-

ки ведения и лечения пациентов с НКБГ.

## Обсуждение результатов второй фазы исследования

Как показали результаты второй фазы исследования, при ведении больных, страдающих некоронарогенными болями в грудной клетке, особенно входящими в структуру кардиального синдрома ГЭРБ, в схемы терапии необходимо включать ИПП, в том числе с диагностической целью. При этом предпочтительнее следует отдавать рабепразолу как более эффективному по сравнению с омепразолом антисекреторному препарату. ☺

## Литература

1. Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Т. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: от патогенеза к терапевтическим аспектам // *Consilium medicum*. 2013. Т. 15. № 8. С. 30–34.
2. 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.
3. Richter J.E., Friedberg F.K. Gastroesophageal reflux disease // Feldman M., Friedman L.S., Drandt L.J. Sleisinger & fortran's gastrointestinal and liver disease. 9<sup>th</sup> ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier; 2010.
4. Лазебник Л.Б., Машарова А.А., Бордин Д.С. и др. Многоцентровое исследование «Эпидемиология гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в России (МЭГРЕ): первые итоги» // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2009. № 6. С. 4–12.
5. Goh K.L., Chang C.S., Fock K.M. et al. Gastro-oesophageal reflux disease in Asia // *J. Gastroenterol. Hepatol*. 2000. Vol. 15. № 3. P. 230–238.
6. 6<sup>th</sup> United European Gastroenterology Week. Birmingham, United Kingdom, 18–23 October 1997. Abstracts // *Gut*. 1997. Vol. 41. Suppl. 3. A1–258, E1–61.
7. Маев И.В., Казюлин А.Н., Петухов А.Б., Вьючнова Е.С. Внепищеводные проявления гастроэзофагеального рефлюкса. Учебно-методическое пособие. М.: ВУНМЦ, 1998.
8. Маев И.В., Юрнев Г.Л. Боли в области сердца, не связанные с кардиальной патологией. Причины, механизмы и тактика врача // *Consilium medicum*. 2011. Т. 13. № 1. С. 80–84.
9. Жукова Т.В. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: внепищеводные проявления, методы диагностики и коррекции // *Медицинские новости*. 2013. № 11. С. 4–8.
10. Зверева С.И., Еремина Е.Ю. Кардиальные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Фрагмент исследования МЭГРЕ по г. Саранску. Дневник казанской медицинской школы, 2013.
11. Bennett J. ABC of the upper gastrointestinal tract. Oesophagus: Atypical chest pain and motility disorders // *BMJ*. 2001. Vol. 323. № 7316. P. 791–794.
12. Fruergaard P., Launbjerg J., Hesse B. et al. The diagnoses of patients admitted with acute chest pain but without myocardial infarction // *Eur. Heart J*. 1996. Vol. 17. № 7. P. 1028–1034.
13. Фадеев Г.Д. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Здоров'я України*. 2006. № 9. С. 26–27.
14. Ивашкин В.Т., Трухманов А.С. Современный подход к терапии гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во врачебной практике // *Русский медицинский журнал*. 2003. № 2. С. 43–48.
15. Ткаченко Е.И. Терапия внепищеводных проявлений ГЭРБ // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2004. № 6. С. 140.
16. Масловский Л.В., Минушкин О.Н. Терапевтические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии*. 2008. № 1. С. 2–7.
17. Кабанец Н.С., Колкина В.Я., Крюк М.А. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // *Новости медицины и фармации. Гастроэнтерология*. 2012. № 434.
18. Васильев Ю.В. Внепищеводные проявления гастроэзофагеальной рефлюксной болезни: принципы лечения больных // *Consilium medicum*. 2011. № 2.
19. Афанасьев А.В. Абдоминально-кардиальный синдром, выявление и лечение на догоспитальном этапе // *Терапевтический архив*. 1991. № 1. С. 91–94.
20. Алексеева О.П., Долгим И.В. Коронарный синдром X – одна из внепищеводных масок гастроэзофагеальной рефлюксной болезни? // *Медицина неотложных состояний*. 2009. № 1 (20).
21. An evidence-based appraisal of reflux disease management – the Genval Workshop Report // *Gut*. 1999. Vol. 44. Suppl. 2. P. S1–16.
22. Буеверов А.О., Лапина Т.Л. Кислотозависимые заболевания: учебное пособие. М., 2012.
23. Лопина О.Д., Маев И.В. Семейство ингибиторов протонного насоса слизистой оболочки желудка



- ка // Харківська хірургічна школа. 2004. № 4 (13). С. 123–130.
24. *Маев И.В., Андреев Д.Н., Дичева Д.Е., Гончаренко А.Ю.* Фармакотерапевтические аспекты применения ингибиторов протонной помпы // Медицинский вестник МВД. 2013. № 3 (64). С. 9–14.
  25. Профилактика и лечение хронических заболеваний верхних отделов желудочно-кишечного тракта / под ред. акад. В.Т. Ивашкина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2013.
  26. *Ohning G.V., Walsh J.H., Pisegna J.R. et al.* Rabeprazole is superior to omeprazole for the inhibition of peptone meal-stimulated gastric acid secretion in *Helicobacter pylori*-negative subjects // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. № 9. P. 1109–1114.
  27. *Pantoflickova D., Dorta G., Ravic M. et al.* Acid inhibition on the first day of dosing: comparison of four proton pump inhibitors // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2003. Vol. 17. № 12. P. 1507–1514.
  28. *Maiti R., Jaida J., Israel P.L. et al.* Rabeprazole and esomeprazole in mild-to-moderate erosive gastroesophageal reflux disease: A comparative study of efficacy and safety // *J. Pharmacol. Pharmacother.* 2011. Vol. 2. № 3. P. 150–157.
  29. *Пасечников В.Д.* Ключи к выбору оптимального ингибитора протонной помпы для терапии кислотозависимых заболеваний // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2004. № 3. С. 32–39.
  30. *Bardhan K.D.* Intermittent and on-demand use of proton pump inhibitors in the management of symptomatic gastroesophageal reflux disease // *Am. J. Gastroenterol.* 2003. Vol. 98. Suppl. 3. P. S40–48.
  31. *Marrelli S., Pace F.* Rabeprazole for the treatment of acid-related disorders // *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 2012. Vol. 6. № 4. P. 423–435.
  32. *Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Говорун В.М. и др.* Полиморфизм гена CYP2C19 и эффективность антихеликобактерной терапии у больных язвенной болезнью // Фарматека. 2008. № 13. С. 98–103.
  33. *Оганесян Т.С.* Значение полиморфизма генов цитохрома-P4502 C19 и интерлейкина-1 [В] для прогноза эффективности эрадикационной терапии язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированной с *Helicobacter pylori*: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008.
  34. *Horn J.* Review article: relationship between the metabolism and efficacy of proton pump inhibitors – focus on rabeprazole // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004. Vol. 20. Suppl. 6. P. 11–19.
  35. *Shirai N., Furuta T., Moriyama Y. et al.* Effects of CYP2C19 genotypic differences in the metabolism of omeprazole and rabeprazole on intragastric pH // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2001. Vol. 15. № 12. P. 1929–1937.
  36. *Абдулганиева Д.И.* Эффективность однократного приема рабепразола у пациентов с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Лечащий врач. Клинические исследования. 2011. № 10.
  37. *Edeki T.I., Goldstein J.A., de Moraes S.M. et al.* Genetic polymorphism of S-mephenytoin 4'-hydroxylation in African-Americans // *Pharmacogenetics.* 1996. Vol. 6. № 4. P. 357–360.
  38. *Boparai V., Rajagopalan J., Triadafilopoulos G.* Guide to the use of proton pump inhibitors in adult patients // *Drugs.* 2008. Vol. 68. № 7. P. 925–947.
  39. *Kirchheiner J., Glatt S., Fuhr U. et al.* Relative potency of proton-pump inhibitors-comparison of effects on intragastric pH // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2009. Vol. 65. № 1. P. 19–31.
  40. *Baldwin C.M., Keam S.J.* Rabeprazole: a review of its use in the management of gastric acid-related diseases in adults // *Drugs.* 2009. Vol. 69. № 10. P. 1373–1401.

## Cardiac Syndrome under Gastroesophageal Reflux Disease: Manifestations, Incidence Rate, Causes and Remedies

I.V. Mayev, A.N. Kazyulin, G.L. Yurenev

*Moscow State Institute of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov*

Contact person: Aleksandr Nisonovich Kazyulin, alexander.kazyulin@yandex.ru

*Results of two-phase study with patients having gastroesophageal reflux disease (GERD) are presented in the paper. 52 patients with GERD without initial cardiac pathology were recruited during Phase I study that represented a prospective clinical and diagnostic investigation. Cardiac syndrome was diagnosed in 78.8% of patients that had the following main manifestations: chest pain, headache, dizziness, frank vegetative dysfunction, weakened 1st sound at the cardiac apex, impaired cardiac automaticity, excitability and conductivity, tendency to left heart dilation and decrease of global myocardial contractility. It was demonstrated that original drug rabeprazole (Pariet) was highly effective in treatment not only of GERD but its extraesophageal manifestation such as cardiac syndrome. Phase II investigation was designed as a double blind, randomized, crossover study that was enrolled with 80 patients having non-coronarogenic chest pain. Results obtained during Phase II study let to conclude that maintenance of patients suffering from non-coronarogenic chest pain, especially being a part of cardiac syndrome of GERD should be supplemented with proton pump inhibitors, including diagnostic purposes. It is reasonable to use rabeprazole rather than omeprazole as a more effective antisecretory drug.*

**Key words:** *gastroesophageal reflux disease, cardiac syndrome, impaired inter-organ relations, myocardiodystrophy, rabeprazole*



НИИ кардиологии  
им. А.Л. Мясникова  
ФГБУ РКНПК  
Минздрава России

# Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью

И.В. Жиров, Т.В. Горюнова, Ю.Ф. Осмоловская, С.Н. Терещенко

Адрес для переписки: Игорь Витальевич Жиров, izhirov@mail.ru

*Обладая достаточно длительным периодом полувыведения, торасемид оказывает более продолжительное натрийуретическое и диуретическое, а также антигипертензивное действие по сравнению с другими петлевыми диуретиками. Это свойство крайне важно, поскольку с ним связано уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы. Результаты ряда исследований эффективности торасемида свидетельствуют о существенном снижении частоты повторных госпитализаций как по поводу хронической сердечной недостаточности, так и по причине других сердечно-сосудистых заболеваний.*

**Ключевые слова:** хроническая сердечная недостаточность, диуретики, торасемид

Начало второго десятилетия XXI в. ознаменовалось выпуском сразу нескольких клинических рекомендаций по ведению пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–3]. Несмотря на различия, основные цели лечения данного состояния в этих рекомендациях одинаковы и включают не только устранение симптомов (одышки, отеков), но и уменьшение количества госпитализаций и улучшение прогноза [1–3]. Снижение смертности и числа госпитализаций – главные критерии эффективности терапевтических мероприятий. Для любого пациента чрезвычайно важно, чтобы проводимое лечение способствовало

устранению симптомов болезни, улучшало качество жизни и повышало функциональные возможности.

Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР), бета-адреноблокаторов (БАБ) позволяет достичь всех обозначенных терапевтических целей [1, 2]. Однако в алгоритмах лечения пациентов с ХСН особое место занимают и другие группы лекарственных средств, в частности диуретики, которые в меньшей степени влияют на прогноз, но позволяют решать другие не менее важные задачи (рисунок).

Первым представлением о патологических процессах в организме при ХСН стала концепция о перегрузке сердечной мышцы объемом. Кровопускание было первым врачебным вмешательством, направленным на устранение подобной симптоматики. Сегодня конечно же применяются иные подходы к устранению такой перегрузки.

Основной принцип немедикаментозного лечения больных ХСН заключается в ограничении жидкости и поваренной соли. Объем потребляемой жидкости не должен превышать 1,5–2 л в сутки. Степень ограничения приема поваренной соли зависит от степени тяжести ХСН. При легкой степени ХСН не следует употреблять соленую пищу (до 3 г NaCl), при умеренной из рациона исключают соленые продукты, пищу недосаливают (до 1,5–1,8 г NaCl). При тяжелой ХСН необходимо соблюдать строжайший солевой режим, употреблять продукты с уменьшенным содержанием соли и готовить пищу практически без добавления соли (< 1,0 г NaCl) [2].

Для устранения отеочного синдрома и улучшения клинической симптоматики у больных ХСН уже достаточно давно применяются диуретики. Они позволяют уменьшить число госпитализаций,

существенно улучшить качество жизни пациентов с ХСН [1–3].

Надо отметить, что влияние диуретиков на заболеваемость и смертность больных ХСН в длительных исследованиях не изучалось. Тем не менее применение мочегонных препаратов способствует устранению симптомов, связанных с задержкой жидкости (периферические отеки, одышка, застой в легких), что обосновывает их использование у больных ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка [2].

Еще раз подчеркнем, что согласно современным алгоритмам лечения назначение диуретиков у пациентов с перегрузкой сердечной мышцы объемом не зависит от схемы применения препаратов, влияющих на прогноз (рисунок). Итак, для терапии ХСН рекомендуются прежде всего петлевые диуретики. Препараты этой группы блокируют транспорт  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$  в восходящем отделе петли Генле, ингибируя реабсорбцию  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  и  $\text{Cl}^-$ .  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -транспортер представляет собой белок с молекулярной массой 121 кДа и 12 доменами связывания с мембраной. В норме реабсорбируется около 25% фильтруемого  $\text{Na}^+$ . Следовательно, блокада  $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -транспортера сопровождается выраженным увеличением диуреза. 95% петлевых диуретиков циркулирует в связанном с альбумином состоянии, что уменьшает их потери через гломерулярный фильтр. Внутривенное введение 40 мг фуросемида, 20 мг торасемида или 1 мг буметанида сопровождается максимальным ответом в виде экскреции 200–250 мэкв Na и диурезом 3–4 л в течение 3–4 часов. Некоторый прирост эффекта возможен при дальнейшем увеличении дозы (фуросемида до 160–200 мг, торасемида до 80–100 мг, буметанида до 5–8 мг) [4].

Как правило, диуретики не замедляют прогрессирования ХСН и не улучшают прогноза больных. Их влияние на качество жизни при неправильном назначении (ударные дозы один раз в три – семь дней) может быть даже негативным [5].

Согласно современным клиническим рекомендациям применение торасемида считается наиболее обоснованным по сравнению с другими диуретиками этого класса [3]. Каковы же дополнительные клинические преимущества данного средства, позволившие выделить его среди других препаратов?

Прежде всего антиальдостероное и антифибротическое действие,

показанное как в экспериментальных, так и в клинических работах. Кроме того, следует отметить более высокую безопасность и переносимость торасемида по сравнению с фуросемидом [6, 7].

Торасемид характеризуется высокой биодоступностью, которая в разных исследованиях составляла 79–91% и превосходила таковую фуросемида (53%). Биодоступность торасемида не зависит

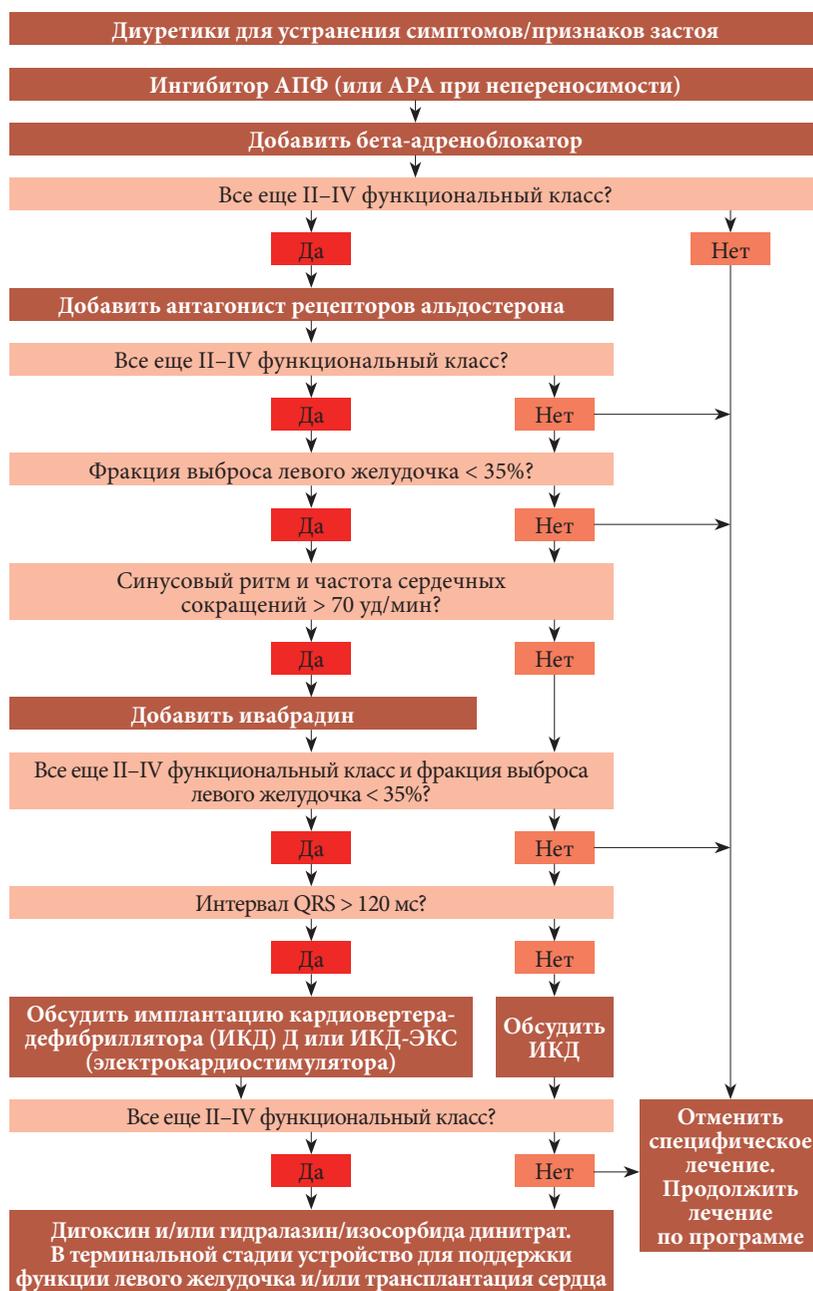


Рисунок. Возможности лечения пациентов с хронической симптоматической систолической сердечной недостаточностью (II–IV функциональный класс) [1]



от приема пищи, в связи с чем его можно применять в любое время суток. Высокая и предсказуемая биодоступность определяет надежность диуретического действия торасемида при ХСН и позволяет успешно применять препарат перорально [8]. Торасемид обладает достаточно длительным периодом полувыведения (три – пять часов), в то время как длительность периода полувыведения фуросемида, буметанида и пиретанида около часа. Благодаря этому торасемид в отличие от фуросемида оказывает более длительное натрий- и диуретическое, а также антигипертензивное действие. Это свойство представляется крайне важным, поскольку с ним связано уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы. В то же время при использовании короткодействующих диуретиков этот риск и ассоциированная с ним задержка натрия и воды возрастают [9, 10]. Только 25% дозы выводится с мочой в неизменном виде (против 60–65% при приеме фуросемида и буметанида). Фармакокинетика торасемида существенно не зависит от функции почек, в то время как период полувыве-

дения фуросемида увеличивается у больных с почечной недостаточностью. При увеличении дозы (до 200 мг) наблюдалось линейное повышение диуреза и натрийуреза [9, 10]. Экскреция калия оставалась минимальной. Торасемид не изменял концентрацию калия, магния и кальция в плазме крови даже при длительном применении в комбинации с тиазидным диуретиком [10].

Результаты сравнительного исследования эффективности торасемида и фуросемида с участием 234 пациентов с ХСН свидетельствовали о существенном снижении частоты повторных госпитализаций как по поводу ХСН (17% – торасемид, 32% – фуросемид), так и по причине других сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) (44% – торасемид, 59% – фуросемид). Длительность госпитализаций по поводу ХСН была ниже в группе торасемида (106 и 296 дней соответственно). Наблюдение за пациентами в течение 48 недель с титрованием дозы торасемида не приводило к повышению экскреции калия, повышению уровня глюкозы крови, холестерина и липопротеинов высокой плотности. Таким образом, тора-

семид обладает благоприятным электролитным и метаболическим профилем безопасности [11].

В рандомизированном исследовании TORIC также оценивали терапевтические эффекты и безопасность торасемида и фуросемида в лечении ХСН [12]. В открытом исследовании участвовали 1377 пациентов с ХСН II–III функционального класса. В состав комплексного лечения включали 10 мг торасемида (n = 778), 40 мг фуросемида (n = 527) или другие диуретики (n = 72). Эффективность лечения оценивали спустя 12 месяцев: риск смертности (общая, внезапная, невнезапная смерть от ССЗ и несердечных заболеваний) (не входил в первоначальный протокол исследования), динамика симптомов ХСН, уровень калия в крови и другие параметры. Средний срок наблюдения составил 9,2 месяца. Лечение торасемидом оказалось предпочтительнее в отношении снижения функционального класса ХСН и реже вызывало гипокалиемию (12,9 и 17,9% соответственно,  $p = 0,013$ ) [12]. В ходе исследования также была выявлена достоверно более низкая общая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид (2,2 против 4,5% в группе фуросемида/других диуретиков,  $p < 0,05$ ). В целом исследование TORIC показало, что у пациентов с ХСН терапия торасемидом по сравнению с фуросемидом или другими диуретиками ассоциируется со снижением общей, сердечно-сосудистой и внезапной смерти на 51,5, 59,7 и 69,9% соответственно [12].

В настоящее время успешно применяется новая пролонгированная лекарственная форма торасемида – препарат Бритомар, обеспечивающий постепенное высвобождение препарата и уменьшающий колебания его концентрации в крови [13]. При этом биодоступность торасемида в форме таблеток пролонгированного высвобождения по сравнению с препаратами немедленного действия составляет 102% [14]. Пролонгированное действие Бритомара положительно влияет на качество жизни пациентов, не ограничивая их активность,

## NB

### Основные положения диуретической терапии при ХСН

- ✓ Диуретики вызывают быстрое улучшение симптомов ХСН в отличие от других средств терапии сердечной недостаточности
- ✓ Только диуретики способны адекватно контролировать водный статус у больных ХСН. Адекватность контроля (оптимальный «сухой» вес больного – эводемическое состояние) во многом обеспечивает успех/неуспех терапии БАБ, ингибиторами АПФ/БРА, АМКР. В случае относительной гиповолемии значительно увеличивается риск развития снижения сердечного выброса, артериальной гипотонии, ухудшения функции почек
- ✓ Оптимальной дозой диуретика считается низшая доза, которая обеспечивает поддержание больного в состоянии эволемии, то есть когда ежедневный прием мочегонного препарата обеспечивает сбалансированный диурез и постоянную массу тела
- ✓ У больных ХСН диуретики должны применяться только в комбинации с БАБ, ингибиторами АПФ/БРА, АМКР

# Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ДЕЙСТВИЯ

**ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ.<sup>1</sup>**  
**УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ**  
**ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНЫМ**  
**СИНДРОМОМ.<sup>2</sup>**



**Прием 1 раз в сутки**  
**Единственный торасемид**  
**замедленного высвобождения**

- **Высокая степень эффективности за счет снижения риска «эффекта рикошета»<sup>1,4</sup>**
- **Надежный контроль АД в течение суток при однократном приеме<sup>5</sup>**
- **Высокая степень безопасности для почек<sup>1,4</sup>**

**Торговое название:** Бритомар. **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. Артериальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды может отмечаться перекрестная аллергия на торасемид; анурия; печеночная кома и прекома; рефрактерная гипокалемия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый гломерулонефрит; синоатриальная и AV блокада II–III степени; возраст до 18 лет; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, сонливость; диарея; увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **С осторожностью:** артериальная гипотензия; гиповолемия; нарушения оттока мочи; желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, амногликозидов или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона; гипокалемия; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приема внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности: начальная доза составляет 10–20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Отечный синдром при заболевании почек: начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. Отечный синдром при заболевании печени: начальная доза составляет 5–10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами — антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. Препарат назначают на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия: начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4–6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы.

**Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

1. Арутюнов Г. П., Оганезова Л. Г., Драгунов Д. О. Журнал Сердечная Недостаточность. 2012; 13 (4): 222-227.

2. Жиров И.В. И соавт. РМЖ Фармакотерапия 20014; 6: 436-9.

3. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).

4. Арутюнов Г. П., Драгунов Д. О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5:8-12.

5. Roca-Cusachs A., Aracil-Villar J., Calvo-Goñmez C. et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91-100.





что повышает приверженность рекомендованной терапии. Императивные позывы к мочеиспусканию на фоне его приема фиксируются в более поздний период с максимумом через шесть часов, и интенсивность их менее выражена, чем при использовании препаратов немедленного высвобождения [15]. Длительный плавный диурез позволяет пациентам быть социально активными, что существенно увеличивает их приверженность лечению. Кроме того, при сочетанной патологии мочевыделительной системы и других органов (например, доброкачественной гиперплазии предстательной железы) крайне не-

желательны «пиковое» наполнение мочевого пузыря и императивная необходимость его опорожнения. Вместе с тем применение короткодействующих диуретиков приводит к так называемому синдрому рикошета – быстрому снижению экскреции ионов натрия после окончания действия препаратов, основанному на блокировании реабсорбции этих ионов. То есть при назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период, связанный со снижением концентрации препарата

в сыворотке крови. Пикообразный натрийурез приводит к острому поражению канальцев большим количеством натрия [16]. Причем эти изменения при быстром и избыточном выведении натрия необратимы [17]. Как следствие, уменьшается общая эффективность диуретика, сохраняются симптомы ХСН, появляется необходимость в повторном введении препарата. Решению этого вопроса была посвящена работа отечественных авторов [18], которые определяли натрийурез в разовых порциях мочи как однократно, так и в рамках анализа мочи по Зимницкому после приема торасемида длительного действия (Бритомара 10 мг, n = 13) и торасемида немодифицированного высвобождения (10 мг, n = 15). Суммарный натрийурез в первые сутки назначения торасемида замедленного высвобождения (Бритомара) и торасемида немодифицированного высвобождения был выше во второй группе. Вместе с тем на фоне приема Бритомара наблюдался плавный натрийурез в течение суток, без пиков в отличие от стандартной формы торасемида, при назначении которого возникает пикообразное повышение натрийуреза через три часа и его резкое снижение спустя шесть часов с дальнейшим прогрессирующим снижением. Суммарный натрийурез в первые сутки назначения торасемида длительного действия и торасемида немодифицированного высвобождения был больше во второй группе (1564,2 против 2293,5 ммоль/л,  $p < 0,05$ ), однако различался характер кривой натрийуреза (отсутствие пика в группе Бритомара). На 30-й день исследования суммарный суточный натрийурез был достоверно выше в группе торасемида длительного действия (2695,8 против 1875,2 ммоль/л). Через 40 дней лечения торасемидом длительного действия выявлено снижение уровня экскреции маркеров поражения канальцевого аппарата почек (альфа-1 микроглобулина, бета-2 микроглобулина). В обеих группах статистически значимого изменения показателей центральной гемодинамики не произошло, однако

## NB

### Принципы терапии диуретиками пациентов с ХСН и систолической дисфункцией

- ✓ Диуретики необходимо назначать всем пациентам ХСН II–IV функционального класса, которые имеют задержку жидкости в настоящее время, и большинству больных, которые имели подобные симптомы в прошлом
- ✓ Петлевые диуретики фуросемид и торасемид являются наиболее часто используемыми диуретиками при ХСН. В отличие от фуросемида торасемид обладает антиальдостероновым эффектом и в меньшей степени активирует ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. Торасемид замедленного высвобождения в большей степени улучшает качество жизни пациентов с ХСН
- ✓ Терапию диуретиками у больных с симптомами задержки жидкости необходимо начинать с малых доз, постепенно титруя дозу препарата до тех пор, пока потеря веса больного не составит 0,5–1,0 кг ежедневно
- ✓ Цель терапии – полностью устранить симптомы и признаки задержки жидкости у больного ХСН (повышенное давление в яремной вене, периферические отеки, застойные явления в легких)
- ✓ При достижении компенсации рекомендован прием фиксированной дозы диуретиков. Тем не менее доза может быть изменена в любое время на основании результатов изменения массы тела при регулярном взвешивании больного
- ✓ При появлении симптомов декомпенсации всегда требуется увеличение дозы диуретика в связи с развитием гипоперфузии и отека кишечника с нарушением всасываемости препарата
- ✓ Снижение ответа на диуретическую терапию также может быть обусловлено нарушением солевой диеты и приемом нестероидных противовоспалительных препаратов
- ✓ Рефрактерность к мочегонной терапии может быть преодолена при переводе больного на внутривенное введение препарата (болюс однократно или двукратно либо капельное введение), присоединении дополнительных диуретиков (комбинации фуросемида и этакриновой кислоты или метолазона), добавлении к терапии диуретиками на три дня ацетазоламида, одновременном применении препаратов, способных улучшить почечную перфузию (инотропные средства – допамин), и АМКР



в группе торасемида длительного действия наблюдалась тенденция к снижению показателей центральной гемодинамики.

Таким образом, торасемид пролонгированного действия не только обладает всеми положительными ка-

чествами торасемида, но и имеет такие преимущества, как снижение риска синдрома рикошета и изменений ткани почек. Кроме того, улучшение качества жизни пациентов при приеме препарата с пролонгированным высвобо-

ждением сопряжено с большей приверженностью лечению, что также значительно повышает эффективность проводимой терапии. Все это позволяет уменьшить симптомы заболевания и в конечном счете улучшить клинические исходы. ☺

## Литература

1. McMurray J.J., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur. Heart J. 2012. Vol. 33. № 14. P. 1787–1847.
2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности // Евразийский кардиологический журнал. 2014. № 2. С. 4–38.
3. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр) // Журнал Сердечная недостаточность. 2013. Т. 14. № 7 (81). С. 379–472.
4. Reyes A.J. Effects of diuretics on renal excretory function // Eur. Heart J. 1992. Vol. 13. Suppl. G. P. 15–21.
5. Wang D.J., Gottlieb S.S. Diuretics: still the mainstay of treatment // Crit. Care Med. 2008. Vol. 36. Suppl. 1. P. S89–94.
6. Muller K., Gamba G., Jaquet F., Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life // Eur. J. Heart Fail. 2003. Vol. 5. № 6. P. 793–801.
7. Felker G.M. Loop diuretics in heart failure // Heart Fail. Rev. 2012. Vol. 17. № 2. P. 305–311.
8. Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Пути оптимизации диуретической терапии при застойной хронической сердечной недостаточности – место торасемида пролонгированного высвобождения // Кардиология. 2014. № 4. С. 4–9.
9. Ahmed A., Husain A., Love T.E. et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods // Eur. Heart J. 2006. Vol. 27. № 12. P. 1431–1439.
10. Friedel H.A., Buckley M.M. Torasemide. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential // Drugs. 1991. Vol. 41. № 1. P. 81–103.
11. Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure // Am. J. Med. 2001. Vol. 111. № 7. P. 513–520.
12. Cosin J., Diez J., TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. 2002. Vol. 4. № 4. P. 507–513.
13. Lyseng-Williamson K.A. Torasemide prolonged release // Drugs. 2009. Vol. 69. № 10. P. 1363–1372.
14. Barbanoj M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al. A bio-availability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2009. Vol. 36. № 5–6. P. 469–477.
15. Чукаева И.И., Орлова Н.В., Соловьева М.В. Диуретики у пациентов с хронической сердечной недостаточностью: качество жизни и эффективность терапии – есть ли место компромиссу? // Справочник поликлинического врача. 2014. № 2. С. 29–32.
16. Roson M.I., Cavallero S., Della Penna S. et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // Kidney Int. 2006. Vol. 70. № 8. P. 1439–1446.
17. Elzinga L.W., Rosen S., Bennett W.M. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic cyclosporine nephropathy: role of sodium intake // J. Am. Soc. Nephrol. 1993. Vol. 4. № 2. P. 214–221.
18. Арутюнов Г.П., Оганезова Л.Г., Драгунов Д.О. Взаимосвязь периода полувыведения петлевого диуретика, выраженности натрийуреза и показателей центральной гемодинамики у больных ХСН (пилотное исследование) // Журнал Сердечная недостаточность. 2012. Т. 13. № 4 (72). С. 222–227.

## Prolonged-Release Torasemide in Patients with Chronic Heart Failure

I.V. Zhiron, T.V. Goryunova, Yu.F. Osmolovskaya, S.N. Tereschenko

A.L. Myasnikov Research Institute of the Federal State Institution 'Russian Cardiology Research-and-Production Complex'

Contact person: Igor Vitalyevich Zhiron, izhiron@mail.ru

*Compared to other loop diuretics, torasemide is characterized by prolonged natriuretic, diuretic and hypotensive effects due to increased elimination half-life. This property is associated with lower risk of rebound neurohormonal activation. The numerous efficacy studies of torasemide have demonstrated decreased frequency of hospital readmissions due to chronic heart failure and other cardiovascular events.*

**Key words:** chronic heart failure, diuretics, torasemide



<sup>1</sup> Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова

<sup>2</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова

<sup>3</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

# Рациональная фармакотерапия при НПВП-гастропатиях и сердечно-сосудистых заболеваниях

О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, О.Б. Степура<sup>3</sup>, В.П. Старкова<sup>1</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

*В статье обсуждается вопрос о побочном эффекте ацетилсалициловой кислоты – НПВП-индуцированной гастропатии. Приведены данные о ее распространенности, клинических проявлениях, профилактике и лечении.*

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, клопидогрел, НПВП-индуцированная гастропатия, ингибиторы протонной помпы, омепразол

В последние годы подходы к лечению больных со стабильными формами ишемической болезни сердца (ИБС) изменились. В частности, в феврале 2012 г. Американская коллегия торакальных врачей (American College of Chest Physicians), которая признана мировым ориентиром по антитромботической терапии и профилактике тромбозов, обновила свои рекомендации [1]. Современная стратегия выбора антитромбоцитарной терапии для вторичной профилактики ишемических событий сводится к следующему. Всем пациентам со стабильной ИБС назначается постоянная и длительная монотерапия клопидогрелом в дозе 75 мг в сутки или ацетилсалициловая кислота (АСК) 75–100 мг в сутки [1]. Впервые сравнились позиции клопидогрела и АСК у данной категории пациентов. Пациентам со стабильной ИБС и больным по истечении года после нестабильного состояния или стентирования клопидогрел назначается наравне с АСК и даже превосходит ее с учетом более высокой эффективности и безопасности.

Первостепенное значение, конечно, имеет безопасность, поскольку побочные эффекты АСК, в первую очередь поражения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), хорошо известны и весьма распространены. Приведем пример.

## Клинический случай

Больной С. 67 лет обратился за медицинской помощью. Жалобы на чувство тяжести в эпигастрии, вздутие живота, анорексию, иногда тошноту, головные боли, головокружение, снижение работоспособности, сжимающие боли в области сердца при физической нагрузке (быстрой ходьбе, работе в саду, подъеме по лестнице).

**Анамнез заболевания.** Около семи лет страдает артериальной гипертонией. Первые пять лет не лечился. В течение нескольких месяцев перед инфарктом миокарда принимал антагонисты кальция (Кордафлекс). Из-за отеков лодыжек самостоятельно прекратил прием препарата. Периодически измерял артериальное давление (АД) – 130–150/80–90 мм рт. ст. При этом чувствовал себя нормально, лекарственных средств не при-

нимал. Максимальное значение АД – 180/120 мм рт. ст. При уровне систолического АД  $\geq 180$  мм рт. ст., диастолического АД  $\geq 100$  мм рт. ст. принимал клофелин под язык. Один год и два месяца назад перенес инфаркт миокарда. Было рекомендовано лечение: АСК в кишечнорастворимой оболочке 100 мг, метопролола тартрат в дозе 50 мг два раза в день, симвастатин 20 мг, рамиприл 10 мг, Кардикет. Наблюдался у участкового врача. Из-за жалоб на сжимающие боли в области сердца доза Кардикета была увеличена.

В течение последнего месяца стал отмечать перечисленные жалобы со стороны ЖКТ, а также изжогу. Самостоятельно отменил АСК, после чего, со слов больного, изжога прекратилась.

**Анамнез жизни.** Из перенесенных заболеваний – детские инфекции, очаговая пневмония, язва желудка (в возрасте 43 лет), впоследствии обострений не было. Профессиональных вредностей нет. Женат, имеет взрослого сына, двух внуков. Отношения в семье хорошие. Не курит в течение одного года и двух месяцев (бросил после инфаркта миокарда). Курил с 14 лет – до 20 сигарет в день. Алкоголем не злоупотребляет. После перенесенного инфаркта миокарда достаточно строго придерживается гипохолестеринемической диеты.

**Объективно.** Состояние относительно удовлетворительное. Питание избыточное. Индекс массы тела (ИМТ) – 28,8 кг/см<sup>2</sup>, окружность



тали – 110 см. Кожные покровы чистые, обычной окраски. Отеков нет. В легких – перкуторный звук с коробочным оттенком, над всей поверхностью легких жесткое дыхание. Частота дыхания – 18 в минуту. Пульс 68 уд/мин, ритмичный. АД сидя 152/94 мм рт. ст. Левая граница относительной сердечной тупости расширена: 3 см кнаружи от левой средне-ключичной линии в 5-е межреберье. Живот мягкий, безболезненный. Размеры печени по Курлову 9 × 8 × 7 см. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

*Общий анализ крови, общий анализ мочи* без отклонений от нормы.

*Биохимический анализ крови:* креатинин – 88 мкмоль/л, глюкоза натощак – 5,1 ммоль/л, общий холестерин (ХС) – 5,2 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности – 2,6 ммоль/л, калий – 4,4 ммоль/л.

*ЭКГ.* Синусовый ритм 72 в минуту. Зубец Q в отведениях II, III, AVF, уплощение зубца T в тех же отведениях.

*Рентгенография органов грудной клетки.* Очаговых и инфильтративных изменений в легких нет. В прикорневых областях – усиление легочного рисунка. Пневмофиброз. Эмфизема. Расширение тени сердца влево.

*ЭхоКГ.* Аорта уплотнена, 3,4 см. Левое предсердие 4,0 см. Полость левого желудочка (ЛЖ): конечный диастолический размер – 5,8 см, конечный систолический размер – 4,8 см, фракция выброса ЛЖ – 59%. Толщина межжелудочковой перегородки – 1,3 см, толщина задней стенки ЛЖ – 1,2 см, индекс массы миокарда ЛЖ – 143 г/м<sup>2</sup>. Гипокинез задней стенки ЛЖ. Правый желудочек – 3,1 см. Митральный клапан – створки утолщены, движение дискордантное, кальциноз митрального кольца, регургитация I–II степени, трехстворчатый клапан – регургитация I степени. *Консультация окулиста* – ангиосклероз сосудов сетчатки.

*Дуплексное сканирование сонных артерий* – утолщение комплекса «интима – медиа» обеих сонных артерий (1,2–1,5 мм), лоцируются мелкие атеросклеротические бляшки.

Признаков гемодинамически значимого стеноза не выявлено.

*ЭГДС.* Множественные петехиальные кровоизлияния в слизистой оболочке желудка, множественные эрозии антрального отдела желудка, рефлюкс-эзофагит (без эрозивно-язвенного поражения пищевода).

Тестирование на наличие инфекции *Helicobacter pylori* (определение антител *H. pylori* в крови) дало положительный результат.

Учитывая полученные данные, можно констатировать, что у пациента развился побочный эффект на применение АСК – эрозивное поражение желудка.

### **Повреждающее действие АСК и НПВП**

Повреждающее действие АСК на ЖКТ – одна из важнейших проблем практической медицины. АСК, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), обычно оказывает побочное действие на верхний отдел ЖКТ (пищевод, желудок, двенадцатиперстную кишку), но может поражать и любой его отдел [2, 3]. Спектр поражения пищевода включает эзофагит, язвы и формирование стриктур [3].

Термин «НПВП-гастропатии» был предложен в 1986 г., чтобы отличать специфическое поражение слизистой оболочки желудка на фоне приема НПВП от классических гастродуоденальных язв [2]. Отметим, что побочное действие этих препаратов на тонкую кишку проявляется эрозиями, язвами, сужением просвета кишки, иногда энтеропатией с синдромом мальабсорбции [3].

АСК повышает риск развития эрозивно-язвенного поражения ЖКТ: относительный риск 4,8 ± 0,5 раза (данные метаанализа, включавшего шесть исследований по применению АСК и состоянию ЖКТ) [3]. НПВП-гастропатия – это эрозивно-язвенные поражения гастродуоденальной области, возникающие на фоне приема НПВП, а также АСК и имеющие характерную клинико-эндоскопическую картину [2, 3]. Их особенности: множественный характер, малосимптомное течение и высокий риск мани-

фестации желудочно-кишечных кровотечений, четкая связь с приемом НПВП, локализация в антральном отделе (как в представленном клиническом случае), реж в теле желудка и двенадцатиперстной кишке, отсутствие воспалительного вала вокруг язвы. Гистологический признак: фовеолярная гиперплазия слизистой оболочки, относительно быстрое заживление после отмены НПВП [2, 3]. Вследствие воздействия АСК и НПВП на верхние отделы ЖКТ возможны серьезные осложнения, в том числе кровотечение и перфорация, что требует хирургического лечения и может стать причиной летального исхода [4]. По некоторым данным, АСК увеличивает риск язвенных кровотечений в 3,1 раза [3].

### **Патогенез ulcerогенного действия**

Основной механизм терапевтического действия АСК, как, впрочем, и НПВП, связан с прерыванием циклооксигеназного (ЦОГ) пути метаболизма арахидоновой кислоты. Как следствие – подавление синтеза простагландинов – важнейших продуктов воспаления [5]. Открыты и изучены две формы ЦОГ: структурная (ЦОГ-1) и индуцированная (ЦОГ-2). ЦОГ-1 защищает слизистую оболочку ЖКТ, ЦОГ-2 участвует в образовании простагландинов в очаге воспаления. Спектр основных физиологических эффектов простагландинов включает стимуляцию секреции защитных гидрокарбонатов и слизи, усиление местного кровотока слизистой оболочки, активацию пролиферации клеток в процессах нормальной регенерации [5]. Угнетение активности ЦОГ-2 и определяет противовоспалительное действие [5].

Из сказанного следует очень важный практический вывод: риск поражения ЖКТ, в том числе желудочно-кишечных кровотечений, при приеме АСК имеется всегда, поскольку даже так называемые защищенные формы АСК не могут блокировать системный эффект АСК в отношении ЦОГ. Любому больному, принимающему АСК, даже в монотерапии, необходимо назначать специальные препараты для гастропротекции.



Снижение синтеза простагландинов, а следовательно, факторов защиты слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки – одна из основных причин НПВП-гастропатии. Подавляя образование простагландинов путем блокирования ЦОГ, НПВП, в том числе АСК, приводят к нарушению процессов образования защитных мукополисахаридов, уменьшению репаративной способности слизистой оболочки и снижению в ней местного кровотока.

Первая основная причина НПВП-гастропатии – нарушение микроциркуляции. Помимо этого тормозится простагландинстимулируемый биосинтез фосфолипидов и гликолипидов, что уменьшает устойчивость слизистой оболочки желудка к воздействию кислоты [2, 3, 5–7].

Вторая причина НПВП-гастропатии обусловлена местным воздействием АСК на слизистую оболочку [5–7]. АСК, диссоциируя в обкладочных клетках, образует протоны, которые угнетают функцию митохондрий, необходимых для продукции аденозинтрифосфата. Это способствует освобождению лизосомальных ферментов, которые приводят к аутолизу клеток. АСК даже в низких дозах приводит к дезорганизации желудочного сурфактанта [2, 3, 6, 7]. Кроме того, АСК вызывает нарушение плотности соединения между эпителиальными клетками в слизистой оболочке желудка и снижение ее барьерной функции [3, 6, 7]. Под воздействием АСК разрушается гликопротеин поверхностного слоя слизистой оболочки в теле желудка на 54%, в антральном отделе – на 72% [3].

Наличие местного повреждающего действия АСК косвенно подтверждается данными клинической практики: покрытые кишечнорастворимой оболочкой препараты АСК вызывают значительно менее выраженное изменение слизистой оболочки желудка в первые одну-две недели применения. Однако при их длительном использовании наблюдаются язвы желудка, что является результатом системной супрессии синтеза простагландинов [3]. В пред-

ставленном клиническом случае у больного развилось эрозивное поражение желудка, несмотря на прием кишечнорастворимой формы АСК. Причем это явление имело место спустя длительный период (если ориентироваться на клинические симптомы, более чем через год приема АСК). Это еще раз подтверждает, что применение защищенных форм АСК не является надежным способом гастропротекции. Необходима специальная терапия.

### **Роль *Helicobacter pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии**

До настоящего времени не совсем ясно значение *Helicobacter pylori* в патогенезе НПВП-гастропатии [2, 3]. Не исключено, что инфицирование *H. pylori* повышает вероятность развития НПВП-индуцированных язв, эрозий и желудочно-кишечных кровотечений. Однако НПВП-гастропатия может возникать и у пациентов, не инфицированных *H. pylori*.

По данным рандомизированных клинических исследований, эрадикация *H. pylori* перед началом приема НПВП существенно снижает риск развития язв и эрозий, но не влияет на частоту рецидивов НПВП-индуцированных язв и желудочно-кишечных кровотечений. В то же время у больных с НПВП-гастропатиями эрадикационное лечение менее эффективно, чем поддерживающая терапия ингибиторами протонной помпы (ИПП) [2, 3].

### **Симптоматика**

Симптоматика рассматриваемой патологии хорошо известна клиницистам. Это боли (чаще в эпигастриальной области), связанные с приемом препарата (пациенты принимают препарат после еды, чтобы снизить неприятные ощущения), диспепсический синдром – ощущение тяжести после еды, чувство быстрого насыщения, вздутие в области эпигастрия, режущая тошнота, рвота. Для болевых и диспепсических синдромов нехарактерна сезонность в отличие от классической гастродуоденальной язвы [2, 3]. Клиническая картина заболевания

в приведенном примере полностью соответствует классическим описаниям болезни. Однако не следует забывать, что НПВП-гастропатия долго остается бессимптомной. В этом ее особое коварство. НПВП, в том числе АСК, обладают анальгезирующим эффектом. Именно поэтому первым, а иногда, к сожалению, последним проявлением НПВП-индуцированной гастропатии становится желудочно-кишечное кровотечение. Из-за бессимптомности НПВП-гастропатии у пациентов и врачей отсутствует настороженность в отношении повышенного риска развития данного осложнения при приеме АСК. Как следствие – не назначается профилактическое лечение.

### **Факторы риска**

Важнейшими факторами риска НПВП-индуцированных гастропатий считают наличие язвенного анамнеза и пожилой возраст больных (старше 65 лет) (оба фактора имеются у нашего пациента). Дополнительные факторы риска: сопутствующий прием антикоагулянтов и высоких доз глюкокортикостероидов (ГКС), НПВП, одновременно нескольких различных препаратов из этой группы, тяжелые сопутствующие заболевания, прежде всего сердечно-сосудистой системы [2, 3].

Согласно Консенсусу (2009 г.) по предотвращению осложнений гастропатии, индуцированной НПВП, по степени риска токсического воздействия НПВП на пищеварительный тракт всех пациентов можно разделить на группы [8]:

- 1) высокого риска:
  - ✓ в анамнезе осложненная язва, особенно недавняя;
  - ✓ множественные (более двух) факторы риска;
- 2) умеренного риска (один-два фактора риска):
  - ✓ возраст старше 65 лет;
  - ✓ высокая доза НПВП;
  - ✓ в анамнезе неосложненная язва;
  - ✓ одновременный прием ацетилсалициловой кислоты (в том числе в низких дозах), ГКС или антикоагулянтов;
- 3) низкого риска: отсутствие факторов риска.



В рамках данных рекомендаций *H. pylori* – независимый и дополнительный фактор риска, который нужно рассматривать отдельно. Согласно данной классификации наш больной относится к группе умеренного риска. К тому же у него имеется дополнительный фактор риска – *H. pylori*.

### Лечение

Пациентам, входящим в группу высокого риска, лучше воздержаться от приема НПВП. В случае абсолютных показаний к назначению этой группы лекарственных средств целесообразно использовать селективные ингибиторы ЦОГ-2 одновременно с ИПП или мизопростолом [2]. Обязательна гастропротекция. Лицам из группы умеренного риска рекомендованы селективные ингибиторы ЦОГ-2 или неселективные НПВП одновременно с ИПП либо мизопростолом. Рекомендуется также гастропротекция. В отсутствие факторов риска в профилактических назначениях необходимости нет [2, 9].

ИПП являются препаратами выбора для заживления язвы, вызванной НПВП, особенно язвы желудка, с точки зрения эффективности и переносимости терапии. Подтверждение тому – результаты клинических исследований OMNIUM (Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-Induced Ulcer Management – сравнение эффективности омепразола и мизопростола в лечении язв, вызванных НПВП) и ASTRONAUT (Acid Suppression Trial: Ranitidine Versus Omeprazole for NSAID-Associated Ulcer Treatment – сравнение эффективности омепразола и ранитидина) [10, 11]. Так, на фоне применения мизопростола у 11% больных отмечалась диарея, 8,9% пациентов жаловались на абдоминальную боль, 16,9% преждевременно завершили прием препарата. Кроме того, омепразол в суточной дозе 20 мг оказался более эффективным в заживлении эрозивно-язвенных поражений, чем ранитидин в дозе 300 мг и мизопростол в дозе 400 мг (см. таблицу). Критериями эффективности служили отсутствие язвы, менее

пяти эрозий гастродуоденальной зоны, умеренно выраженная диспепсия.

Следовательно, нашему пациенту необходимо назначить омепразол по 20 мг два раза в сутки до заживления эрозий по данным контрольной ЭГДС (если нет возможности проводить ЭГДС, терапию омепразолом назначают на 4–8 недель), а затем перейти на профилактические дозы омепразола (у больного два фактора риска) – по 10 мг два раза в день или по 20 мг один раз в день. Мы выбрали препарат Омез, поскольку в России в условиях реальной клинической практики накоплен огромный опыт его применения. Кроме того, этот препарат обладает самой большой доказательной базой среди омепразолов (более 100 исследований), доказана его терапевтическая эквивалентность оригинальному препарату [12].

При положительном тесте на *H. pylori*, что имеет место у данного пациента, необходимо провести эрадикационную терапию с использованием тройной классической схемы (ИПП, кларитромицин, амоксициллин) или схемы квадротерапии (ИПП, тетрациклин, препараты висмута, метронидазол), а при их неэффективности – резервных схем эрадикации [2]. Мы выбрали тройную классическую схему.

Необходимо решить еще один принципиальный момент. Как скорректировать антиагрегантную терапию?

Установлено, что прекращение антитромбоцитарной терапии, в том числе из-за поражения ЖКТ, значительно увеличивает риск серьез-

ных сердечно-сосудистых осложнений [13].

В ходе исследования CAPRIE (Randomised, Blinded, Trial of Clopidogrel Versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) сравнивали клопидогрел (75 мг) и АСК. Частота развития гастритов, желудочно-кишечных язв и желудочно-кишечных кровотечений у больных со стабильными проявлениями атеротромбоза была достоверно ниже на фоне применения клопидогрела. Кроме того, клопидогрел оказался достоверно эффективнее АСК в профилактике сердечно-сосудистых осложнений у таких больных [14].

В приведенном клиническом примере пациент был переведен на Плагрил, поскольку препарат характеризуется оптимальным сочетанием качества и доступной цены, имеет доказательную базу – два независимых исследования по терапевтической эквивалентности с оригинальным клопидогрелом [15, 16].

До настоящего времени одновременное применение омепразола и клопидогрела вызывало много споров. Клинические рекомендации, изданные совместно тремя медицинскими сообществами – Американской коллегией кардиологов (American College of Cardiology), Американской ассоциацией сердца (American Heart Association) и Американской коллегией гастроэнтерологов (American College of Gastroenterology) [13], а также рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов по эффективности и безопасности лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболева-

**Таблица. Заживление эрозивно-язвенных поражений желудка и двенадцатиперстной кишки, вызванных приемом НПВП, через восемь недель лечения**

Препарат	Заживление эрозивно-язвенных поражений, %		
	язва желудка	язва двенадцатиперстной кишки	эрозии
Исследование OMNIUM			
Омепразол 20 мг	87	93	77
Омепразол 40 мг	80	89	79
Исследование ASTRONAUT			
Омепразол 20 мг	84	92	89
Омепразол 40 мг	87	88	86



ний говорят о том, что у больных с повышенным риском развития поражения ЖКТ есть все основания одновременно использовать ИПП, в том числе омепразол, при антиагрегантной терапии [13, 17].

### Заключение

Защищенные формы АСК не обеспечивают надежную защиту ЖКТ. Распространенность эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, особенно у лиц с сердечно-сосудисты-

ми заболеваниями, крайне высока. Применение ИПП, например омепразола, – необходимое условие профилактики эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и желудочно-кишечных кровотечений. ☺

### Литература

1. Vandvik P.O., Lincoff A.M., Gore J.M. et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9<sup>th</sup> ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141. Suppl. 2. P. e637S–68S.
2. Карасева Г.А. НПВП-индуцированная гастропатия: от понимания механизмов развития к разработке стратегии профилактики и лечения // *Медицинские новости*. 2012. № 8. С. 21–26.
3. Зборовская И.А. Ревматические заболевания в практике врача. М.: МИА, 2011.
4. Hawkey C.J., Langman M.J. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors // *Gut*. 2003. Vol. 52. № 4. P. 600–608.
5. Кукес В.Г. Клиническая фармакология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.
6. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть 1) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. № 3. С. 4–10.
7. Насонов Е.Л., Каратеев А.Е. Поражения желудка, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов (часть 2) // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2002. № 4. С. 4–9.
8. Rostom A., Moayyedi P., Hunt R., Canadian Association of Gastroenterology Consensus Group. Canadian consensus guidelines on long-term nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy and the need for gastroprotection: benefits versus risks // *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2009. Vol. 29. № 5. P. 481–496.
9. Маев И.В., Вьючнова Е.С., Лебедева Е.Г. Место ингибиторов протонной помпы в терапии гастропатий, индуцированных приемом нестероидных противовоспалительных препаратов // *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2006. № 6. С. 16–23.
10. Hawkey C.J., Karrasch J.A., Szczepański L. et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Omeprazole versus Misoprostol for NSAID-induced Ulcer Management (OMNIUM) Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 11. P. 727–734.
11. Yeomans N.D., Tulassay Z., Juhasz L. et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. Acid Suppression Trial: Ranitidine versus Omeprazole for NSAID-associated Ulcer Treatment (ASTRONAUT) Study Group // *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 338. № 11. P. 719–726.
12. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/ob/docs/temprai.cfm> (по состоянию на 14.08.2014).
13. Abraham N.S., Hlatky M.A., Antman E.M. et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents // *Circulation*. 2010. Vol. 122. № 24. P. 2619–2633.
14. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) // *Lancet*. 1996. Vol. 348. № 9038. P. 1329–1339.
15. Мазур Н.А., Ломоносова А.А., Золозова Е.А. и др. Возможность коррекции высокой остаточной реактивности тромбоцитов на терапии дезагрегантами // *Российский кардиологический журнал*. 2012. № 4. С. 74–78.
16. Двойная дезагрегантная терапия при остром коронарном синдроме: от концепции к реальному воплощению // *Кардиогазета*. 2011. № 1. С. 28.
17. Кутищенко Н.П., Толлыгина С.Н., Лукина Ю.В. и др. Эффективность и безопасность лекарственной терапии при первичной и вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2011. Т. 7. № 5S. С. 2–72.

### Rational Pharmacotherapy with Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug-Induced Gastropathy and Cardiovascular Diseases

O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, O.B. Stepura<sup>3</sup>, V.P. Starkova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

<sup>2</sup> First Sechenov Moscow State Medical University

<sup>3</sup> Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

Here, side effects triggered by salicylic acid such as NSAID-induced gastropathy are discussed. The data about incidence rate, clinical manifestations, prophylaxis and treatment are presented.

**Key words:** ischemic heart disease, clopidogrel, NSAID-induced gastropathy, proton-pump inhibitors, omeprazole

# Проверено временем – создано для будущего



*Современная линейка гастропрепаратов мирового уровня*

# Выбор антимикробного препарата при обострении хронической обструктивной болезни легких

А.Л. Вёрткин, Е.А. Прохорович

Адрес для переписки: Аркадий Львович Вёрткин, kafedrakf@mail.ru

*В настоящее время доказано значимое негативное влияние бактериальных обострений на течение и прогноз хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Обострения провоцируют развитие и поддержание на высоком уровне реакции системного воспалительного ответа, являющейся патогенетическим механизмом развития ряда хронических заболеваний, в том числе атеросклеротических (ишемической болезни сердца). Назначение антимикробных препаратов способствует эрадикации инфекционного агента, благоприятно воздействует на ближайший и отдаленный прогноз. Результаты клинических исследований демонстрируют, что респираторный фторхинолон моксифлоксацин (Авелокс®) эффективен в отношении распространенных возбудителей инфекционных обострений ХОБЛ, характеризуется высокой клинической эффективностью и благоприятным профилем безопасности, удобен в использовании.*

**Ключевые слова:** хроническая обструктивная болезнь легких, систолическая дисфункция левого желудочка, антимикробная терапия при обострениях ХОБЛ, Авелокс

**Х**роническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) характеризуется персистирующим ограничением скорости воздушного потока, которое обычно прогрессирует и связа-

но с повышенным хроническим воспалительным ответом легких на действие патогенных частиц или газов. ХОБЛ – заболевание, которое можно предотвратить и лечить.

У ряда пациентов обострения и сопутствующие заболевания влияют на общую тяжесть ХОБЛ. Заболевание имеет многофакторную природу. Курение – наиболее изученный, но не единственный фактор риска развития ХОБЛ. ХОБЛ развивается в результате взаимодействия генетических факторов и факторов окружающей среды. Если два человека имеют одинаковый стаж курения, ХОБЛ может развиваться только у одного из них в силу возрастных различий или генетической предрасположенности к заболеванию. Имеют значение факторы, повышающие риск развития ХОБЛ, – пол и возраст, рост и развитие легких во внутриутробном и детском возрасте, инфекции, хронический бронхит, бронхиальная астма [1]. В настоящее время ХОБЛ рассматривается как заболевание дыхательных путей и легких с системными проявлениями [2–6]. В Европе и Северной Америке этим заболеванием страдают 4–10% взрослого населения. Более 2 млн человек ежегодно умирают от ХОБЛ. В структуре общей смертности среди лиц старше 45 лет ХОБЛ занимает четвертое место [7, 8]. В Европейском союзе

общие прямые затраты на лечение болезней органов дыхания составляют примерно 6% всего бюджета здравоохранения, затраты на лечение ХОБЛ – 56% от этих затрат (38,6 млрд евро). В США прямые расходы на лечение ХОБЛ достигают 29,5 млрд долл., косвенные – 20,4 млрд долл. Наибольший экономический ущерб наносит лечение обострений ХОБЛ. Согласно исследованию глобального ущерба от заболеваний ХОБЛ, занимавшая шестое место среди причин смерти в 1990 г., к 2020 г. выйдет на третье место, а к 2030 г. – на четвертое [1].

### Коморбидность при ХОБЛ

При ХОБЛ проблема коморбидности (наличие заболеваний, патогенетически взаимосвязанных и совпадающих по времени) и мультиморбидности (сопутствующие заболевания, распространенность которых является частью процесса старения) приобретает исключительную актуальность. Большинство пациентов с ХОБЛ страдают и от других коморбидных заболеваний, усугубляющих ХОБЛ. У такой категории пациентов эти заболевания протекают тяжелее.

Закономерности в изменении клинических проявлений, течения и исходов ХОБЛ, ассоциированных с другими заболеваниями, недостаточно изучены. Результаты исследований, основанные на ретроспективном анализе патологоанатомических вскрытий ( $n = 3239$ , средний возраст  $72,2 \pm 5,7$  года), показали, что при ХОБЛ в 85% случаев имела место гипертоническая болезнь с поражением органов-мишеней, в 64% – коронарный атеросклероз, в 19% – анамнез перенесенного ишемического инсульта, в 21% – тромбоемболии легочных артерий, в 39% – ожирение. В 14% констатировали тяжелый дефицит массы тела, в 27% – злокачественные новообразования различных локализаций. В 34% присутствовала доброкачественная гиперплазия предстательной железы, в 67% – снижение минеральной плотности костной ткани [9].

Один из патогенетических механизмов, лежащих в основе формирования коморбидности, – синдром системной воспалительной реакции, маркерами которого являются высокочувствительная фракция С-реактивного белка (СРБ), интерлейкины, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа). Их высокая концентрация ассоциирована, в частности, с повышенным риском развития и прогрессирования атеросклероза, осложненным течением ишемической болезни сердца (ИБС). При ХОБЛ содержание в крови маркеров воспаления повышено, причем их уровень прямо пропорционален тяжести течения ХОБЛ. При обострении ХОБЛ концентрация таких маркеров увеличивается в 2,5–3 раза. Обострения ХОБЛ усугубляют течение ИБС и повышают риск развития инфаркта. У больных ХОБЛ, имеющих пять и более обострений в год, риск инфаркта миокарда возрастает примерно в пять раз. У пациентов с тяжелым течением ХОБЛ развивается систолическая дисфункция левого желудочка. Это становится следствием значительного увеличения концентрации СРБ, ФНО-альфа и гаптоглобина, избыточного синтеза коллагена, дилатации полостей сердца, утолщения его стенок и усугубления ишемии миокарда с развитием очагов некроза и повторного воспаления в сердечной мышце. К тому же патогенетическая связь хронической сердечной и дыхательной недостаточности подтверждается при обнаружении у больных ХОБЛ высоких титров мозгового натрийуретического пептида – общепризнанного маркера хронической сердечной недостаточности [9].

### Обострения ХОБЛ

Обострения ХОБЛ негативно влияют на качество жизни пациентов, ухудшают симптомы и функцию легких (возвращение к исходному уровню может занять несколько недель), ускоряют темп снижения функции легких, ассоциируются со значительной летальностью, особенно у тех, кому необходи-

Моксифлоксацин относится к группе новых фторхинолонов четвертого поколения с повышенной антипневмококковой активностью. К настоящему моменту моксифлоксацин зарекомендовал себя как эффективный антибактериальный препарат для лечения обострений хронического бронхита и ХОБЛ

ма госпитализация [1]. У 20–60% таких больных приходится применять искусственную вентиляцию легких [10]. Спустя год после выписки из стационара у пациентов, которым потребовалась искусственная вентиляция легких, летальность достигает 40%, а смертность по всем причинам через три года после госпитализации – 49%. Профилактика, раннее выявление и немедленное начало лечения обострений жизненно важны для уменьшения ущерба от ХОБЛ [1].

Для обострения ХОБЛ характерны такие симптомы, как появление или усиление одышки, увеличение объема мокроты и изменение ее характера (наличие гноя). Основной причиной обострения ХОБЛ является бактериальная инфекция (50–60%). Неэффективное лечение антимикробными препаратами приводит к развитию тяжелой дыхательной недостаточности [11]. Инфицирование бактериями слизистой оболочки бронхов стимулирует системную воспалительную реакцию. Стенки бронхов инфильтрируются активированными нейтрофилами, продуцирующими протеазы и активные кислородные радикалы. Эти факторы агрессии повреждают эпителиальные клетки и вызывают слизееобразование, что в свою очередь приводит к нарушению мукоцилиарного клиренса. Нейтрофильная эластаза индуцирует продукцию эпителиальными клетками мощного хемоаттрактанта – интерлейки-

на-8, способствуя еще большему притоку в слизистую оболочку нейтрофилов. Разрушение антител, компонентов и рецепторов комплемента нарушает процесс фагоцитоза. В итоге повреждаются структурные протеины респираторного эпителия [12].

Целью лечения обострений ХОБЛ является минимизация воздействия текущего обострения и предотвращение развития последующих. В зависимости от тяжести обострения и/или заболевания лечение обострения может проводиться амбулаторно или в стационаре. Более чем в 80% случаев лечение обострений выполняется амбулаторно, причем фармакотерапия должна включать бронхолитики, глюкокортикостероиды и антибиотики [1].

### Антимикробная терапия при обострениях ХОБЛ

Антимикробная терапия при обострениях ХОБЛ сокращает их продолжительность, удлиняет период ремиссии, снижает потребность в госпитализации больных, длительность временной нетрудоспособности, частоту развития пневмоний и предупреждает прогрессирование повреждения дыхательных путей. В исследовании, включавшем больных ХОБЛ с обострениями, потребовавшими вспомогательной вентиляции (инвазивной или неинвазивной), отказ от применения антибиотиков сопровождался повышением смертности и более высокой заболеваемостью вторичной внут-

рибольничной пневмонией [1]. У пациентов с ХОБЛ наблюдается персистирующая бактериальная колонизация бронхов и частые рецидивы инфекции, что сопровождается постоянной секрецией бактериальных экзотоксинов, провоспалительных медиаторов. Это провоцирует и поддерживает развитие системной воспалительной реакции. Применение антимикробных препаратов способствует элиминации бактерий и снижает интенсивность системного воспаления [13].

В зависимости от особенностей клинической ситуации и пациента спектр возбудителей различен (см. таблицу) [8].

Наиболее часто из образцов мокроты при обострении ХОБЛ выделяют *Haemophilus influenzae* (13–46%), *Streptococcus pneumoniae* (7–26%) и *Moraxella catarrhalis* (9–20%) [14, 15]. Значимость атипичных возбудителей *Mycoplasma pneumoniae* и *Chlamydia pneumoniae* в развитии обострений составляет около 5%. Однако точная распространенность данных инфекций неизвестна ввиду трудностей диагностики. Определенная этиологическая роль при обострениях ХОБЛ принадлежит *Legionella* spp. В исследовании, проведенном в Израиле, легионеллезная инфекция была выявлена у 17% больных с обострением ХОБЛ [17]. Нередко факторами, запускающими бактериальное обострение, становятся вирусные инфекции. Степень тяжести ХОБЛ соотносится с видом

возбудителя. У пациентов с легкой формой ХОБЛ обострение обычно вызвано *S. pneumoniae*. По мере прогрессирования заболевания (снижение объема форсированного выдоха за первую секунду, частые обострения, сопутствующие заболевания, пожилой и старческий возраст) выявляются пенициллин-резистентные пневмококки и возбудители семейства *Enterobacteriaceae*. Следует также учитывать, что грамотрицательные возбудители часто продуцируют бета-лактамазы, разрушающие структуру бета-лактамовых препаратов (пенициллинов, цефалоспоринов). При тяжелой форме ХОБЛ у больных, госпитализируемых в стационар, обнаруживают *P. aeruginosa*.

Таким образом, антимикробный препарат для лечения обострений ХОБЛ должен обладать широким спектром антибактериальной активности в отношении грамположительных (пневмококки, стафилококки), грамотрицательных (*H. influenzae*, *M. catarrhalis* и *Enterobacteriaceae*), атипичных возбудителей (*C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*), быть устойчивым к действию бета-лактамаз.

### Выбор препарата

При выборе антибиотика необходимо учитывать ряд важных факторов. Для стартовой/эмпирической антимикробной терапии основными из них являются выраженная активность антимикробных препаратов

Таблица. Наиболее частые возбудители при ХОБЛ

Клиническая ситуация	Возбудители
Группа А: легкое обострение, без факторов риска неблагоприятного исхода*	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i> , вирусы
Группа В: обострение средней тяжести с факторами риска неблагоприятного исхода	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , резистентные возбудители (пенициллин-резистентный пневмококк), <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Escherichia coli</i> , <i>Proteus</i> и т.д.)
Группа С: тяжелое обострение с факторами риска <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (повторные госпитализации, бронхоэктазы, снижение объема форсированного выдоха за первую секунду < 50%)	<i>H. influenzae</i> , <i>S. pneumoniae</i> , <i>M. catarrhalis</i> , <i>C. pneumoniae</i> , резистентные возбудители (пенициллин-резистентный пневмококк), <i>Enterobacteriaceae</i> ( <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Proteus</i> и т.д.) + <i>P. aeruginosa</i>

\* Факторы риска неблагоприятного исхода у пациентов с обострениями ХОБЛ: наличие сопутствующих заболеваний, тяжелое течение ХОБЛ, более трех обострений в год, использование антибиотиков в течение последних трех месяцев.

в отношении ведущих возбудителей обострения ХОБЛ и бактериологическая эффективность доказанная в контролируемых сравнительных клинических исследованиях. Благоприятный фармакодинамический/фармакокинетический профиль, способность проникать в слизистую оболочку бронхов и бронхиальный секрет вызывают быстрое и эффективное начало действия. Антибактериальная терапия должна обладать благоприятным профилем безопасности в отношении развития нежелательных явлений и лекарственных взаимодействий. Простота и удобство применения препарата (однократный пероральный прием, отсутствие связи с приемом пищи) повышают приверженность пациентов терапии и дают врачу уверенность в эффективности назначенного лечения. Дополнительным положительным качеством антибиотика может служить низкий потенциал развития резистентности [18]. В лечении бактериального обострения ХОБЛ успешно используются респираторные фторхинолоны, в частности моксифлоксацин.

### **Моксифлоксацин – фторхинолон с повышенной антипневмококковой активностью**

Авелокс® (моксифлоксацин) относится к группе новых фторхинолонов четвертого поколения с повышенной антипневмококковой активностью. К настоящему моменту моксифлоксацин зарекомендовал себя как эффективный антибактериальный препарат для лечения обострений хронического бронхита и ХОБЛ в амбулаторной практике и условиях стационара. Моксифлоксацин характеризуется широким спектром действия в отношении грамотрицательных (*H. influenzae*, *M. catarrhalis*) и грамположительных микроорганизмов (*S. pneumoniae*), анаэробов, кислотоустойчивых бактерий и атипичных бактерий (*Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., *Legionella* spp.), а также бактерий, резистентных к бета-лактамам

и макролидным антибиотикам [19]. Антипневмококковая активность моксифлоксацина в восемь раз превышает таковую левофлоксацина и ципрофлоксацина [20]. Моксифлоксацин обладает быстрым бактерицидным действием, *in vitro* 99,9% пневмококков погибает уже через 1–3 часа после его применения [21]. Моксифлоксацин успешно используется при инфекциях, вызванных пневмококками, устойчивыми к пенициллину, а также штаммами, устойчивыми к двум или более антибиотикам, таким как пенициллин, цефалоспорины второго поколения (например, цефуроксим), макролиды, тетрациклины, сульфаметоксазол/триметоприм [19]. Активность моксифлоксацина в отношении грамотрицательных штаммов, в том числе возбудителей респираторных инфекций, в целом сравнима с таковой ципрофлоксацина. Активность в отношении анаэробов соответствует активности метронидазола – эталонного препарата для лечения анаэробных инфекций [22]. В то же время более ранние поколения фторхинолонов подобной активностью не обладают. Следовательно, моксифлоксацин можно использовать в качестве монотерапии при инфекциях респираторного тракта, вызванных полимикробной флорой, что нередко наблюдается при обострении ХОБЛ.

Препарат хорошо всасывается при приеме внутрь, достигая максимальной концентрации в плазме через 0,5–4 часа. Его можно применять независимо от приема пищи. Концентрация моксифлоксацина, превышающие таковые в плазме крови, создаются в легочной ткани (в том числе в эпителиальной жидкости, альвеолярных макрофагах) [19], а концентрация препарата превышает минимальную ингибирующую концентрацию и концентрацию, подавляющую мутации основных патогенов [23]. Период полувыведения составляет примерно 12 часов, в связи с чем Авелокс® назначают один раз в сутки. Не требуется коррекции дозы

в зависимости от возраста, этнической принадлежности, массы тела, нарушения функции почек, а также при легкой и средней степени нарушений функции печени [19].

Моксифлоксацин имеет сравнимую с препаратами стандартной терапии частоту развития нежелательных явлений. Использование моксифлоксацина по показаниям и рекомендациям не связано с увеличением частоты нежелательных реакций. Наиболее частые нежелательные явления тошнота и диарея обычно протекают легко и не требуют отмены терапии. Моксифлоксацин хорошо переносится даже пожилыми пациентами. В результате его применения на 4–7 мс удлиняется интервал QT. Препарат противопоказан пациентам с проаритмогенными состояниями. Моксифлоксацин не назначается вместе с препаратами, удлиняющими интервал QT.

### **Респираторный фторхинолон с доказанной эффективностью**

Опубликованный в 2009 г. обзор исследований, метаанализов, постмаркетинговых наблюдательных исследований, спонтанных сообщений показал, что разрывы ахиллова сухожилия встречаются нечасто (< 0,4%) даже у пожилых пациентов с ХОБЛ и тех, кто получает глюкокортикостероиды. При приеме моксифлоксацина фототоксичность и нежелательные явления со стороны центральной нервной системы наблюдаются реже, чем при использовании других фторхинолонов. В больших когортных исследованиях и в сообщениях по фармаконадзору случаи тяжелой кардиотоксичности не отмечены. Гепатотоксичность моксифлоксацина сравнима с таковой других фторхинолонов, но наблюдается реже, чем при приеме амоксициллина/клавуланата или телитромицина. Ограниченное число популяций с повышенным риском нежелательных явлений хорошо известно и включено в инструкцию по медицинскому применению [24].

В 2007 г. были опубликованы результаты метаанализа, в котором сравнивали эффективность и безопасность макролидов, респираторных фторхинолонов и амоксициллина/клавуланата в терапии обострения ХОБЛ [25]. Была показана сравнимая эффективность всех групп антибиотиков. При этом респираторные фторхинолоны характеризовались более высокой бактериологической эффективностью и меньшей частотой рецидивов заболевания по сравнению с макролидами. Прием амоксициллина/клавуланата сопровождался наиболее высокой частотой развития нежелательных явлений по сравнению с другими препаратами. В отличие от макролидов при использовании респираторных фторхинолонов достоверно снижалась частота развития последующих обострений [26]. Эффективность моксифлоксацина подтверждена в многочисленных исследованиях у пациентов с обострениями хронического бронхита и ХОБЛ. Доказано, что Авелокс® способствует более быстрому разрешению симптомов заболевания, чем амоксициллин/клавуланат и кларитромицин [27]. В многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивали эффективность моксифлоксацина (400 мг

в сутки в течение пяти дней) и стандартных антибактериальных препаратов (амоксициллина 500 мг три раза в сутки в течение семи дней, цефуроксима 250 мг дважды в сутки в течение семи дней и кларитромицина 500 мг дважды в день в течение семи дней) при обострении хронического бронхита. Пятидневный курс лечения Авелоксом показал лучшую эффективность по клиническому выздоровлению, чем семидневный курс стандартной терапии, а также лучшую бактериологическую эффективность. После лечения моксифлоксацином длительность ремиссии была более продолжительной, меньше потребность в назначении антибиотиков при последующих обострениях в отличие от препаратов сравнения [28]. В другом исследовании пятидневный курс терапии обострения хронического бронхита Авелоксом был так же эффективен, как и семидневный курс терапии левифлоксацином [29]. В проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании AVANTI (AVelox(R) in Acute Exacerbations of chroNic bronchITIs), проведенном в восьми странах Восточной Европы (с участием России), 2536 больным с обострением ХОБЛ в возрасте старше 35 лет назначали моксифлоксацин в дозе 400 мг в сутки.

Средняя длительность лечения составила  $6,4 \pm 1,9$  дня. Улучшение симптомов отмечалось в среднем через  $3,4 \pm 1,4$  дня. После пяти дней лечения улучшение наступило у 93,2% пациентов, а полное исчезновение симптомов отмечалось у 93,5% пациентов через десять дней терапии. Нежелательные явления имели место у 2,3% пациентов. Профиль безопасности соответствовал ранее изученному. В силу удобного режима применения препарата (400 мг один раз в день) приверженность лечению составила 99,6%. Оценили удовлетворенность лечением как «отлично» или «хорошо» 98,9% пациентов [30].

### Заключение

Антимикробная терапия способствует эрадикации инфекционного агента и благоприятно воздействует на ближайший и отдаленный прогноз. Как показали результаты клинических исследований, респираторный фторхинолон четвертого поколения моксифлоксацин (Авелокс®) эффективен в отношении распространенных возбудителей инфекционных обострений ХОБЛ и характеризуется благоприятным профилем безопасности. Кроме того, препарат удобен в использовании, что обуславливает высокую приверженность пациентов лечению. ☺

### Литература

1. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2011 г.). Пер. с англ. под ред. А.С. Белевского. М.: Российское респираторное общество, 2012.
2. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральная программа. М., 2004.
3. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких. Серия монографий Российского респираторного общества. М.: Атмосфера, 2008.
4. Wouters E.F., Creutzberg E.C., Schols A.M. Systemic effects in COPD // *Chest*. 2002. Vol. 121. Suppl. 5. P. 127S–130S.
5. Gan W.Q., Man S.F., Senthilselvan A., Sin D.D. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis // *Thorax*. 2004. Vol. 59. № 7. P. 574–580.
6. Andreassen H., Vestbo J. Chronic obstructive pulmonary disease as a systemic disease: an epidemiological perspective // *Eur. Respir. J. Suppl.* 2003. Vol. 46. P. 2s–4s.
7. Loddenkemper R., Gibson G.J., Sibille Y. et al. European Lung White Book. The first comprehensive survey on respiratory health in Europe, 2003.
8. Глобальная стратегия диагностики, лечения и профилактики хронической обструктивной болезни легких (пересмотр 2007 г.). Пер. с англ. под ред. А.Г. Чучалина. М.: Атмосфера, 2008.
9. Вёрткин А.Л., Скотников А.С., Губжюкова М. Коморбидность при хронической обструктивной болезни легких. Хроническое системное воспаление и клинкофармакологические ниши рофлумиласта // *Лечащий врач*. 2013. № 9. С. 20–24.
10. Seneff M.G., Wagner D.P., Wagner R.P. et al. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease // *JAMA*. 1995. Vol. 274. № 23. P. 1852–1857.

11. Celli B.R., MacNee W., ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper // Eur. Respir. J. 2004. Vol. 23. № 6. P. 932–946.
12. Bruce M.C., Poncz L., Klinger J.D. et al. Biochemical and pathologic evidence for proteolytic destruction of lung connective tissue in cystic fibrosis // Am. Rev. Respir. Dis. 1985. Vol. 132. № 3. P. 529–535.
13. Niederman M.S. Antibiotic therapy of exacerbations of chronic bronchitis // Semin. Respir. Infect. 2000. Vol. 15. № 1. P. 59–70.
14. Ram F.S., Rodriguez-Roisin R., Granados-Navarrete A. et al. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease // Cochrane Database Syst. Rev. 2006. Vol. 2. CD004403.
15. Hui D.S., Ip M., Ling T. et al. A multicentre surveillance study on the characteristics, bacterial aetiologies and in vitro antibiotic susceptibilities in patients with acute exacerbations of chronic bronchitis // Respirology. 2011. Vol. 16. № 3. P. 532–539.
16. Lieberman D., Lieberman D., Shmarkov O. et al. Serological evidence of Legionella species infection in acute exacerbation of COPD // Eur. Respir. J. 2002. Vol. 19. № 3. P. 392–397.
17. Siddiqi A., Sethi S. Optimizing antibiotic selection in treating COPD exacerbations // Int. J. Chron. Obstruct. Pulmon. Dis. 2008. Vol. 3. № 1. P. 31–44.
18. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Авелокс®. Регистрационный номер П № 012034/01.
19. Fung-Tomc J.C., Minassian B., Kolek B. et al. Antibacterial spectrum of a novel des-fluoro(6) quinolone, BMS-284756 // Antimicrob. Agents. Chemother. 2000. Vol. 44. № 12. P. 3351–3356.
20. Lister P.D., Sanders C.C. Pharmacodynamics of moxifloxacin, levofloxacin and sparfloxacin against Streptococcus pneumoniae // J. Antimicrob. Chemother. 2001. Vol. 47. № 6. P. 811–818.
21. Aldridge K.E., Ashcraft D.S. Comparison of the in vitro activities of Bay 12-8039, a new quinolone, and other antimicrobials against clinically important anaerobes // Antimicrob. Agents. Chemother. 1997. Vol. 41. № 3. P. 709–711.
22. Capitano B., Mattoes H.M., Shore E. et al. Steady-state intrapulmonary concentrations of moxifloxacin, levofloxacin, and azithromycin in older adults // Chest. 2004. Vol. 125. № 3. P. 965–973.
23. Wilson R., Macklin-Doherty A. The use of moxifloxacin for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease and chronic bronchitis // Expert Rev. Respir. Med. 2012. Vol. 6. № 5. P. 481–492.
24. Siempos I.I., Dimopoulos G., Korbila I.P. et al. Macrolides, quinolones and amoxicillin/clavulanate for chronic bronchitis: a meta-analysis // Eur. Respir. J. 2007. Vol. 29. № 6. P. 1127–1137.
25. Weiss L.R. Open-label, randomized comparison of the efficacy and tolerability of clarithromycin, levofloxacin, and cefuroxime axetil in the treatment of adults with acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis // Clin. Ther. 2002. Vol. 24. № 9. P. 1414–1425.
26. Miravittles M., Llor C., Naberan K. et al. The effect of various anti-microbial regimens on the clinical course of exacerbations of chronic bronchitis and chronic obstructive pulmonary disease in Primary Care // Clin. Drug. Invest. 2004. Vol. 24. P. 63–72.
27. Wilson R., Allegra L., Huchon G. et al. Short-term and long-term outcomes of moxifloxacin compared to standard antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis // Chest. 2004. Vol. 125. № 3. P. 953–964.
28. Urueta-Robledo J., Ariza H., Jardim J.R. et al. Moxifloxacin versus levofloxacin against acute exacerbations of chronic bronchitis: the Latin American Cohort // Respir. Med. 2006. Vol. 100. № 9. P. 1504–1511.
29. Chuchalin A., Zakharova M., Dokic D. et al. Efficacy and safety of moxifloxacin in acute exacerbations of chronic bronchitis: a prospective, multicenter, observational study (AVANTI) // BMC Pulm. Med. 2013. Vol. 13. № 5.

## Selection of Antimicrobials During Relapses of Chronic Obstructive Pulmonary Disease

A.L. Vyortkin, E.A. Prokhorovich

State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Contact person: Arkadiy Lvovich Vyortkin, kafedrakf@mail.ru

*Currently it has been proven that bacterial exacerbations have a marked negative effect on course and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Such exacerbations provoke development and maintenance of systemic inflammatory reactions at high level which represent a pathogenetic mechanism for development of several chronic diseases including atherosclerosis (ischemic heart disease). Administration of antimicrobials contributes to eradication of infectious agent and has a favorable impact both on short- and long-term prognosis. Results of the clinical studies demonstrate that respiratory fluoroquinolone moxifloxacin (Avelox) is effective against circulating pathogens causing infectious complications of COPD, has high clinical efficacy and favorable safety profile, easy to use.*

**Key words:** chronic obstructive pulmonary disease, systolic left ventricular systolic dysfunction, antimicrobial therapy under COPD relapses, Avelox



<sup>1</sup> Московский  
государственный  
медико-  
стоматологический  
университет  
им. А.И. Евдокимова,  
Первый Московский  
государственный  
медицинский  
университет  
им. И.М. Сеченова

<sup>2</sup> ГКБ № 67  
Департамента  
здравоохранения  
г. Москвы

# Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции инсомнии и суточного профиля артериального давления

О.Д. Остроумова<sup>1</sup>, А.А. Новинский<sup>2</sup>

Адрес для переписки: Ольга Дмитриевна Остроумова, [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

*В статье рассматривается взаимосвязь уровня артериального давления и характера ночного сна у пожилых больных артериальной гипертонией. Приведены данные собственного исследования субъективных и объективных характеристик ночного сна у 102 пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертонией (средний возраст  $65,9 \pm 5,3$  года), о влиянии инсомнии на уровень артериального давления в ночные и дневные часы, а также на эффективность антигипертензивной лекарственной терапии. Проанализирована возможность применения мелатонина пролонгированного высвобождения – Циркадина для коррекции инсомнии у пожилых больных артериальной гипертонией. Приведены данные, свидетельствующие о том, что применение мелатонина пролонгированного высвобождения способствует снижению средненочного уровня систолического и диастолического артериального давления.*

**Ключевые слова:** артериальная гипертония, ночное артериальное давление, инсомния, мелатонин

**П**роблема артериальной гипертонии (АГ) сегодня крайне актуальна. Это связано как с высокой распространенностью АГ, так и с тяжестью

осложнений этого заболевания и его влиянием на качество жизни и структуру смертности в популяции. Согласно результатам эпидемиологических исследований,

проведенных в различных регионах России в течение последних 20 лет, распространенность АГ среди мужчин составляет 36,6%, среди женщин – 42,9% [1].

В ряде исследований уровень артериального давления (АД) во время сна определяется как фактор риска раннего развития осложнений АГ. Показано, что повышение АД в ночное время ассоциировано с высоким риском поражения органов-мишеней, осложнений и преждевременной смерти [2–4].

При суточном мониторинге АД для большинства больных АГ и здоровых лиц характерен так называемый диппер-тип кривой с наличием 10–20%-ного снижения уровня как систолического АД (САД), так и диастолического АД (ДАД) в ночные часы. Наличие других типов суточной кривой – нон-диппер (степень ночного снижения АД 0–9%) и овер-диппер (более 20%) типов ассоции-



ровано с большей частотой поражения органов-мишеней при АГ. Так, R.E. Schmieder и соавт. [2] выявили связь между ночной гипертензией и частотой и выраженностью микропротеинурии. В работе A. Fratolla и соавт. [3] показано, что характер суточного профиля АД является независимым фактором риска развития осложнений АГ, а относительный риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в группе с отсутствием ночного снижения АД составил 6,26 по сравнению с относительным риском 3,7 для больных с типичным профилем АД. T. Ohkudo и соавт. [4] отметили, что сочетание ночного снижения АД и уровня среднесуточного давления служит мощным и независимым предиктором преждевременной смерти больных АГ.

#### **Влияние инсомнии на уровень артериального давления в ночные и дневные часы**

В нашем наблюдательном исследовании участвовали 102 пациента (преимущественно женщины – 79,4%) пожилого возраста (согласно критериям Всемирной организации здравоохранения от 60 до 74 лет) (средний возраст  $65,9 \pm 5,3$  года) с АГ 1–2-й степени (исходный уровень АД 140–179/90–109 мм рт. ст.). В качестве гипотензивной монотерапии больные получали:

- ✓ ингибитор ангиотензинпревращающего фермента фозиноприл (Моноприл) 10–40 мг/сут;
- ✓ антагонист кальция амлодипин (Норваск) 2,5–10 мг/сут;
- ✓ диуретик индапамид (Арифон ретард) 1,5 мг/сут;
- ✓ бета-блокатор метопролола сукцинат (Беталок ЗОК) 25–200 мг/сут.

Из сопутствующих заболеваний у пациентов встречались хронические заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический холецистит, хронический панкреатит, хронический гастрит) – 32,4% случаев, хронические заболевания легких (хронический бронхит) – 13,6%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) (стенокар-

дия напряжения I–II стадии) – 12,7% случаев.

В первой части наблюдения мы провели скрининг пациентов на наличие нарушений сна по данным опросника и сопоставили эти показатели с результатами суточного мониторирования АД (СМАД). Для этого использовали стандартную анкету качества сна, разработанную в Московском городском сомнологическом центре (А.М. Вейн, Я.И. Левин, 1998 г.). На данном этапе в наблюдение вошло 102 пожилых больных АГ. Впоследствии из этой группы в случайном порядке было отобрано 36 человек, которые жаловались на нарушения сна. Для объективизации нарушений проводили полисомнографическое исследование с дополнительной регистрацией показателей дыхания во сне. Полисомнографическая оценка ночного сна проводилась путем параллельной регистрации электроэнцефалограммы (ЭЭГ), электроокулограммы (ЭОГ), электромиограммы (ЭМГ), электрокардиограммы (ЭКГ), частоты дыхательных движений (ЧДД) на полиграфическом компьютерном комплексе Somnostar компании Sensormedic (США). У всех больных жалобы на нарушения сна подтвердились. Наличие расстройств дыхания во сне (синдрома апноэ во сне) как независимого фактора, влияющего на показатели АД во время сна, у тех же больных было исключено. В указанной группе нами были выделены подгруппы лиц с наличием ночного снижения уровня АД до нормальных величин (менее 120/70 мм рт. ст.) – десять пациентов и с отсутствием такого снижения – 26 больных.

Как показали результаты анализа данных, полученных в первой части нашей работы, обследованные пожилые больные (102 пациента) очень часто предъявляли жалобы на различные нарушения сна (91,2% случаев), что значительно превышало известные показатели распространенности инсомнии.

Расхождение с результатами зарубежных исследований может

быть обусловлено особенностями обследованного нами контингента. Зарубежные авторы преимущественно приводят данные популяционных исследований. При этом наблюдением охватываются пожилые люди – как больные, так и не имеющие текущих проблем со здоровьем или находящиеся в компенсированном состоянии. В нашем наблюдении участвовали лица, обратившиеся за врачебной помощью по поводу АГ 1–2-й степени. Кроме основного патологического состояния, ставшего критерием отбора для исследования (АГ), эти больные страдали и другими соматическими нарушениями. У них имелись такие заболевания сердечно-сосудистой системы, как ИБС (13%), болезни легких (14%), заболевания желудочно-кишечного тракта (32%), ожирение (20%). Как известно, каждое из этих состояний само по себе способно вызывать нарушения сна.

В структуре инсомнии доминировали пресомнические нарушения (трудности засыпания): в 40% случаев опрошенные расценивали засыпание как долгое или очень долгое. В то же время частота интра- и постсомнических нарушений составила 30 и 26% соответственно. Из-за недостаточного количества работ в этой области не удается установить, являются ли обнаруженные особенности структуры инсомнии специфичными для пожилого возраста или сказывается влияние самого факта АГ. Подтверждением последнего может служить работа В.В. Алексеева и соавт. [5], в которой при объективной регистрации сна было выявлено увеличение времени засыпания у пациентов с начальными стадиями АГ по сравнению со здоровыми лицами. Однако это наблюдение проводилось у лиц другой возрастной группы (25–40 лет). Учитывая, что большинство современных гипнотиков воздействует именно на время засыпания, впервые выявленный нами факт большей частоты нарушений засыпания у пожилых больных АГ может служить дополнительным



обоснованием для использования снотворных препаратов.

Затем, используя данные СМАД, мы оценивали связь между инсомническими нарушениями (по данным анкеты оценки субъективных характеристик качества сна по А.М. Вейну, от 1 до 5 баллов по каждой шкале) и некоторыми характеристиками АД у пожилых больных. 52 пациента, у которых АД ночью не достигало нормальных значений (средненочное АД > 120/70 мм рт. ст.), на фоне проводившейся гипотензивной терапии одним из препаратов (фозиноприл, амлодипин, индапамид ретард, метопролола сукцинат) субъективно имели достоверно менее качественный сон по сравнению с 50 пациентами, у которых отмечалось адекватное снижение уровня ночного АД (см. таблицу). Это касалось как пресомнических (время засыпания), так и интрасомнических (частота ночных пробуждений), постсомнических (качество утреннего пробуждения) характеристик качества ночного сна. Полученные данные позволили предположить наличие связи между инсомнией и неадекватным снижением ночного АД.

Сравнение профиля АД у лиц с наличием и отсутствием инсомнии показало, что у 75% пациентов с инсомническими жалобами по данным анкетирования ночью АД не снижалось до нормальных цифр, что достоверно превышало долю лиц с недостаточным ночным снижением АД среди пожи-

лых больных без инсомнии (6%). Эти данные частично сопоставлены с результатами проведенных Л.И. Ольбинской и соавт. [6] исследований связи инсомнии и АД у больных АГ среднего возраста. Показано, что у лиц с жалобами на нарушенный сон степень ночного снижения САД и ДАД (в %) была достоверно ниже, чем у больных с нормальным сном (снижение САД/ДАД в первой группе составило  $7,6 \pm 6,8/7,3 \pm 6,1\%$  против  $11,9 \pm 6,6/9 \pm 6,7\%$  во второй). Учитывая наличие физиологических изменений структуры сна в пожилом возрасте (увеличение времени засыпания, числа ночных пробуждений и продолжительности ночного бодрствования, снижение представленности 3–4-й стадии сна), а также высокую распространенность нарушений сна в этой возрастной группе, представляется очевидным учет объективной структуры сна при интерпретации данных СМАД у пожилых больных АГ [7]. Для изучения связи между АД и состоянием сна мы сопоставляли показатели полисомнографии и СМАД.

По нашим данным, нарушение соотношения дневных и ночных показателей САД и ДАД связано преимущественно с увеличением уровня ночного АД. Этому есть физиологическое объяснение.

Что касается влияния особенностей сна на показатели СМАД, предполагается наличие связанных с инсомническими жалобами факторов, которые обуслови-

ли повышение ночного уровня АД в обследованной нами группе пожилых больных АГ. Скорее всего имела место недостаточная глубина сна у пациентов на первом этапе наблюдения. Несмотря на преобладание в структуре жалоб трудностей засыпания, интрасомнические нарушения также были весьма распространены (30%). Подобные жалобы могут быть отражением недостаточной глубины сна и частых пробуждений. К их оценке следует подходить с осторожностью, поскольку во многих случаях они не соответствуют истинным полисомнографическим характеристикам (феномен так называемой агнозии сна). Тем не менее частые ночные пробуждения, нарушая структуру и естественное течение сна, приводят к увеличению доли времени ночного бодрствования и поверхностных стадий фазы медленного сна (1-й и 2-й) с выраженной симпатической активностью, обуславливающей более высокий уровень АД, чем в глубоких стадиях сна [8].

Следующим этапом нашей работы были объективизация жалоб на нарушения сна больных и уточнение связи этих объективно подтвержденных нарушений с особенностями АД по данным СМАД. Отобранные с этой целью 36 больных с инсомнией достоверно не отличались от оставшихся пациентов по поло-возрастным признакам, характеру и тяжести АГ, а также частоте сопутствующих патологических состояний.

**Таблица. Сравнение субъективных характеристик качества сна у пациентов с нормальным и повышенным уровнем ночного АД ( $M \pm t$ )**

Анализируемые показатели, баллы	Пациенты с нормальным уровнем ночного АД (n = 50)	Пациенты, у которых отсутствует нормальный уровень ночного АД (n = 52)
Время засыпания	$3,0 \pm 0,9$	$2,6 \pm 0,7^*$
Продолжительность сна	$2,9 \pm 0,5$	$2,7 \pm 0,5^*$
Количество пробуждений	$3,1 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,8^*$
Качество сна	$3,3 \pm 0,7$	$3,0 \pm 0,6^*$
Количество сновидений	$2,6 \pm 1,2$	$2,1 \pm 1,1^*$
Качество утреннего пробуждения	$3,3 \pm 0,9$	$2,9 \pm 0,8^*$
Общий балл	$17,9 \pm 3,6$	$15,9 \pm 2,6^*$

\* Различия между группами достоверны ( $p < 0,05$ ).



Общий балл по субъективной анкете качества сна не превышал 18, что говорило о наличии у всех пациентов очевидной инсомнии, соответствующей достаточно строгим критериям. Больные были разделены на подгруппы с повышенным ( $n = 26$ ) и нормальным ( $n = 10$ ) уровнем ночного АД. При сравнении показателей СМАД в этих подгруппах были выявлены достоверные различия не только по ночным характеристикам (средний уровень САД, вариабельность ДАД), но и по некоторым дневным показателям. Так, средняя величина САД днем в подгруппе с повышенным ночным АД составила  $151,5 \pm 14,6$  мм рт. ст., в подгруппе с нормальным уровнем АД была достоверно ( $p < 0,01$ ) ниже –  $130,7 \pm 11,2$  мм рт. ст. Дневному увеличению САД сопутствовало и его ночное увеличение (неудивительно, поскольку именно по этому критерию пациентов разделили на подгруппы) по сравнению с подгруппой с нормальным уровнем ночного АД.

Данные анкетного опроса, на основании которого отбирались лица с жалобами на нарушенный сон на втором этапе наблюдения, были во всех случаях подтверждены результатами полисомнографии. Для сравнения мы использовали данные исследований сна 15 здоровых пожилых людей, проведенных И.С. Ядгаровым и соавт. [7]. Как в первой (с высоким уровнем ночного АД), так и во второй подгруппе при сравнении с референсными значениями отмечалось увеличение времени засыпания ( $57,5 \pm 88,9$  и  $29,8 \pm 42,7$  против  $9,1 \pm 3,7$  минуты у здоровых), латентного времени фазы быстрого сна (ФБС) ( $121,5 \pm 79,6$  и  $83,4 \pm 59,3$  против  $61 \pm 25,9$  минуты у здоровых), снижение продолжительности дельта-сна ( $37,2 \pm 39,4$  и  $25,8 \pm 25,8$  против  $73,8 \pm 16,7$  минуты у здоровых) и его процентной представленности ( $9,7 \pm 7,8$  и  $9,1 \pm 5,6$  против  $18,5 \pm 4,2\%$  у здоровых), продолжительности ФБС ( $30,6 \pm 23,1$  и  $49,0 \pm 18,2$  против  $77,7 \pm 19$  минут у здоровых) и его процентной представ-

ленности ( $7,9 \pm 6,0$  и  $12,4 \pm 4,0$  против  $19,5 \pm 8,1\%$  у здоровых). Таким образом, жалобы на нарушения сна у обследованных нами больных были связаны с изменениями структуры сна. С одной стороны, эти изменения можно обозначить как недостаточность систем инициации сна как такового, включая фазу медленного сна (ФМС) (увеличение времени засыпания) и ФБС (увеличение латентного времени ФБС). С другой стороны, имеет место нарушение поддержания стабильности основных стадий сна (снижение количества и представленности дельта-сна и ФБС), наиболее важных для обеспечения жизнедеятельности человека.

Отличия объективных показателей сна наших пациентов от нормативных позволяют не относить особенности их сна к изменениям, отражающим физиологический процесс старения организма, а считать обоснованием жалоб, то есть диагностировать наличие у этих больных инсомнии как синдрома. Определение нозологической принадлежности инсомнических нарушений выходило за рамки нашего наблюдательного исследования, поскольку требовало использования специальных психометрических и неврологических методик.

По субъективным характеристикам ночного сна подгруппы с нормальным и повышенным уровнем ночного АД достоверно не отличались. Сопоставление данных полисомнографии позволило выявить ряд отличий. Так, у больных с высоким уровнем ночного АД отмечалась меньшая абсолютная и относительная длительность ФБС ( $30,6 \pm 23,1$  минуты против  $49,0 \pm 18,2$  минуты и  $7,9 \pm 6,0$  против  $12,4 \pm 4,0\%$ ). В данной подгруппе также было достоверно меньше завершенных циклов сна ( $2,2 \pm 1,2$  против  $3,4 \pm 1,1$ ). При этом наблюдалось заметное, хотя и недостаточное увеличение времени засыпания ( $57,5 \pm 88,9$  против  $29,8 \pm 42,7$  минуты) и продолжительности бодрствования внутри сна ( $81,3 \pm 61,9$  против  $54,0 \pm 32,8$  минуты). Можно сде-

Снижение выработки мелатонина, связанное с возрастом или болезнью, в сочетании с другими факторами (физическими и психологическими) способно приводить к нарушению сна у пожилых людей. Заместительная терапия мелатонином может восполнить дефицит эндогенного гормона, регулирующего сон, тем самым улучшить качество сна и повлиять на циркадианный ритм

лать вывод о наличии нарушений внутренней структуры сна у лиц с недостаточным снижением ночного АД. Этот вопрос требует дальнейшего изучения.

### Роль мелатонина в циркадианной регуляции сна

В последние годы внимание ученых и клиницистов привлекает мелатонин – физиологический регулятор циклов сна и бодрствования. Время, глубина и продолжительность сна определяются гомеостатической потребностью (накапливается за время бодрствования) и фазой циркадианных часов (подстраивают совпадение сна с ночными часами). Мелатонин – гормон, вырабатываемый естественным образом в шишковидной железе в темноте в ответ на сигнал ночи от циркадианных часов и помогающий организму в подготовке и поддержании сна [9]. Он имеет очень короткий период полувыведения, и его концентрации поддерживаются постоянной выработкой в течение восьми – десяти ночных часов [10, 11]. Начало выработки мелатонина сумеречного света (dim-light melatonin onset, DLMO) считается важным маркером фазы эндогенных циркадианных часов [12, 13].

Мелатонин играет важную роль в циркадианной регуляции сна, терморегуляции и изменении уровня АД. Прежде всего ночная выработка мелатонина соответствует основному периоду сна. Среднее фазовое соотношение



между наступлением сна и DLMO постоянно (~2 часа) [14]. Некоторые антигипертензивные препараты (например, бета-блокаторы) подавляют выработку мелатонина и нарушают сон. Мелатонин является синтетическим аналогом гормона, вырабатываемого эпифизом, и по химической структуре близок к серотонину. В физиологических условиях секреция мелатонина повышается вскоре после наступления темного времени суток, достигает максимальных значений в 2.00–4.00 и снижается в течение второй половины ночи. Считается, что мелатонин контролирует циркадианные ритмы и восприятие цикла «день – ночь». Обладает снотворным эффектом и улучшает засыпание. Предполагается, что влияние мелатонина на MT1-, MT2- и MT3-рецепторы усиливает снотворное действие, поскольку эти рецепторы (преимущественно MT1 и MT2) вовлечены в регуляцию циркадианных ритмов и сна. Содержание эндогенного мелатонина снижается с возрастом, поэтому мелатонин может существенно улучшить качество сна при первичной бессоннице, особенно у пациентов старше 55 лет. Соответственно экзогенный мелатонин обладает снотворным действием, а значит, может вызвать сон, когда гомеостатического фактора для сна недостаточно (например, после утреннего пробуждения) [15].

Мелатонин действует через MT1/MT2 связанные с G-белком рецепторы (G-protein coupled receptor, GPCR) и MT3-рецепторы, расположенные в головном мозге (то есть в циркадианных часах, находящихся в супрахиазматических ядрах (suprachiasmatic nuclei, SCN) гипоталамуса) и периферических органах (например, кровеносных сосудах) [16]. MT1/MT2-рецепторы опосредуют снотворный и хроно-биотический эффект мелатонина. Наличие MT1- и MT2-рецепторов в гиппокампе и SCN и физиологическая активность мелатонина в этих областях указывают на причастность данных рецепторов к регуляции сна и циркадианных ритмов и, воз-

можно, консолидации памяти. MT1- и MT2-рецепторы в кровеносных сосудах могут опосредовать периферические аспекты циркадианных ритмов температуры тела и изменения АД.

У лиц пожилого возраста наблюдается возрастное снижение надежности циркадианных часов и выработки мелатонина, лишаящее мозг важного регулятора сна [17].

Так, снижение выработки мелатонина было обнаружено у пациентов в возрасте > 55 лет, страдавших от низкого качества сна, по сравнению со здоровыми пожилыми лицами без таких жалоб [18, 19]. Учитывая важность циркадианных часов и мелатонина в регулировании сна, вполне вероятно, что бессонница связана с нарушениями уровня мелатонина.

Таким образом, снижение выработки мелатонина, связанное с возрастом (или болезнью), может в сочетании с другими факторами (физическими и психологическими) нарушать сон у пожилых людей. Заместительная терапия мелатонином способна восполнить дефицит эндогенного, регулирующего сон гормона, тем самым улучшить качество сна и повлиять на циркадианный ритм АД [15, 20]. Это делает его применение крайне перспективным у больных АГ пожилого возраста. Препарат мелатонин пролонгированного высвобождения (Циркадин) применяют для лечения бессонницы. Поддержание эффективной концентрации мелатонина в организме в течение всей ночи требует либо высоких доз (опасность фазовых сдвигов и десенсибилизации рецепторов, ненужного бремени для печени), либо лекарственной формы пролонгированного высвобождения. Циркадин имеет лекарственную форму мелатонина пролонгированного высвобождения, которая компенсирует быстрый клиренс гормона, высвобождая гормон в кишечнике в течение длительного периода времени, тем самым имитируя физиологическую картину секреции мелатонина [20].

Циркадин получил новый код АТХ – N05CH01 «Агонисты рецепторов мелатонина». Это первый из нового класса препаратов в подгруппе N05C «Снотворные и седативные средства». Препараты нового класса нацелены на MT1-, MT2- и MT3-рецепторы мелатонина в мозге, которые отличаются от бензодиазепиновых рецепторов (модулирующих чувствительность нейронов к гамма-аминомасляной кислоте, ГАМК), на которые ориентированы традиционные снотворные.

Циркадин показан при кратковременном лечении первичной бессонницы, характеризующейся плохим качеством сна у пациентов старше 55 лет (в качестве монотерапии) [21].

Проиллюстрируем возможности Циркадина в лечении инсомнии у пациента с АГ.

### Клинический случай

Больной П., 75 лет, жалобы на нарушение сна (трудности с засыпанием).

Анамнез: гипертоническая болезнь в течение 12 лет, нарушения сна в течение трех лет. По индивидуальным особенностям цикла «сон – бодрствование» больного можно охарактеризовать как «жаворонка», частота нарушений сна – 3–4 раза в неделю. Максимальное АД – 200/100 мм рт. ст., постоянные (рабочие) цифры АД – 150/80 мм рт. ст. Транзиторное нарушение мозгового кровообращения в 1994 г. Принимает антигипертензивный препарат – метопролол сукцинат 100 мг утром, эпизодически принимает фенезепам.

Из анамнеза жизни: не курит. Наследственность: гипертоническая болезнь у отца, инфаркт миокарда у отца в возрасте 52 лет.

Объективно: общее состояние относительно удовлетворительное. Сознание ясное. Телосложение гиперстенического типа, повышенного питания. Кожные покровы обычной окраски. Частота дыхательных движений – 18 в минуту. Границы легких в пределах нормы. Перкуторно над всей поверхностью легких ясный ле-



гочный звук. При аускультации дыхание везикулярное, хрипов нет. Область сердца не изменена. Перкуторно границы сердца расширены влево на 1 см снаружи от левой среднеключичной линии. При аускультации позднесистолический шум средней интенсивности в V межреберье по левой среднеключичной линии проводится в левую подмышечную область. Пульс – 74 в минуту. АД – 152/75 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Печень и селезенка не увеличены. Симптом поколачивания отрицательный с обеих сторон.

*Данные специальных методов исследования до лечения Циркадином.* Анкетирование: по данным анкеты субъективных характеристик сна суммарная оценка составила 15 баллов (максимальный балл 30), что свидетельствует о наличии выраженной инсомнии. Результат опроса по анкете скрининга синдрома «апноэ во сне» – 2 балла, что свидетельствует о малой вероятности наличия синдрома обструктивных апноэ во сне.

СМАД: среднеедневное САД – 158,54 мм рт. ст., ДАД – 72,69 мм рт. ст., среднее ночное САД – 149,43 мм рт. ст., ДАД – 69,00 мм рт. ст. Вариабельность САД днем – 13,82 мм рт. ст., ночью – 7,92 мм рт. ст., ДАД днем – 11,21 мм рт. ст., ночью – 9,27 мм рт. ст. Суточный индекс САД – 1,06, ДАД – 1,05. Степень ночного снижения: САД – 5,75%, ДАД – 5,08%. Величина утреннего подъема САД – 13,07 мм рт. ст., ДАД – 9,47 мм рт. ст. Скорость утреннего подъема САД – 2,07, ДАД – 1,35. Тип суточного профиля – нон-диппер.

Индекс десатурации: два эпизода в час.

Полисомнография: 1-я стадия сна – 36,5 минуты, 2-я стадия сна – 119,5 минуты, дельта-сон – 47,0 минуты, ФБС – 61,5 минуты, бодрствование в течение ночи – 50,0 минуты; 1-я стадия сна – 9,9%, 2-я стадия сна – 32,5%, дельта-сон – 12,8%, ФБС – 16,7%, бодрствование в течение ночи – 13,6%; латентный период 1-й стадии сна – 56 минут, латентный

период 2-й стадии сна – 11,0 минуты, латентный период дельта-сна – 13 минут, латентный период ФБС – 65,0 минуты; общая длительность сна – 368,0 минуты; индекс эффективности сна – 0,8; количество пробуждений – 13, количество завершенных циклов – 3.

Диагноз: гипертоническая болезнь III стадии, достигнутая степень 1, очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений. Инсомния.

Назначено: Циркадин внутрь по одной таблетке пролонгированного действия 2 мг один раз в сутки после приема пищи вечером за 1–2 ч до сна в течение трех недель.

*Данные специальных методов исследования через три недели лечения Циркадином.* Анкетирование: по данным анкеты субъективных характеристик сна суммарная оценка составила 22 балла, что свидетельствует об отсутствии выраженной инсомнии.

СМАД: среднеедневное САД – 148,78 мм рт. ст., ДАД – 72,89 мм рт. ст., среднее ночное САД – 129,1 мм рт. ст., ДАД – 64,57 мм рт. ст.; вариабельность САД днем – 9,07 мм рт. ст., ночью – 12,59 мм рт. ст., ДАД днем – 6,68 мм рт. ст., ночью – 5,0 мм рт. ст. Суточный индекс САД – 1,07, ДАД – 1,13. Степень ночного снижения: САД – 11,48%, ДАД – 11,4%. Величина утреннего подъема САД – 13,0 мм рт. ст., ДАД – 17,0 мм рт. ст.; скорость утреннего подъема САД – 1,86, ДАД – 4,25. Тип суточного профиля – диппер.

Полисомнография: 1-я стадия сна – 34,6 минуты, 2-я стадия сна – 247,3 минуты, дельта-сон – 35,3 минуты, ФБС – 18,8 минуты, бодрствование в течение ночи – 17,3 минуты; 1-я стадия сна – 10,3%, 2-я стадия сна – 73,6%, дельта-сон – 10,5%, ФБС – 5,6%, бодрствование в течение ночи – 5,2%; латентный период 1-й стадии сна – 16 минут, латентный период 2-й стадии сна – 18,0 минуты, латентный период дельта-сна – 28 минут, латентный период ФБС – 163,0 минуты; общая длительность сна – 354,0 минуты,

индекс эффективности сна – 0,9; количество пробуждений – 10, количество завершенных циклов – 2.

После лечения: жалоб нет, на фоне терапии Циркадином достигнута полная коррекция ночного сна.

Следовательно, на фоне коррекции нарушений сна Циркадином улучшились субъективная оценка сна (уменьшилось время засыпания, количество ночных пробуждений, количество сновидений, увеличилась продолжительность сна, улучшились его качество и качество утреннего пробуждения) и объективные характеристики сна (уменьшился латентный период 1-й стадии сна, дельта-сна, ФБС, время бодрствования внутри сна, количество пробуждений, повысился индекс эффективности сна), снизился уровень АД ночью и днем, нормализовался суточный профиль АД.

### Заключение

В метаанализ Е. Grossman и соавт. (2011), посвященный эффективности и безопасности мелатонина и его влиянию на уровень ночного АД у больных АГ, принимавших антигипертензивные препараты, вошли данные семи исследований, включавшие 221 пациента [22].

В подгруппе больных, которые принимали мелатонин с контролируемым высвобождением, было отмечено достоверное снижение ночного АД (как систолического, так и диастолического), тогда как обычный мелатонин не влиял на его уровень. Систолическое АД достоверно снизилось в среднем на 6,1 мм рт. ст., а диастолическое – на 3,5 мм рт. ст. Отмечен благоприятный профиль безопасности препарата [22].

Данный метаанализ наглядно демонстрирует, что добавление мелатонина с контролируемым высвобождением к терапии антигипертензивными препаратами у больных АГ с повышенным АД в ночные часы хорошо переносится и увеличивает эффективность проводимой гипотензивной терапии. ☺



## Литература

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26.
2. *Schmieder R.E., Veelken R., Gatzka C.D. et al.* Predictors for hypertensive nephropathy: results of a 6-year follow-up study in essential hypertension // *J. Hypertens.* 1995. Vol. 13. № 3. P. 357–365.
3. *Frattola A., Parati G., Cuspidi C. et al.* Prognostic value of 24-hour blood pressure variability // *J. Hypertens.* 1993. Vol. 11. № 10. P. 1133–1137.
4. *Ohkubo T., Imai Y., Tsuji I. et al.* Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study // *Hypertension.* 1998. Vol. 32. № 2. P. 255–259.
5. *Вейн А.М., Алексеев В.В., Голубев В.А.* Церебральные аспекты патогенеза ранних стадий гипертонической болезни // *Кардиология.* 1980. № 9. С. 34–41.
6. *Ольбинская Л.И., Мартынов А.И., Хапаев Б.А.* Мониторирование артериального давления в кардиологии. М.: Русский врач, 1998.
7. *Ядгаров И.С., Вейн А.М., Левин Я.И.* Нарушения сна при старении. Ташкент: Медицина, 1990.
8. *Вейн А.М., Хехт К.* Сон человека. Физиология и патология. М.: Медицина, 1989.
9. *Arendt J., Wojkowski C., Franey C. et al.* Immunoassay of 6-hydroxymelatonin sulfate in human plasma and urine: abolition of the urinary 24-hour rhythm with atenolol // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1985. Vol. 60. № 6. P. 1166–1173.
10. *Waldhauser F., Waldhauser M., Lieberman H.R. et al.* Bioavailability of oral melatonin in humans // *Neuroendocrinology.* 1984. Vol. 39. № 4. P. 307–313.
11. *Lewy A.J., Cutler N.L., Sack R.L.* The endogenous melatonin profile as a marker for circadian phase position // *J. Biol. Rhythms.* 1999. Vol. 14. № 3. P. 227–236.
12. *Keijzer H., Smits M.G., Peeters T. et al.* Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders // *Clin. Chim. Acta.* 2011. Vol. 412. № 17–18. P. 1616–1620.
13. *Sletten T.L., Vincenzi S., Redman J.R. et al.* Timing of sleep and its relationship with the endogenous melatonin rhythm // *Front. Neurol.* 2010. Vol. 1. № 137.
14. *Skene D.J., Arendt J.* Circadian rhythm sleep disorders in the blind and their treatment with melatonin // *Sleep Med.* 2007. Vol. 8. № 6. P. 651–655.
15. *Cajochen C., Krauchi K., Wirz-Justice A.* Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep // *J. Neuroendocrinol.* 2003. Vol. 15. № 4. P. 432–437.
16. *Iguichi H., Kato K.I., Ibayashi H.* Age-dependent reduction in serum melatonin concentrations in healthy human subjects // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1982. Vol. 55. № 1. P. 27–29.
17. *Haimov I., Laudon M., Zisapel N. et al.* Sleep disorders and melatonin rhythms in elderly people // *BMJ.* 1994. Vol. 309. № 6948.
18. *Leger D., Laudon M., Zisapel N.* Nocturnal 6-sulfatoxymelatonin excretion in insomnia and its relation to the response to melatonin replacement therapy // *Am. J. Med.* 2004. Vol. 116. № 2. P. 91–95.
19. *Vakkuri O., Leppäluoto J., Kauppila A.* Oral administration and distribution of melatonin in human serum, saliva and urine // *Life Sci.* 1985. Vol. 37. № 5. P. 489–495.
20. *Luthringer R., Muzet M., Zisapel N., Staner L.* The effect of prolonged-release melatonin on sleep measures and psychomotor performance in elderly patients with insomnia // *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2009. Vol. 24. № 5. P. 239–249.
21. [http://www.vidal.ru/drugs/circadin\\_\\_25187](http://www.vidal.ru/drugs/circadin__25187).
22. *Grossman E., Laudon M., Zisapel N.* Effect of melatonin on nocturnal blood pressure: meta-analysis of randomized controlled trials // *Vasc. Health Risk Manag.* 2011. № 7. P. 577–584.

## Effects of Prolonged Release Melatonin on Insomnia and 24-hour Blood Pressure Profile

O.D. Ostroumova<sup>1</sup>, A.A. Novinsky<sup>2</sup>

<sup>1</sup> *Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University*

<sup>2</sup> *City Clinical Hospital No. 67 of the Moscow City Health Department*

Contact person: Olga Dmitriyevna Ostroumova, ostroumova.olga@mail.ru

*The article analyses the relation between blood pressure and quality of night sleep in elderly hypertensive patients. The authors examined subjective and objective characteristics of night sleep, influence of insomnia on day and night blood pressure and on the efficacy of hypotensive therapy in 102 patients with mild and moderate arterial hypertension (mean age 65.9 ± 5.3 years old). Prolonged release melatonin (Circadin) was used for the correction of insomnia. Administration of Circadin was associated with decrease of mean night systolic and diastolic blood pressure.*

**Key words:** arterial hypertension, night blood pressure, insomnia, melatonin

4–5 декабря 2014 г.  
Следите за новостями на сайте [OSSN.RU](http://OSSN.RU)



# СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



СЕРДЕЧНАЯ'2014  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬ



# Дисбиоз пищеварительного тракта как фактор риска в сердечно-сосудистом континууме: патофизиология и лечение

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

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

*В статье приведены данные научной медицинской литературы о связи состояния микробиоты полости рта и желудочно-кишечного тракта с атерогенной дислипидемией и ее роли в развитии сердечно-сосудистых осложнений. Представлены результаты эпидемиологических исследований об уровне ассоциированности воспалительных заболеваний полости рта с атерогенными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Рассмотрены механизмы влияния микрофлоры пародонта на формирование нестабильных атероматозных бляшек в сосудистом русле с возможными клиническими проявлениями. Приведены собственные данные анализа 1000 амбулаторных карт пациентов с пародонтитом различной степени выраженности; показана взаимосвязь тяжести пародонтита с нарушениями углеводного и липидного обмена, активностью системного воспаления и окислительного стресса.*

**Ключевые слова:** атерогенез, пародонтит, дисбиоз, метаболический синдром

Современные достижения в области экспериментальной и клинической медицины на клеточном и молекулярном уровне позволили переосмыслить патофизиологию различных заболеваний внутренних органов и связь между ними (полиморбидность).

Сформулированное в 1991 г. V. Dzau и E. Braunwald понятие единого сердечно-сосудистого континуума

прочно закрепилось в научно-медицинской практике. Применительно к практической медицине континуум (от англ. *continuous* – постоянный, непрерывный) подразумевает непрерывную последовательность этапов развития заболевания – от факторов риска (ФР) до летального исхода (рис. 1). В современных рекомендациях по диагностике и лечению различных сердечно-сосудистых за-

болеваний (ССЗ) особое место занимают выявление и коррекция факторов риска развития заболеваний сердечно-сосудистой системы (ССС). Эти ФР во многом универсальны, то есть характерны для большинства ССЗ. В настоящее время ФР подразделяют:

- ✓ на немодифицируемые: возраст, пол, расовая принадлежность, отягощенный семейный анамнез;
- ✓ модифицируемые: частота сердечных сокращений, ожирение, состояние микробиоты пищеварительного тракта, уровень холестерина, нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) или сахарный диабет (СД) 2 типа, высокий уровень артериального давления (АД), курение, дефицит магния;
- ✓ «мягкие»: агрегационное состояние плазмы крови, низкий уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) и альфа-липопротеина, высокий уровень С-реактивного белка (маркер системного воспаления), воспалительных цитокинов – тканевого активатора плазминогена 1, фактора некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерлейкинов (ИЛ) 1–10 и др.

Одновременное воздействие нескольких ФР у одного пациента способствует существенному уве-



личению риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) – с 5,5% при одном ФР до 21,8% с восьмью и более ФР.

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения, метаболический синдром как клиническая модель полиморбидности является неинфекционной пандемией XXI века. В контексте сердечно-сосудистого континуума метаболический синдром – это комплекс метаболических нарушений, ССЗ, патогенетически взаимосвязанных через инсулинорезистентность, на фоне абдоминального ожирения. Метаболические нарушения при метаболическом синдроме достаточно специфичны и включают НТГ или СД 2 типа, атерогенную дислипидемию с преимущественным повышением уровня триглицеридов (ТГ), являющихся факторами риска развития артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), хронической сердечной недостаточности (ХСН). Метаболический синдром в 70–90% случаев сочетается с нарушениями состава аутохтонной (резидентной) микробной флоры пищеварительного тракта – дисбиозом (рис. 2).

Пищеварительный тракт – открытая экосистема человека, входными воротами которой служит полость рта. В течение последних 25 лет исследователи-клиницисты по-новому рассматривают взаимосвязь воспалительных заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза и ССО – ИБС (острого коронарного синдрома (ОКС), инфаркта миокарда), инсульта головного мозга.

Еще Гиппократ констатировал: «Смерть человека начинается в его толстой кишке». В древних рукописях ассирийцев, иудеев, греков, римлян упоминается: «...крепкие зубы являются признаком хорошего здоровья». На рубеже XIX и XX веков в ряде научных публикаций отмечалось, что причина развития различных патологий организма – сепсис полости рта

[1–4]. Согласно теории очаговой инфекции 1912 г. патогенные микроорганизмы из инфицированных тканей полости рта через лимфо- и микровотоки распространяются по всему организму и становятся причиной развития различных заболеваний, включая артрит и нефрит [2, 3].

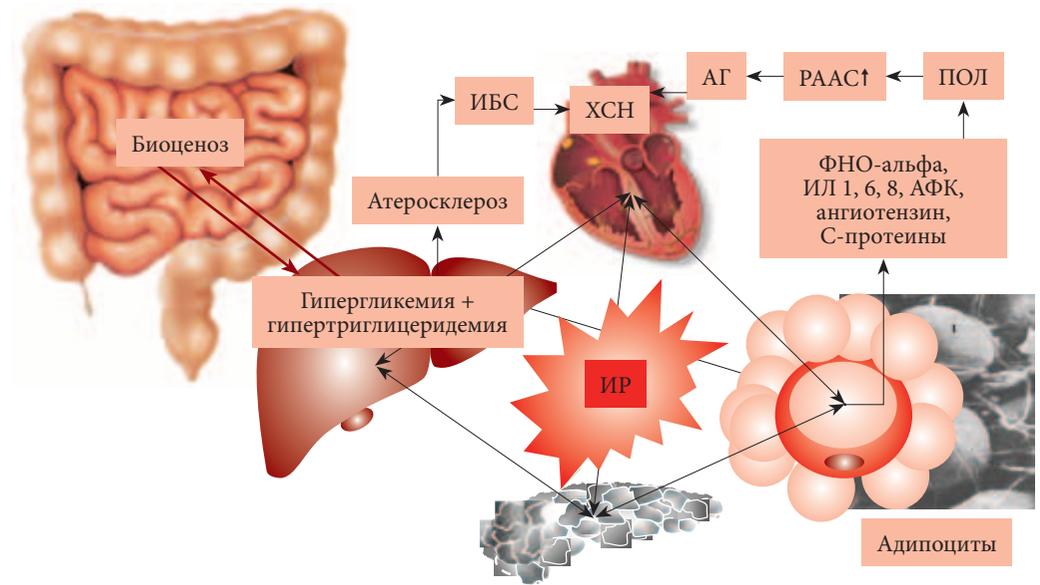
В основе заболеваний пародонта лежит воспаление пародонтальных тканей с образованием биопленки – зубного налета, имеющего сложный полимикробный состав. Образование микробных биопленок начинается с появления возбудителя в очаге инфекции. Возбудитель синтезирует полисахаридный матрикс, увеличивающий адгезию бактерий к поверхности. Одновременно биопленка служит «бронежилетом», защищающим бактерии, находящиеся внутри пленки, от местной (регионарной) иммунной системы и антибактериальных препаратов.

Генерализация воспалительного процесса сопровождается разрушением зубодесневое сочленения



ОИМ – острый инфаркт миокарда, ГЛЖ – гипертрофия левого желудочка, ЧСС – частота сердечных сокращений.

Рис. 1. Континуум сердечно-сосудистых заболеваний при метаболическом синдроме



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

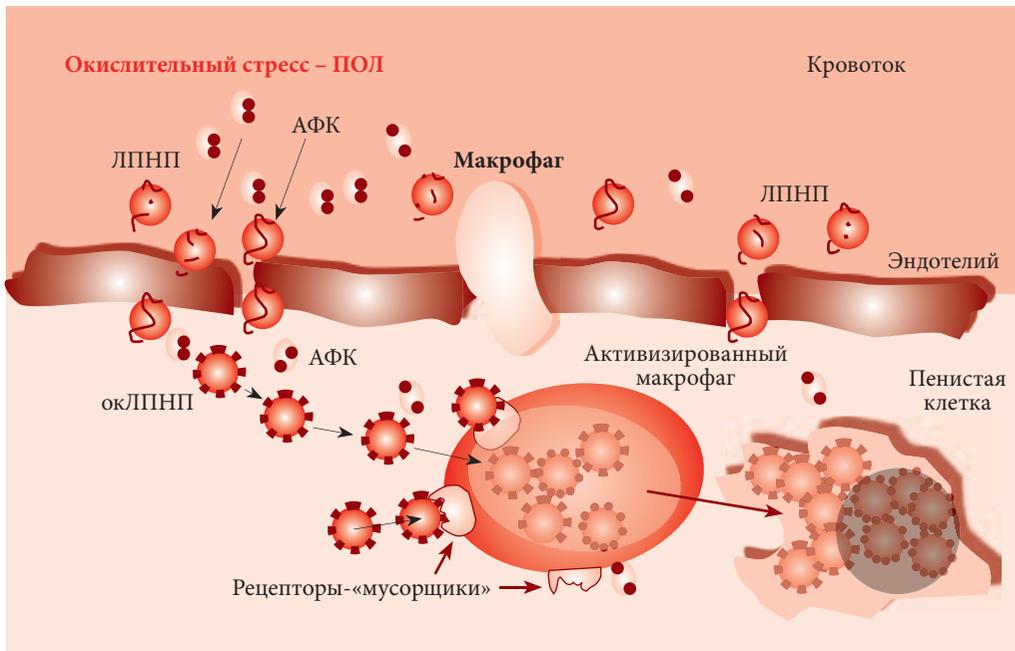
Рис. 2. Взаимосвязь микробиоценоза полости рта и кишечника с метаболическими изменениями при метаболическом синдроме



и образованием патологического пародонтального кармана (одного из определяющих признаков пародонтита). Данный патологический процесс в полости рта сопряжен со значительным экологическим сдвигом в количественном и качественном составе не только биопленки (внешний матрикс бактериальных колоний), но и всего пищеварительного тракта. Снижение регионарного иммунитета способствует активному размножению патогенных бактерий, биологическая масса (концентрация) которых может достигать  $10^{9-10}$  КОЕ/мл в отдельно взятом пародонтальном кармане. Поврежденная эндотелиальная выстилка пародонтальных карманов (существенная площадь при распространенном пародонтите) является входными воротами, через которые липополисахариды – продукты жизнедеятельности патогенных микробов и другие антигенные белковые структуры бактериального происхождения (гистамины) проникают в микро- и лимфоциркуляцию. Воздействуя на подлежащие ткани, продукты воспаления дополнительно

вызывают прогрессирование процесса с миграцией возбудителей в микрососудистое русло пародонта и системный кровоток, что может сопровождаться транзиторной бактериемией. Провоспалительные цитокины, секретируемые в пародонтальных карманах, попадая в сосудистое русло, провоцируют развитие системной эндотелиальной дисфункции, являющейся одним из начальных факторов формирования атеросклероза сосудистого русла. В исследованиях показано, что атеросклеротическое поражение сосудистого русла при распространенном пародонтите реализуется (с большей степенью вероятности) через циркулирующее влияние провоспалительных цитокинов. Химикины и продукты жизнедеятельности бактерий, воздействуя на поверхностные рецепторы эндотелия, активируют адгезию провоспалительных молекул и моноцитов на эндотелиальной выстилке сосудов. В результате моноциты периферической крови задерживаются на поверхности, мигрируют в субэндотелиально-адвен-

тициальное пространство сосудов и превращаются в макрофаги. Последние в свою очередь захватывают окисленные (на фоне системного воспаления) липопротеины низкой плотности (ЛПНП), превращаются в пенистые клетки, являющиеся основой атеросклеротической бляшки (рис. 3). Процесс формирования атеросклеротической бляшки усугубляется из-за наличия антител, вырабатываемых организмом хозяина в ответ на появление специфических белков бактерий – белков теплового шока. Вырабатываемые антитела эволюционно устойчивы и имеют высокую степень сродства к белкам организма-хозяина. Подобный белковый провоспалительный комплекс – своеобразный агент, провоцирующий апоптоз и разрушение внутреннего эндотелиального слоя сосудов. В настоящее время убедительно показано, что у пациентов с пародонтитом определяются повышенные уровни провоспалительных цитокинов в крови (ФНО-альфа, ИЛ-1-10, С-реактивный белок и др.). Высокий уровень С-реактивного белка в сыворотке крови свидетельствует о развитии осложнений в ССС через активацию окислительного стресса. В частности, на фоне системного воспаления, спровоцированного пародонтитом различной степени тяжести, происходит ферментативное разрушение внеклеточного матрикса и фиброзной оболочки атеромы (нестабильная бляшка). Это сопровождается разрывом капсулы атеросклеротической бляшки, выбросом протромботических компонентов с формированием тромба с частичной или тотальной окклюзией просвета сосуда. В зависимости от региона сосудистого русла, в котором формируется этот патологический процесс, может развиваться либо инсульт, либо ОКС и инфаркт миокарда (рис. 4). Роль патогенной микрофлоры полости рта в развитии системного атеросклероза была подтверждена результатами иммунобиохимического гистологического исследования образцов атеросклеротических бляшек, по-



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

Рис. 3. Схема формирования атеромы

лученных при эндартерэктомии: в составе бляшек были идентифицированы ДНК бактерий и жизнеспособные бактерии полости рта. В эксперименте у животных инфицирование специфическими возбудителями пародонтита – *Porphyromonas gingivalis* ускоряло развитие атеросклероза сосудов. Накопленные данные клинических наблюдений подтолкнули Американскую ассоциацию кардиологов (American Heart Association – АНА) в апреле 2012 г. к выработке официальной позиции, представленной в публикации «Заболевание пародонта и атеросклероз сосудов: подтверждена ли независимая взаимосвязь доказательствами?» (Periodontal Disease and Atherosclerotic Vascular Disease: Does the Evidence Support an Independent Association?) [6]. На основании обзора всего объема доступных данных эксперты АНА сделали вывод: пародонтит – независимый фактор риска развития атеросклероза сосудов – причины сердечно-сосудистых заболеваний [5]. В 2013 г. на объединенном симпозиуме Европейской федерации пародонтологов и Американской академии пародонтологов было сформулировано аналогичное заключение о наличии статистически значимого более высокого риска возникновения ССЗ у пациентов с пародонтитом [6].

Как уже отмечалось, в течение последних десятилетий исследователи-клиницисты по-новому рассматривают взаимосвязь воспалительных заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (пародонтит, дисбиоз кишечника) в качестве факторов риска формирования атеросклероза в сердечно-сосудистом континууме. Клинические исследования продемонстрировали прямую взаимосвязь состояния микробиоценоза полости рта (пародонтит) и кишечника (дисбиоз) с нарушениями углеводного (предиабет – НТГ или СД 2 типа) и липидного (атерогенез) состава крови, функционального состояния печени (жировой гепатоз) на фоне абдоминального ожирения или избыточного веса.

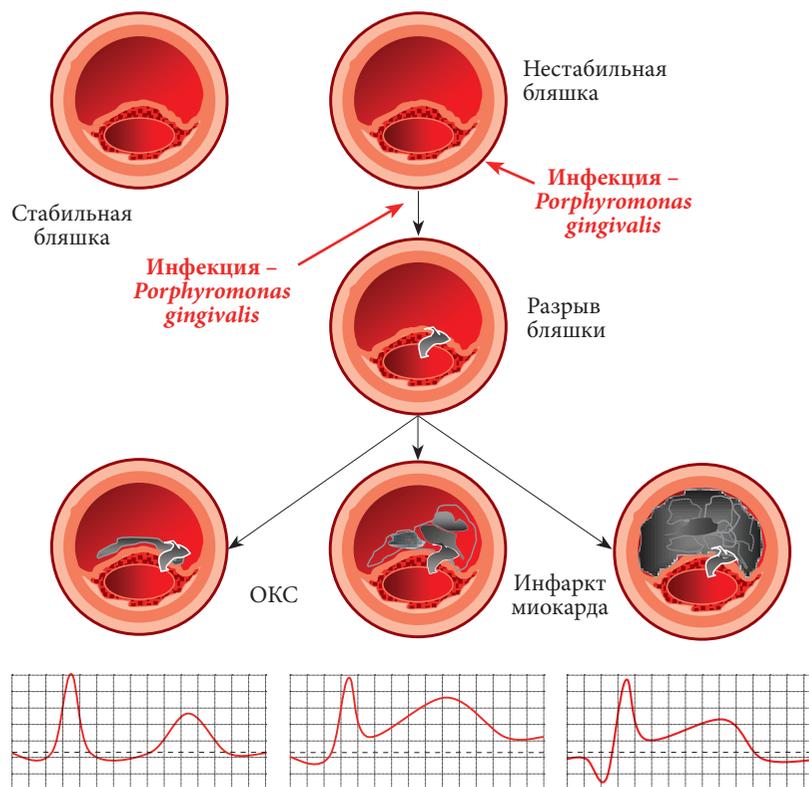


Рис. 4. Формирование нестабильной бляшки и острого коронарного синдрома (ОКС)

Нормальная микрофлора пищеварительного тракта (полость рта и кишечник) имеет чрезвычайно важное общебиологическое значение: помимо осуществления трофики она ответственна за формирование до 80% общего и регионального иммунного статуса.

Различные патогенные бактерии (дисбиоз) в полости рта и кишечнике, провоцируя развитие системного воспаления с активацией свободнорадикальных перекисных реакций (ПОЛ – перекисное окисление липидов), способствуют формированию инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии.

В настоящее время подтверждена патогенетическая взаимосвязь состояния биоценоза пищеварительного тракта не только с заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), но и с атеросклерозом, НТГ, СД 2 типа, АГ, ИБС (компоненты метаболического синдрома), бронхиальной астмой, экземой, пиелонефритом и мочекаменной болезнью, гепатитом

и желчнокаменной болезнью – частыми компонентами полиморбидности [1, 7–13].

По данным эпидемиологических исследований, распространенность воспалительных заболеваний полости рта, в частности пародонта, у взрослого населения РФ составляет 81–100% [2, 14, 15]. Патология пародонта редко бывает изолированной и не связанной с другими сопутствующими заболеваниями. В настоящее время в среднем у каждого пациента в возрасте моложе 20 лет с хроническим пародонтитом имеется 2,8 сопутствующих заболеваний, в возрасте 21–40 лет – 2,9, в возрасте 41–60 лет – 4,5 [2, 14, 15].

Как показывает современный клинический опыт, наличие нескольких хронических заболеваний различных отделов пищеварительного тракта (гингивит, пародонтит, дисбиоз ЖКТ) способствует их прогрессированию, хронизации и формированию резистентности к лечению. Накоплено достаточно сведений об этиологических



факторах риска и патогенезе воспалительных заболеваний пищеварительного тракта, основными из которых являются нарушения микробного статуса (микробиоза) начиная с полости рта и заканчивая нижними отделами ЖКТ, что сопровождается интенсификацией системного и регионарного воспаления и окислительного стресса, истощением антиоксидантной системы, нарушением общего и местного иммунитета.

В ранних публикациях отмечалось наличие микроорганизмов в полости рта при хронических воспалительных заболеваниях, несвойственных этому биотопу. И напротив, рядом авторов показано, что дисбиоз полости рта, верхних дыхательных путей и пищевода – следствие дисбиоза кишечника через различные механизмы реверсивной транслокации патогенной флоры [2, 3, 10, 15, 16]. Между тем в представленных публикациях не определены четкие механизмы взаимосвязи биоценозов различных отделов ЖКТ. Сочетание различных факторов риска развития хронических воспалительных заболеваний и изменения микрофлоры полости рта могут являться запускающими и прогностически неблагоприятными факторами в отношении качества жизни пациента. Неблагоприятные взаимные влияния биоценозов различных отделов ЖКТ редко учитываются в клинической практике, что может быть причиной низкой эффективности профилактических и лечебных мероприятий в отношении рецидивов и прогрессирования заболеваний.

### **Материал и методы исследования**

Для изучения факторов риска в сердечно-сосудистом континууме, оценки влияния микрофлоры пищеварительного тракта на липидно-углеводный обмен и клинический статус нами был проведен ретроспективный анализ 1000 амбулаторных карт пациентов с пародонтитом различной степени тяжести, с распределением по группам в зави-

симости от индекса массы тела (ИМТ). ИМТ > 25 кг/м<sup>2</sup> как фактор риска был выявлен в 57,2% случаев. В группе пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м<sup>2</sup> (16%) генерализованное воспаление пародонта в 74,4% случаев имело тяжелую степень, в 23,6% носило агрессивный характер. В то же время в группе пациентов с ИМТ ≤ 25 кг/м<sup>2</sup> генерализованное воспаление пародонта тяжелой степени отмечалось только в 54,9%. Это свидетельствовало о том, что избыточная масса тела – фактор риска дисбиоза пищеварительного тракта.

### **Исследование в динамике**

Для объективизации роли пародонтита и состояния микрофлоры кишечника как факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний нами было отобрано 20 пациентов с ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup> в контрольную группу и 73 пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> – в основную. Всем пациентам в динамике (до и после 12-недельного лечения) помимо исследования гликемического и липидного спектров крови, окислительного статуса проводили оценку биоптатов полости рта и кишечника (кал) с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени.

Пациентов – участников исследования обучали правилам гигиены полости рта, стандартной профессиональной гигиены с устранением местных факторов, способствующих скоплению и активации микробного статуса. Для объективной оценки клинического состояния пародонта определяли гигиенические индексы (Грина – Вермилльона (Green – Vermillion) (1964), Силнеса – Лоэ (Silness – Loe) (1962)) и индексы кровоточивости (Мюллемана (Muhlemann) в модификации Коуэлла (Cowell) (1975)). Кроме того, регистрировали степень подвижности зубов по шкале Миллера (Miller) в модификации Флезара (Flezar) и глубину пародонтальных карманов. Микробный статус полости рта оценивали с помощью ПЦР в режиме реального времени [17].

К стандартной программе лечения ССЗ (бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), фенофибраты) и пародонтита у пациентов с ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup> для компенсации дисбиоза и купирования окислительного стресса (системное воспаление) были добавлены эубиотик Про-Симбиофлор (10 капель три раза в день), пробиотик Симбиоллакт Комп. (один пакетик в сутки) и комплексный катализатор Убихинон композитум (2 мл внутримышечно два раза в неделю). Результаты исследования до и после лечения представлены в табл. 1. Данные в отношении четырех пациентов из основной группы были исключены в связи с несоблюдением режима лечения.

До лечения имелись статистически достоверные специфические межгрупповые различия в параметрах углеводно-липидного обмена и биоценозе (видовая и бактериальная масса) полости рта и нижних отделов кишечника. Выраженность изменений со стороны углеводно-липидного обмена, статуса системного воспаления (С-реактивный пептид), активности окислительного стресса и биоценоза полости рта и кишечника находится в прямой зависимости от ИМТ.

В основной группе относительно низкий уровень тощачковой гликемии  $5,2 \pm 0,1$  ммоль/л на фоне инсулинорезистентности (в этой группе коэффициент инсулинорезистентности НОМА-IR превышал аналогичный показатель в контрольной группе в 5,8 раза,  $p < 0,001$ ) поддерживался за счет компенсаторной гиперинсулинемии: уровень тощачкового иммуореактивного инсулина (ИРИ) в основной группе превышал таковой в контрольной группе в 5,2 раза,  $p < 0,001$ .

Интегральный показатель атерогенности плазмы крови (ИА) в группе пациентов с признаками метаболического синдрома ( $3,55 \pm 0,3$ ) превышал аналогичный показатель в контрольной группе ( $2,1 \pm 0,15$ ) в 1,7 раза ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о более выраженных нарушениях холестеринового обмена.



Таблица 1. Состояние углеводно-липидного обмена, провоспалительного, окислительного и бактериального статусов до и после 12-недельной терапии

Показатели	Основная группа		Контрольная группа (n = 20)
	до лечения (n = 73)	после лечения (n = 69)	
Мужчины, абс. (%)	31 (42,5)	29	8 (40)
Женщины, абс. (%)	42 (57,5)	40	12 (60)
Средний возраст, лет	43,3 ± 4,7	43,2 ± 4,5	44,5 ± 3,5
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	32,7 ± 0,8*	29,9 ± 0,5*	20,1 ± 0,5
САД, мм рт. ст.	155,3 ± 7,2**	137,7 ± 5,8**	135,5 ± 5,2
ДАД, мм рт. ст.	92,1 ± 4,3*	80,7 ± 3,8**	84,2 ± 3,5
Тощаковая гликемия, моль/л	5,2 ± 0,1***	4,85 ± 0,08***	4,7 ± 0,2
Тощаковый ИРИ, мкМЕ/мл	13,1 ± 1,1*	11,4 ± 1,1***	2,5 ± 0,4
НОМА-IR	3,0 ± 0,2*	2,5 ± 0,1*	0,52 ± 0,12
НЬА <sub>1с</sub> , %	6,6 ± 0,3**	5,95 ± 0,2**	5,1 ± 0,2
ОХС, моль/л	6,64 ± 0,1***	5,42 ± 0,22***	4,55 ± 0,18
ТГ, моль/л	2,0 ± 0,2**	1,3 ± 0,21**	1,2 ± 0,2
ХС ЛПНП, моль/л	3,9 ± 0,15**	3,3 ± 0,15***	2,7 ± 0,15
ХС ЛПВП, моль/л	1,1 ± 0,1***	1,2 ± 0,09	1,3 ± 0,11
ИА	3,55 ± 0,3**	2,67 ± 0,12**	2,1 ± 0,15
С-пептид, нг/мл	3,7 ± 0,3**	2,8 ± 0,1***	1,8 ± 0,2
МДА, мкмоль/л	6,41 ± 0,74**	3,7 ± 0,4*	4,71 ± 0,31
Полость рта, бактериальная масса, КОЕ/мл	108,4**	105,4***	104,5
Толстый отдел кишечника, бактериальная масса, КОЕ/мл	1017,4**	1015,1***	1014,9

\* p < 0,001.

\*\* p < 0,01.

\*\*\* p < 0,05.

Примечание. САД – систолическое артериальное давление, ДАД – диастолическое артериальное давление, ОХС – общий холестерин, ТГ – триглицериды, ИА – индекс атерогенности, МДА – малоновый диальдегид.

Бактериальная масса флоры пищеварительного тракта пациентов основной группы (ИМТ ≥ 25 кг/м<sup>2</sup>) суммарно составила в полости рта 10<sup>8,4</sup> КОЕ/мл, в прямой кишке 10<sup>17,4</sup> КОЕ/мл и статистически значимо (p < 0,01) превосходила массу флоры в контрольной группе (ИМТ < 25 кг/м<sup>2</sup>): в полости рта – 10<sup>4,5</sup> КОЕ/мл, в прямой кишке – 10<sup>14,9</sup> КОЕ/мл. Среди изучаемых микроорганизмов лидером роста по мере развития тяжести пародонтита являлись *Porphyromonas gingivalis*, количественное содержание которых при хроническом генерализованном пародонтите (ХГП) достигало 4 × 10<sup>6</sup> КОЕ/мл. Состояние и качественный состав микрофлоры полости рта в исследуемой группе находились в прямой зависимости от выраженности (агрессивная

форма) воспалительных изменений пародонта с появлением уреазопродуцирующих бактерий (*Klebsiella*) и грибов (*Candida* spp.) – до 2 × 10<sup>2</sup> КОЕ/мл. Более выраженные провоспалительные и окислительные процессы в основной группе сопровождалась в 100% случаев ХГП различной степени тяжести. В контрольной группе аналогичная патология регистрировалась в 73,3% случаев – по количественному составу с более легкой степенью тяжести (табл. 2).

### Результаты

После проведенного лечения отмечалась положительная динамика в количественных показателях бактериальной массы пищеварительного тракта: в полости рта бактериальная биомасса статис-

тически достоверно снизилась с 10<sup>8,4</sup> до 10<sup>5,4</sup> КОЕ/мл (p < 0,01), в нижних отделах кишечника – с 10<sup>17,4</sup> до 10<sup>15,1</sup> КОЕ/мл (p < 0,001). После добавления к терапии микробиологических препаратов и Убихинона композитум (12 недель – контрольная точка) у пациентов основной группы на фоне статистически достоверного снижения ИМТ с 32,7 ± 0,8 до 29,9 ± 0,6 кг/м<sup>2</sup> наблюдались статистически значимые изменения показателей системного воспаления и окислительного стресса: концентрация С-белка снизилась с 3,7 ± 0,3 до 2,8 ± 0,1 нг/мл, а уровень малонового диальдегида (МДА) – с 6,41 ± 0,74 до 3,7 ± 0,4 мкмоль/л (p < 0,01).

Статистически достоверная положительная динамика со стороны системного воспаления (снижение



концентрации С-белка на 18,7%), активности окисления (уменьшение уровня МДА на 42,3%) сопровождалась статистически достоверной положительной динамикой показателей углеводно-липидного обмена (НОМА-IR, HbA<sub>1c</sub>, ИА). В основной группе НОМА-IR (показатель ИР) снизился с  $3,0 \pm 0,2$  до  $2,5 \pm 0,1$ , одновременно уменьшилась концентрация тощакового ИРИ с  $13,1 \pm 1,1$  до  $11,4 \pm 0,9$  мкМЕ/мл ( $p < 0,01$ ), что свидетельствовало о восстановлении чувствительности инсулиновых рецепторов. Стабилизация гликемического профиля у пациентов с метаболическим синдромом на фоне проведенного лечения документируется статистически достоверным снижением HbA<sub>1c</sub> на 9,8% ( $p < 0,05$ ).

Добавление к гиполипидемической терапии фенофибрата в дозе 145 мг (Трайкор), микробиологических средств и Убихинона композитум способствовало более выраженным антиатерогенным сдвигам липидного спектра крови: уровни общего холестерина, ТГ, ЛПНП снизились на 18,4, 35 и 13,2% соответственно. Одновременно возросла концентрация ЛПВП на 9,1% (разница статистически достоверна,  $p < 0,05-0,01$ ). Подобная положительная динамика со стороны липидного спектра крови способствовала уменьшению ИА на 24,8% ( $p < 0,05$ ).

В целом в группе больных с метаболическим синдромом снижение ИМТ на 8,6%, НОМА-IR (показатель ИР) на 18%, компенсаторной гиперинсулинемии (тощаковый ИРИ) на 13% суммарно через уменьшение активности симпатической нервной системы способствовало восстановлению АД до целевого

уровня: до лечения САД/ДАД –  $155,3 \pm 7,2/92,1 \pm 4,3$  ммрт. ст., после лечения –  $137 \pm 6,8/80,7 \pm 3,2$  ммрт. ст. (разница статистически достоверна,  $p < 0,001$ ).

По окончании терапии при контрольном исследовании микрофлоры полости рта у пациентов с метаболическим синдромом отмечалось практически в 1,5 раза статистически достоверное уменьшение диапазона микробной массы: с  $10^5-10^8$  до  $10^3-10^5$  КОЕ/мл. Это клинически подтверждалось уменьшением тяжести пародонтита в целом по группе (табл. 2).

Состояние микробиоценоза на различных уровнях пищеварительного тракта (полость рта, кишечник) оказывает реверсивное взаимное влияние. Высокая степень положительной корреляции между патогенной и условно патогенной микрофлорой полости рта и кишечника свидетельствует о том, что эти представители микрофлоры способны перемещаться из верхних резервуаров (полость рта) и наоборот (рефлюксогенно) – из кишечника в пищевод и далее в полость рта. Подобные транслокации микроорганизмов оказывают взаимное влияние на локальный биоценоз, системное и региональное воспаление, местный и общий иммунитет [2, 3, 7, 10, 16].

Таким образом, у пациентов с абдоминальным типом ожирения и избыточным весом (ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>) в подавляющем большинстве (от 80 до 90%) случаев имеют место нарушения микробиоценоза кишечника (дисбиоз), которые сопровождаются развитием системного воспаления, активацией свободнорадикальных процессов (окислительный стресс), снижением регионально-

го и общего иммунитета. Дисбиоз кишечника, активация провоспалительных цитокинов, ПОЛ, будущими факторами риска на начальном этапе сердечно-сосудистого континуума, способствуют формированию инсулинорезистентности и нарушению углеводного и липидного обмена с развитием НТГ или СД 2 типа, атерогенной дислипидемии.

Контаминация патогенной или условно патогенной микрофлорой кишечника облигатно ведет к изменению аутохтонной микрофлоры ротовой полости с поражением пародонта различной степени тяжести, что реверсивно способствует прогрессированию патологии пищеварительного тракта: хронического генерализованного пародонтита, эзофагита, гастродуоденита, энтероколита, стеатоза, стеатогепатита, неалкогольной жировой болезни печени.

В отличие от людей со здоровым пародонтом у пациентов с пародонтитом определяется более высокий уровень медиаторов системного воспаления в сыворотке крови, включая С-реактивный белок.

## Заключение

Закономерности, выявленные в ходе нашего исследования, позволяют сформулировать концепцию рекуррентно-реверсивного соотношения биоценозов различных отделов пищеварительного тракта, определить их влияние на липидно-углеводный обмен у пациентов с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> как одного из основных звеньев сердечно-сосудистого континуума в патогенезе атеросклероза, НТГ и сердечно-сосудистых осложнений. Патогенетически обосновано

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

	Основная группа (n = 73)		Контрольная группа (n = 20)	
	до лечения (n = 73)	после лечения (n = 69)	до лечения (n = 20)	после лечения (n = 20)
ХГП, абс. (%)	73 (100)	69 (100)	14 (70)	9 (60)
Легкая степень, абс. (%)	7 (9,6)	43 (62,3)	7 (50)	7 (46,7)
Средняя степень, абс. (%)	29 (39,7)	26 (37,7)	6 (26,7)	2 (13,3)
Тяжелая степень, абс. (%)	37 (50,7)	–	1 (6,6)	–

# Современные пробиотики из Германии

## Эффективная помощь микрофлоре кишечника

Нормализация состояния и состава микрофлоры пищеварительного тракта является неотъемлемой частью терапии многих патологий, от иммунных дисфункций до сердечно-сосудистых заболеваний. Сочетанное применение немецких пробиотиков Симбиолакт Комп. и Про-Симбиофлор позволяет оказать выраженное воздействие на все отделы пищеварительного тракта, тем самым купируя патологические процессы различной локализации.

Пробиотик Симбиолакт Комп. является самым назначаемым пробиотиком в Германии и используется в качестве дополнительного источника 6 штаммов лакто- и бифидобактерий в концентрации  $4-8 \times 10^8$  КОЕ/г. Устойчивые к прохождению через желудок штаммы и их способность продуцировать витамины, жирные кислоты и перекись водорода делают его важным этапом в коррекции дисбиозов.

Действие лекарственного препарата Про-Симбиофлор обусловлено иммунологической активностью бактериального липополисахарида (аутолизат штамма E. coli), воздействующего на выработку специфических и неспецифических, в том числе местных, факторов защиты. Препарат также способствует нормализации микробиоценоза.



Реклама



ванное включение в комплексную программу лечения на ранних этапах развития метаболического синдрома микробиологических препаратов (корректоры микрофлоры ЖКТ) и препарата с комплексным действием (Убихинон

комполитум) позволяет восстановить микрофлору пищеварительного тракта. В свою очередь нормализация микрофлоры пищеварительного тракта способствует восстановлению общего и регионального иммунного статуса,

улучшению репаративных процессов в пародонте, купированию окислительных процессов, восстановлению чувствительности инсулиновых рецепторов, нормализации липидно-углеводного спектра крови. ☺

## 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. Intern. Med. 1912. № 9. P. 484–498.
4. O'Reilly P.G., Claffey N.M. A history of oral sepsis as a cause of disease // Periodontol. 2000. № 23. P. 13–18.
5. 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. S24–29.
6. 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.
7. Голофеевский В.Н. Важнейшие вопросы патоморфогенеза и лечения неалкогольной жировой болезни печени у больных сахарным диабетом // Врач. 2013. № 7. С. 8–11.
8. 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.
9. Конев Ю.В., Лазебник Л.Б., Яковлев М.Ю. Атеросклероз и эндотоксин // Клиническая геронтология. 2004. № 7. С. 36–42.
10. Ткаченко Е.И., Суворова А.Н. Дисбиоз кишечника. Руководство по диагностике и лечению. СПб.: СпецЛит, 2006. С. 3–56.
11. Шилов А.М., Зорина О.А., Петрухина Н.Б. Дисбиоз кишечника, пародонтит и метаболически ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания // Фармацевтика. 2013. № 14. С. 85–91.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Суворов К.В. Пародонтит и биоценоз пищеварительного тракта: этиопатогенетические взаимосвязи и клиническое значение: автореф. ... дис. канд. мед. наук. Тверь, 2013.
16. 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. S85–105.
17. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. Пневмония. М.: МИА, 2006. С. 80–84.

## Gastrointestinal Dysbiosis – Risk Factor for Cardiovascular Diseases: Pathophysiology and Treatment

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

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

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

*The article analyzes medical literature data on the influence of oral and gastrointestinal microbiota on the risk of atherogenic dyslipidemia and cardiovascular events. The authors present the results of epidemiologic studies evaluating the link between inflammatory disorders of oral cavity and atherogenic cardiovascular diseases. The mechanisms of influence of parodontal microflora on the formation of vulnerable atheromatous plaques and on the risk of associated clinical symptoms are discussed. The authors analysed 1000 medical cards of patients with parodontitis; parodontitis severity was correlated with the disorders of carbohydrate and lipid metabolism and activity of systemic inflammation and oxidative stress.*

**Key words:** atherogenesis, parodontitis, dysbiosis, metabolic syndrome

Научно-практическая конференция

# Гипертония и коморбидность



**13 октября 2014 г.**

**Председатель конференции**

Мартынов Анатолий Иванович - академик РАН,  
профессор кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ГБОУ ВПО "МГМСУ  
им. А.И. Евдокимова" МЗ РФ,  
президент Российского научного медицинского общества терапевтов

**Место проведения**

Здание правительства Москвы, конференц-зал. Адрес: ул. Новый Арбат, 36/9 (ст. метро  
«Краснопресненская», «Смольнская», «Баррикадная»)

**Начало работы конференции в 9.00**

**Регистрация и более подробная информация** на сайте [www.eecmedical.ru](http://www.eecmedical.ru),  
по эл. почте [info@eecmedical.ru](mailto:info@eecmedical.ru), или по телефонам +7 (495) 592-06-59, +7 (916) 567-35-29

**Участие в конференции бесплатное,**  
по предварительной регистрации

Технический организатор  
**EEC Medical**  
Educational Event Coordinator



# Новые пероральные антикоагулянты для пациентов с фибрилляцией предсердий

Е.В. Сердечная, Б.А. Татарский

Адрес для переписки: Елена Валерьевна Сердечная, ekserdechny@yandex.ru

*Новые пероральные антикоагулянты, в частности ривароксабан, более удобны в применении и имеют существенные преимущества в улучшении клинических исходов, в том числе уменьшении острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), внутричерепных кровоизлияний, снижении летальности. Вероятно, новые пероральные антикоагулянты можно использовать в качестве препаратов первой линии для профилактики ОНМК при неклапанной фибрилляции предсердий.*

**Ключевые слова:** фибрилляция предсердий, пероральные антикоагулянты, острые нарушения мозгового кровообращения, ривароксабан

## Актуальность проблемы

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) являются важнейшей медико-социальной проблемой. По данным Американской ассоциации сердца (American Heart Association), инсульт встречается у 2,7% мужчин и 2,5% женщин старше 18 лет, с возрастом его частота увеличивается [1]. Одним из наиболее распространенных патогенетических подтипов ишемических нарушений мозгового кровообращения считается кардиоэмболический инсульт. Наиболее частая причина его развития – фибрилляция предсердий (ФП) [2]. Распространенность ФП увеличивается с возрастом, а также на фоне органической патологии сердца [3, 4]. ФП регистрируется у 0,4–2% взрослого населения [5, 6]. В отсутствие профилактического антикоагулянтного лечения

среднегодовой риск ОНМК у пациентов с ФП составляет 5% [7]. Как показали результаты исследования AFFIRM [8], антиаритмические препараты не влияют на продолжительность жизни, а антикоагулянты заметно снижают риск смерти. Таким образом, у пациентов с ФП антитромботическую терапию следует расценивать как основную.

Согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению ФП [9] для оценки риска тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП используется шкала CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc. Наличие таких факторов риска, как хроническая сердечная недостаточность (Congestive heart failure), артериальная гипертензия (Hypertension) (АГ), возраст 65–74 года (Age), сахарный диабет (Diabetes mellitus), поражение сосудов (Vascular di-

sease) (перенесенный инфаркт миокарда, перемежающаяся хромота, атеросклероз аорты), женский пол (Sex category), оценивается в 1 балл за каждый из факторов; возраст 75 лет и старше (Age) и наличие инсульта/транзиторной ишемической атаки (ТИА) в анамнезе (Stroke) – в 2 балла за каждый. При сумме баллов  $\geq 1$  назначаются пероральные антикоагулянты (ПАК), аспирин применять не рекомендуется.

Профилактика тромбоэмболических осложнений ассоциирована со значительным увеличением риска кровотечений. Именно поэтому такой риск необходимо оценивать перед назначением антикоагулянтной терапии. В соответствии с российскими рекомендациями 2012 г. [9] по ведению пациентов с ФП риск кровотечений оценивают по шкале HAS-BLED, которая характеризуется более высокой точностью и простотой в использовании. В шкалу HAS-BLED включены такие факторы риска, как АГ (Hypertension), нарушение функции печени и почек (Abnormal renal/liver function), перенесенный инсульт (Stroke), кровотечения в анамнезе или предрасположенность к ним (Bleeding history or predisposition), лабильное международное нормализованное отношение (МНО) (Labile international normalized ratio), возраст  $\geq 65$  лет (Elderly), сопутствующее применение лекарств или алкоголя (Drugs/



alcohol concomitantly). Каждый фактор оценивается в 1 балл. Сумма  $\geq 3$  баллов по этой шкале свидетельствует о высоком риске кровотечений, что требует особой осторожности при назначении любого антитромботического препарата. Шкалу HAS-BLED следует использовать для идентификации модифицируемых факторов риска, которые можно корректировать.

На протяжении нескольких десятилетий антагонисты витамина К (АВК) считались стандартом в профилактике ОНМК. Их эффективность в профилактике кардиоэмболического инсульта у пациентов с ФП подтверждена клинически [10]. Несмотря на то что использование варфарина связано с улучшением выживаемости среди пациентов с ФП, фактическая частота назначения АВК явно недостаточна. Так, анализ применения варфарина в реальной клинической практике показал [11], что 58% пациентов высокого риска не получают терапию ПАК. Их реже используют пациенты с одним фактором риска (возраст  $\geq 75$  лет). ПАК достаточно редко назначают при пароксизмальной ФП. Уровни МНО в клинических исследованиях и реальной практике различны. Среди пациентов, перенесших ишемический инсульт, 10% не получают терапию ПАК. Отметим, что простое следование современным руководствам по антикоагулянтной терапии позволило бы предотвратить 20 (22%) инсультов из 89. Терапия АВК имеет ряд ограничений: непредсказуемый ответ, узкое терапевтическое окно (диапазон МНО 2,0–3,0), медленное развитие/окончание эффекта, постоянный контроль антикоагулянтного эффекта, необходимость частой коррекции дозы, взаимодействие с различными пищевыми продуктами и лекарственными препаратами, возможная резистентность к варфарину. Это затрудняет применение АВК в клинической практике.

В последние годы установлено, что достаточно часто (у европейцев более чем в четверти случа-

ев) генетические особенности влияют на метаболизм S-изомера варфарина в печени при участии цитохрома P450C9 и молекулы-мишень – витамин К-эпоксидредуктазу. Кроме того, АВК снижают образование печенью и других витамин К-зависимых белков, включая компоненты противосвертывающей системы: белки С и S. Поэтому в случае назначения парентеральных антикоагулянтов одновременно с АВК для быстрого достижения адекватной антикоагуляции у пациента может развиваться тромбоз микроциркуляторного русла и некроз кожи [12].

Все усилия врачебного сообщества были направлены на разработку новых ПАК (НПАК) с более предсказуемым антикоагулянтным эффектом, что позволило бы отказаться от рутинного терапевтического мониторинга свертывания крови.

Учитывая доказанную антикоагулянтную эффективность варфарина, можно утверждать, что альтернативные НПАК должны характеризоваться по крайней мере эквивалентным антитромботическим эффектом, низким риском кровотечений (особенно интракраниальных), минимальным количеством побочных эффектов, отсутствием взаимодействия с пищевыми продуктами и лекарственными средствами, широ-

ким терапевтическим окном при применении в стандартной дозе, стабильной антикоагуляцией без необходимости частого лабораторного мониторинга. Кроме того, НПАК должны приниматься перорально (однократно или дважды в день).

Уже появились два основных класса антикоагулянтов на основе звеньев свертывания крови – ингибиторы тромбина (ПА) и активированного фактора Ха. Пероральный прямой ингибитор тромбина дабигатран этексилат – представитель первого класса. Вторая группа включает ингибиторы фактора Ха – ривароксабан, апиксабан, эдоксабан. В ходе исследований RE-LY [13], ROCKET-AF [14], ARISTOTLE [15] и ENGAGE-AF [16] сравнивали эффективность и безопасность этих препаратов с таковой варфарина у пациентов с неклапанной ФП. В таблицах 1 и 2 приведены основные характеристики этих исследований, а также характеристики пациентов, принимавших в них участие.

### Эффективность

В исследованиях RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE и ENGAGE-AF была убедительно показана не меньшая эффективность НПАК по сравнению с варфарином в сочетании с рядом преимуществ в отношении безопасности

Таблица 1. Дизайн, критерии включения и критерии оценки в крупных клинических исследованиях новых пероральных антикоагулянтов

Характеристика	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE	ENGAGE-AF
Выборка	18 113	14 266	18 201	20 500
Препарат	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут или 150 мг 2 раза/сут	Ривароксабан 20 мг	Апиксабан 5 мг 2 раза/сут	Эдоксабан 30 мг или 60 мг
Дизайн	Дабигатран «не хуже» варфарина. Дизайн PROBE*	Ривароксабан «не хуже» варфарина. Двойное слепое исследование	Апиксабан «не хуже» варфарина. Двойное слепое исследование	Эдоксабан «не хуже» варфарина. Двойное слепое исследование
CHADS <sub>2</sub>	$\geq 1$	$\geq 2$	$\geq 1$	$\geq 2$
Первичная точка	Инсульт или СТЭ	Инсульт или СТЭ	Инсульт или СТЭ	Инсульт или СТЭ
Безопасность	Большие кровотечения	Большие кровотечения	Большие кровотечения	Большие кровотечения

\* Дизайн PROBE (Prospective Randomized Open, Blinded End-point) – проспективное рандомизированное открытое со слепым анализом исходов исследование.

Примечание. СТЭ – системная тромбоэмболия.



Таблица 2. Характеристика групп пациентов в крупных клинических исследованиях новых пероральных антикоагулянтов

Характеристика	RE-LY	ROCKET-AF	ARISTOTLE
Рандомизация	18,113	14,264	18,201
Возраст, лет	72	73	70
Мужчины, %	64	60	65
Пациенты, не получавшие варфарина, %	50	38	43
CHADS <sub>2</sub> ≥ 3, %	32	87	30
Перенесенный ишемический инсульт или системная тромбоэмболия, %	20	55	20
Перенесенный инфаркт миокарда, %	17	18	14
Хроническая сердечная недостаточность, %	32	63	36
Сахарный диабет, %	23	40	25
Артериальная гипертензия, %	79	91	88
ВТД, %	64	55	62

Примечание. ВТД – время в терапевтическом диапазоне.

(табл. 3). Дабигатран, апиксабан и ривароксабан не уступали варфарину по эффективности в предотвращении ОНМК и системных тромбоэмболий. Терапия эдоксабаном в низкой дозе (30 мг) сопровождалась увеличением частоты ишемического инсульта на 41% (по сравнению с варфарином) [16]. Преимущество перед варфарином в предотвращении первичной конечной точки (инсульт и системная эмболия) проде-

монстрировали дабигатран 150 мг, ривароксабан, эдоксабан 60 мг (при проведении анализа в период лечения (on treatment)) и апиксабан.

### Безопасность

Применение любого из четырех препаратов (дабигатран, ривароксабан, эдоксабан, апиксабан) снижает риск развития геморрагических ОНМК на 40–70%, а интракраниальных кровоизлияний на ~50%, что демонстрирует их

преимущество перед варфарином в отношении интракраниальных кровоизлияний [13–16]. Апиксабан, дабигатран 110 мг и эдоксабан 60 и 30 мг уменьшают частоту серьезных кровотечений.

Эти важные преимущества, подтвержденные в клинических исследованиях, служат обоснованием использования указанных НПАК в качестве препаратов первой линии. Роль низкой дозы эдоксабана (30 мг) в лечении пациентов с ФП пока не установлена.

### Влияние на показатель смертности

Как показал анализ, все НПАК примерно на 10% снижают риск смерти от сердечно-сосудистых или любых причин, хотя статистическая значимость такого снижения достигнута только для апиксабана и эдоксабана. И это неудивительно, учитывая поразительное сокращение частоты геморрагических ОНМК. Это преимущество было также отмечено при лечении дабигатраном и ривароксабаном в исследованиях RE-LY и ROCKET-AF.

### Режим дозирования НПАК

Дабигатран и апиксабан при пероральном приеме следует проглатывать целиком с водой как натошак,

Таблица 3. Эффективность новых антикоагулянтных препаратов в профилактике ишемического инсульта и системных эмболий

Клинический эффект vs варфарина	Дабигатран 150 мг 2 раза/сут	Дабигатран 110 мг 2 раза/сут	Ривароксабан	Апиксабан	Эдоксабан 60 мг	Эдоксабан 30 мг
Сопоставимая эффективность в профилактике инсульта	√	√	√			
ИГТ	√	√	√			
Преимущество по первичной конечной точке: инсульт, системная эмболия	√		√ (on treatment)	√	√ (on treatment)	
Снижение риска геморрагического инсульта	√	√	√	√	√	√
Снижение риска ишемического инсульта	√					
Возрастание риска ишемического инсульта						√
Снижение общей смертности	(√)			√	√	√
Снижение риска серьезных кровотечений		√		√	√	√
Увеличение риска желудочно-кишечных кровотечений	√		√		√	
Увеличение частоты инфаркта миокарда	(√)	(√)				



так и во время еды, а ривароксабан необходимо принимать во время еды. Рекомендованная доза дабигатрана 300 мг в сутки назначается в два приема. Пациентам в возрасте 80 лет и старше, а также пациентам, получающим терапию верапамилом, дабигатран назначают в суточной дозе 220 мг – по 110 мг два раза в день.

Дневная доза 300 мг или 220 мг дважды в день выбирается индивидуально с учетом риска развития тромбоемболии и кровотечений у следующих категорий пациентов:

- ✓ в возрасте от 75 до 80 лет;
- ✓ с умеренной формой хронической почечной недостаточности;
- ✓ с гастритом, эзофагитом и гастроэзофагеальным рефлюксом;
- ✓ с повышенным риском кровотечения.

Для ривароксабана рекомендованная доза – 20 мг один раз в день, для апиксабана – 5 мг два раза в день. Для пациентов с неклапанной ФП в возрасте 80 лет и старше, а также для пациентов с массой тела 60 кг и менее либо с уровнем креатинина сыворотки  $\geq 133$  мкмоль/л рекомендована доза апиксабана 2,5 мг два раза в день.

В случае низкой приверженности терапии пропущенную дозу дабигатрана можно принять не позднее чем за шесть часов до следующей плановой дозы. Если остается менее шести часов, пропущенная доза не принимается. Прием двойной дозы не допускается. В случае пропуска приема очередной дозы ривароксабана пациент должен принять препарат немедленно и продолжить на следующий день терапию в рекомендованной суточной дозе. Прием двойной дозы недопустим.

В случае пропуска приема дозы апиксабана его следует принять немедленно и затем продолжить прием два раза в день, как ранее.

При переходе с АВК на дабигатран прием АВК должен быть завершен. Дабигатран можно назначать при МНО  $< 2,0$ . При переходе с АВК на ривароксабан терапия АВК должна быть завершена, а прием ривароксабана начат при МНО  $\leq 3,0$ . Если пациент переходит с терапии АВК на прием рива-

роксабана, уровень МНО может оказаться ложно повышенным. МНО не подходит для определения антикоагулянтной активности ривароксабана. При переходе с АВК на апиксабан следует прекратить прием АВК и начать терапию апиксабаном при МНО  $< 2,0$ . Переход с дабигатрана на АВК осуществляется с учетом уровня скорости клубочковой фильтрации (СКФ):

- ✓ при СКФ  $\geq 50$  мл/мин – за три дня до окончания терапии дабигатраном;
- ✓ при СКФ 30–50 мл/мин – за два дня до окончания терапии дабигатраном.

Пациенты, перешедшие с ривароксабана на АВК, должны одновременно принимать АВК, пока МНО не достигнет  $\geq 2,0$ . При комбинации ривароксабана и АВК МНО не следует контролировать ранее чем через 24 часа после предыдущей дозы, но до приема следующей дозы ривароксабана. При переходе с апиксабана на АВК прием апиксабана надо продолжать по крайней мере в течение двух дней после начала терапии АВК. После двух дней приема комбинации апиксабана и АВК необходим контроль МНО перед применением следующей плановой дозы апиксабана. Апиксабан в комбинации с АВК принимается до достижения МНО  $\geq 2,0$ .

### Особые группы пациентов

Пожилые пациенты (в возрасте от 75 до 80 лет) должны получать дабигатран в дозе 300 мг в сутки, престарелые (80 лет и старше) – 220 мг в сутки из-за повышенного риска развития кровотечения. Поскольку у пациентов в возрасте старше 75 лет часто имеет место почечная недостаточность, функция почек должна быть оценена путем определения СКФ на момент начала терапии для исключения пациентов с тяжелой хронической почечной недостаточностью (ХПН) (СКФ  $< 30$  мл/мин). Корректировать дозу у пациентов с легкой ХПН (СКФ 50–80 мл/мин) не рекомендуется. Для больных с умеренной ХПН (СКФ 30–50 мл/мин) рекомендованная доза препарата

составляет 300 мг в сутки, однако при высоком риске кровотечения ее снижают до 220 мг в сутки. У тех, кто получает дабигатран, почечную функцию необходимо контролировать один раз в год, а при необходимости и чаще.

При назначении ривароксабана не требуется корректировать дозу у пациентов с легкой ХПН (СКФ 50–80 мл/мин). Ривароксабан применяется с осторожностью у пациентов с СКФ 15–29 мл/мин. Его нецелесообразно назначать пациентам с СКФ  $< 15$  мл/мин. У пациентов с тяжелой ХПН (СКФ 15–29 мл/мин) и неклапанной ФП для предупреждения ОНМК и системной эмболии рекомендуемая доза ривароксабана составляет 15 мг один раз в день.

Апиксабан не рекомендован пациентам с СКФ  $< 15$  мл/мин, а также лицам, находящимся на гемодиализе. Не требуется коррекции дозы у пациентов с легкой или умеренной ХПН. У больных с уровнем креатинина сыворотки  $\geq 1,5$  мг/дл (133 мкмоль/л) в сочетании с возрастом 80 лет и старше или массой тела 60 кг и менее, а также у пациентов с тяжелой ХПН (СКФ 15–29 мл/мин) доза апиксабана снижается до 2,5 мг два раза в день.

Ривароксабан противопоказан пациентам с заболеваниями печени, сопровождающимися коагулопатиями и клинически значимым риском кровотечения, включая цирротическую стадию болезни. Апиксабан также противопоказан пациентам с заболеваниями печени, связанными с коагулопатиями и клинически значимым риском кровотечения, не рекомендован пациентам с тяжелой печеночной недостаточностью. Препарат следует использовать с осторожностью у пациентов с легкой или умеренной печеночной недостаточностью (А или В по шкале Чайлда – Пью).

Сложным остается выбор антикоагулянтного препарата у больных, перенесших ОНМК. Среди пациентов с ФП доля перенесших ОНМК/ТИА составляет от 15 до 25%. Как известно, такие пациенты имеют высокий риск рецидива це-



**Таблица 4. Рекомендации по использованию дабигатрана и ривароксабана при хирургических вмешательствах**

Клиренс креатинина	Ривароксабан		Дабигатран	
	низкий риск	высокий риск	низкий риск	высокий риск
≥ 80 мл/мин	≥ 24 ч	≥ 48 ч	≥ 24 ч	≥ 48 ч
50–80 мл/мин	≥ 24 ч	≥ 48 ч	≥ 36 ч	≥ 72 ч
30–50 мл/мин	≥ 24 ч	≥ 48 ч	≥ 48 ч	≥ 96 ч
15–30 мл/мин	≥ 36 ч	≥ 48 ч	Не показан	
≤ 15 мл/мин	Нет данных			

реброваскулярных событий, а значит, им показаны антикоагулянты. Одновременное повышение у них риска кровотечения, в частности интракраниального, менее изучено. В данной подгруппе больных обе дозы дабигатрана и ривароксабана не имеют преимуществ перед варфарином в снижении частоты первичной конечной точки. В то же время именно у этой сложной категории пациентов продемонстрировано существенное снижение частоты геморрагических осложнений на фоне НПЭК по сравнению с варфарином [13, 14].

Очень важным представляется вопрос проведения тромболиза на фоне применения НПЭК. Данные, подтверждающих эффективность и безопасность тромболиза, нет. Следовательно, не существует каких-либо универсальных рекомендаций. Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology) по ФП 2012 г. нецелесообразно проведение тромболиза у пациентов с ишемическим инсультом, принимающих НПЭК, если имеется удлинение протромбинового времени (для ривароксабана) или активированного частичного тромбопластинового времени (для дабигатрана) [17].

При хирургических вмешательствах использование НПЭК также имеет свои особенности. Как следует из рекомендаций, хирургические вмешательства могут потребовать временной отмены дабигатрана. Если необходимо экстренное вмешательство, дабигатран может быть временно отменен. Если возможно, хирургическое вмеша-

тельство лучше отложить и провести через 12 часов после приема последней дозы препарата. При неотложном хирургическом вмешательстве надо учитывать, что риск кровотечения возрастает, и это должно быть соотнесено с необходимостью вмешательства. Если инвазивная процедура или хирургическое вмешательство необходимы, прием ривароксабана должен быть приостановлен по крайней мере за 12 часов до вмешательства (табл. 4).

Апиксабан отменяется по крайней мере за 48 часов до вмешательства с умеренным или высоким риском кровотечения и за 24 часа – при вмешательстве с низким риском кровотечения. Если хирургическое вмешательство или инвазивная процедура не могут быть отменены, необходимо соблюдать все меры предосторожности с учетом повышенного риска кровотечения. После хирургического вмешательства прием препаратов следует возобновить как можно раньше, то есть как только разрешится клиническая ситуация и стабилизируется гемостаз.

Как уже отмечалось, рассматриваемые НПЭК благодаря предсказуемой фармакодинамике не требуют регулярного мониторинга. Однако, несмотря на клинические преимущества этих препаратов, кровотечения остаются серьезным побочным эффектом. Дело в том, что сегодня стратегии реверсии антикоагулянтного эффекта этих препаратов ограничены, особенно в экстренных случаях, при необходимости немедленной реверсии. Антикоагулянтный эффект можно контролировать с помощью активированного протромбинового и тромбинового времени, экаринового времени свертывания, хромогенного анализа фактора X или анти-фактора Ха, хотя ни один из этих методов не был стандартизован и утвержден для оценки уровня антикоагуляции нового класса препаратов.

В случае развития кровотечения из-за отсутствия доступных антидотов отмена препарата, механическая компрессия и трансфузии

представляют собой оптимальное начало лечения. На моделях у животных рекомбинантный фактор VIIa, концентрат активированного протромбинового комплекса (activated prothrombin complex concentrate, АРСС) и концентрат протромбинового комплекса (prothrombin complex concentrate, РСС) обеспечили реверсию антикоагулянтного эффекта ингибиторов фактора Ха, что не наблюдалось при использовании этих препаратов с целью реверсии антикоагулянтного эффекта дабигатрана [18].

Для уменьшения риска развития хирургических кровотечений при применении НПЭК следует учитывать геморрагические риски. Согласно европейским рекомендациям 2013 г. [17] хирургические вмешательства классифицируют по степени риска кровотечения:

- ✓ **низкий:** эндоскопия с биопсией; биопсия простаты, пузырная биопсия; электрофизиологическое исследование, радиочастотная абляция; ангиография, чрескожное коронарное вмешательство; имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора; холецистэктомия, гистероэктомия; операция пластики грыж, малая пластическая хирургия; малая ортопедическая хирургия/артроскопия. Первые 48 часов вероятность серьезного кровотечения составляет 0–2%;
- ✓ **высокий:** осложненная абляция; спинальная или эпидуральная анестезия; люмбальная пункция, биопсия печени, почек; абдоминальная хирургия; сосудистая хирургия; трансуретральная резекция простаты; большие ортопедические операции; имплантация электрокардиостимулятора, кардиовертера-дефибриллятора в сложных случаях. Первые 48 часов вероятность серьезного кровотечения ≥ 2–4%;
- ✓ **очень высокий:** нейрохирургические операции (внутричерепные и на позвоночнике); кардиохирургия (коронарное шунтирование и операции на клапанах).



НПАК, как и все антикоагулянты, должны использоваться с осторожностью при состояниях, увеличивающих риск кровотечения, и ситуациях сопутствующего назначения препаратов, затрагивающих гемостаз путем ингибирования агрегации тромбоцитов. Так, дабигатран в целом не требует рутинного контроля МНО, однако оценка дабигатрансвязанной антикоагуляции позволит избежать чрезмерного воздействия препарата при наличии дополнительных факторов риска. Такие факторы, как снижение почечной функции (СКФ 30–50 мл/мин), возраст 75 лет и старше, снижение веса менее 50 кг или прием сильных ингибиторов Р-гликопротеинов (амиодарон, хинидин или верапамил), связаны с увеличением уровня дабигатрана в плазме. Наличие состояний, повреждающих почки, процедур и/или фармакологического лечения (нестероидные противовоспалительные препараты, антитромбоцитарная терапия, прием селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов обратного захвата норадреналина), которые значительно увеличивают риск крупных кровотечений, требуют тщательной оценки соотношения пользы и риска. Ривароксабан при развитии тяжелой геморрагии должен быть отменен. Хотя терапия ривароксабаном не требует рутинного мониторинга, оценка уровня препарата на основе количественного анализа анти-фактора Ха может быть полезной в исключительных ситуациях. Информация об уровне ривароксабана может помочь определиться с клиническим решением (передозировка или экстренная хирургия). Особое внимание при длительной терапии ривароксабаном следует уделять кровотечениям слизистой оболочки (носовое кровотечение, кровотечение из десен, желудочно-кишечные кровотечения) и анемии. Апиксабан используют с осторожностью при состояниях, увеличивающих риск геморрагии. При развитии тяжелой геморрагии препарат отменяют. Терапия апиксабаном не требует рутинного мо-

нитинга. Между тем Rotachrom анти-фактор Ха-анализ может быть полезен в исключительных ситуациях. Информация об уровне апиксабана может помочь определиться с клиническим решением (передозировка или экстренная хирургия). В таблице 5 приведены сводные данные противопоказаний к использованию НПАК. При применении НПАК особое внимание следует обращать на сопутствующую терапию: дабигатран не метаболизируется системой цитохрома СYP, однако служит субстратом для эффлюксного транспортного белка Р-гликопротеинов. Последнее свойство препарата необходимо учитывать при его комбинировании с ингибиторами Р-гликопротеинов, такими как амиодарон и верапамил. Одновременное применение дабигатрана с мощным индуктором Р-гликопротеинов рифампином противопоказано. Прямые ингибиторы фактора Ха – ривароксабан и апиксабан – проявляют меньший потенциал лекарственных взаимодействий, чем варфарин и дабигатран. Метаболизм ривароксабана и апиксабана осуществляется ферментами СYP3A4/5, поэтому надо избегать их одновременного приема с мощными ингибиторами (кетоконазол) или индукторами СYP3A4/5 (рифампицин).

### Заключение

Подводя предварительные итоги, следует констатировать, что

по сравнению с варфарином НПАК более удобны и имеют существенные преимущества в улучшении клинических исходов, в том числе уменьшении частоты ОНМК, внутричерепных кровоизлияний, снижении летальности. Представляется, что НПАК можно использовать в качестве препаратов первой линии для профилактики ОНМК при неклапанной ФП. Рассматривая вопросы выбора между различными НПАК, нужно подчеркнуть, что поскольку прямые сравнительные исследования отсутствуют, приходится опираться на не прямое сравнение препаратов. Выбор препарата должен быть сугубо индивидуальным. Необходимо принимать в расчет возможность соблюдения режима лечения пациентом, предпочтительность однократного приема перед двукратным. Важно учитывать другие препараты, которые получает пациент, выявить у него риск кровотечений или нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Вместе с тем представляется, что три наиболее распространенных НПАК схожи, а основные различия в их эффектах, выявленные в ходе клинических исследований, обусловлены скорее дизайном и числом участников. При этом ингибиторы фактора Ха, вероятно, имеют некоторое преимущество, если говорить о нецелевой токсичности. Они в меньшей степени, чем ингибиторы IIa-фактора, зависят

Таблица 5. Сводные данные о противопоказаниях к использованию НПАК

Показатель	Дабигатран	Ривароксабан	Апиксабан
Гиперчувствительность к компонентам препарата	+	+	+
Тяжелая хроническая почечная недостаточность	+	-	-
Острое, клинически значимое кровотечение	+	+	+
Заболевания или состояния, связанные со значимым риском серьезного кровотечения	+	+	+
Сопутствующая терапия любыми антикоагулянтами	+	+	+
Печеночная недостаточность, тяжелые заболевания печени	+	+	+
Сопутствующая терапия системным кетоконазолом, циклоспорином, итраконазолом, такролимусом и дронедавроном	+	+	+
Беременность и лактация	+	+	+



от почечной элиминации и оказывают меньше побочных эффектов в отношении ЖКТ: при наличии у пациента нарушений со стороны почек или склонности к развитию побочных эффектов со стороны ЖКТ предпочтение следует отдавать ривароксабану или апиксабану, нежели дабигатрану. В настоящее время ривароксабан

выступает в качестве ценной альтернативы АВК у пожилых людей, пациентов с высокой оценкой по шкале CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc, а также с высоким риском острого коронарного синдрома или имеющих стабильные формы ишемической болезни сердца. Вместе с тем варфарин все еще требуется пациентам, перенес-

шим протезирование клапанов сердца, о чем говорят отрицательные результаты исследований дабигатрана.

Кроме того, использование варфарина необходимо при тяжелых ревматических поражениях клапанов сердца, поскольку пока отсутствуют данные о действии новых препаратов в такой ситуации. ➔

## Литература

1. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association // *Circulation*. 2011. Vol. 123. № 4. P. e18–e209.
2. Go A.S., Hylek E.M., Phillips K.A. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study // *JAMA*. 2001. Vol. 285. № 18. P. 2370–2375.
3. Feinberg W.M., Blackshear J.L., Laupacis A. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications // *Arch. Intern. Med.* 1995. Vol. 155. № 5. P. 469–473.
4. Stewart S., Hart C.L., Hole D.J., McMurray J.J. Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study // *Heart*. 2001. Vol. 86. № 5. P. 516–521.
5. Wolf P.A., Dawber T.R., Thomas H.E. Jr., Kannel W.B. Epidemiologic assessment of chronic atrial fibrillation and risk of stroke: the Framingham study // *Neurology*. 1978. Vol. 28. № 10. P. 973–977.
6. Guyatt G.H., Akl E.A., Crowther M. et al. Introduction to the ninth edition: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed. American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // *Chest*. 2012. Vol. 141. Suppl. 2. P. 48S–52S.
7. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study // *Stroke*. 1991. Vol. 22. № 8. P. 983–988.
8. Corley S.D., Epstein A.E., DiMarco J.P. et al. Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study // *Circulation*. 2004. Vol. 109. № 12. P. 1509–1513.
9. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации РКО, ВНОА, АССХ, 2012. С. 1–64.
10. Hart R.G., Pearce L.A., Aguilar M.I. Meta-analysis: anti-thrombotic therapy to prevent stroke in patients who have nonvalvular atrial fibrillation // *Ann. Intern. Med.* 2007. Vol. 146. № 12. P. 857–867.
11. Gomes J. Warfarin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation // *Europace*. 2010. Vol. 12. P. 779–784.
12. Odén A., Fahlén M., Hart R.G. Optimal INR for prevention of stroke and death in atrial fibrillation: a critical appraisal // *Thromb. Res.* 2006. Vol. 117. № 5. P. 493–439.
13. Connolly S.J., Ezekowitz M.D., Yusuf S. et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2009. Vol. 361. № 12. P. 1139–1151.
14. 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.
15. Granger C.B., Alexander J.H., McMurray J.J. et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2011. Vol. 365. № 11. P. 981–992.
16. Giugliano R.P., Ruff C.T., Braunwald E. et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation // *N. Engl. J. Med.* 2013. Vol. 369. № 22. P. 2093–2104.
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.
18. Petzborn E., Harwardt M. Recombinant Factor VIIa partially reverses the effects of the Factor Xa inhibitor rivaroxaban on thrombin generation, but not the effects of thrombin inhibitors, in vitro // *J. Thromb. Haemost.* 2007. Vol. 5. № 2. Abstr. P-W-640.

## New Oral Anticoagulants for Patients with Atrial Fibrillation

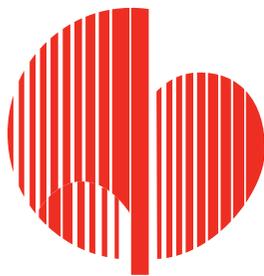
Ye.V. Serdechnaya, B.A. Tatarsky

Northern State Medical University (Arkhangelsk)

Contact person: Yelena Valeryevna Serdechnaya, ekserdechny@yandex.ru

*Compared to warfarin, new oral anticoagulants (NOACs), e.g. rivaroxaban, are characterized by better usability and improved clinical efficacy (i.e. decreased stroke, intracranial bleeding and mortality risks). NOACs may be regarded as first-line therapies for the prevention of stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation.*

**Key words:** atrial fibrillation, oral anticoagulants, acute stroke, rivaroxaban



Министерство здравоохранения Российской Федерации  
Российский кардиологический научно-производственный  
комплекс Министерства здравоохранения РФ

Российское медицинское общество  
по артериальной гипертонии

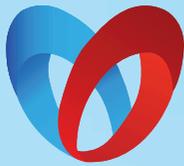


II ВСЕРОССИЙСКИЙ  
КОНГРЕСС

# «ЛЕГОЧНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ»

Приём тезисов до 1 ноября 2014 г.  
на сайте [www.gipertonik.ru](http://www.gipertonik.ru)

МОСКВА • 11 - 12 декабря 2014 г.



**РОССИЙСКОЕ  
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ  
ОБЩЕСТВО**

# РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

**24–26 сентября 2014 г.  
Казань**

## УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Приглашаем вас принять участие в Российском национальном конгрессе кардиологов, который состоится 24–26 сентября 2014 года в Казани по адресу: ул. Ершова, д. 1 (ГТРК «Корстон»).

## ТЕМАТИКА КОНГРЕССА

- Совершенствование кардиологической помощи
- Фундаментальные исследования
- Новые медицинские технологии
- Фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний
- Врожденная патология сердечно-сосудистой системы
- Патология малого круга кровообращения
- Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания
- Коморбидные состояния в кардиологии
- Кардиологические проблемы в перинатологии и педиатрии
- Интервенционная кардиология
- Хирургические методы лечения сердечно-сосудистых заболеваний
- Трансплантация сердца
- Проблемы реабилитации кардиологических больных
- Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний
- Организация сестринского дела

Научная программа конгресса включает лекции, пленарные заседания, научные симпозиумы, секционные заседания, стендовые доклады, конкурс молодых ученых, школы для практикующих врачей. Полная научная программа будет размещена на сайте [www.scardio.ru](http://www.scardio.ru) за 2 месяца до начала конгресса.

## ВНИМАНИЕ!

Тезисы должны быть получены оргкомитетом до 1 июня 2014 г.  
Убедительная просьба заблаговременно подавайте ваши тезисы.  
Тезисы, полученные позднее указанной даты, рассматриваться не будут.

## ПРАВИЛА ОФОРМЛЕНИЯ ТЕЗИСОВ

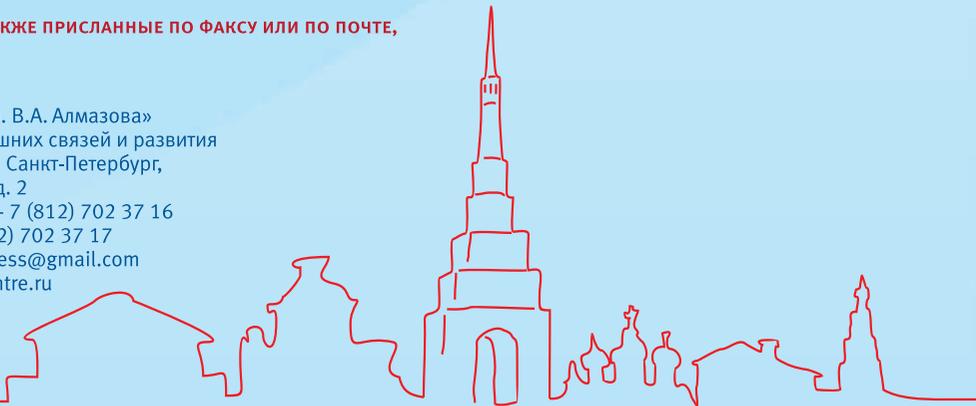
1. Объем тезисов – 1 страница (А4), поля сверху, снизу, справа и слева – 3 см, шрифт Times – 12 пт., через один интервал. Не допускается размещение в тексте таблиц и рисунков. Тезисы не будут подвергнуты редакторской правке.
2. В заглавии должны быть указаны: название (заглавными буквами), с новой строки – фамилии и инициалы авторов, с новой строки – учреждение, город, страна.
3. В содержании тезисов должны быть отражены цель, методы исследования, полученные результаты, выводы. В тексте тезисов не следует приводить таблицы, рисунки и ссылки на источники литературы. В названии тезисов не допускаются сокращения.
4. Тезисы принимаются только в электронном виде в формате Word на электронный адрес: [rsc.tezis@gmail.com](mailto:rsc.tezis@gmail.com). В одном файле должны содержаться одни тезисы. Имя файла, под которым будет сохранена работа, оформляется по следующему правилу: фамилия и инициалы первого автора, название населенного пункта, порядковый номер работы. Например, ИвановИИМосква1 для одной (первой) работы и ИвановИИМосква2 для второй работы. Имя файла задается русскими буквами без пробелов. При создании электронного сообщения в строке «Тема» обязательно указываются вид сообщения, фамилия и инициалы первого автора (или аббревиатура организации), название населенного пункта, количество работ в сообщении. Пример: ТезисыИвановИИМосква1, ТезисыИвановИИМосква2.

**ТЕЗИСЫ, ОФОРМЛЕННЫЕ С НАРУШЕНИЕМ ТРЕБОВАНИЙ, А ТАКЖЕ ПРИСЛАННЫЕ ПО ФАКСУ ИЛИ ПО ПОЧТЕ, РАССМАТРИВАТЬСЯ НЕ БУДУТ.**

## ОРГКОМИТЕТ

Общероссийская общественная  
организация «Российское  
кардиологическое общество»  
(ООО «РКО»)  
Адрес: Россия, 119019, г. Москва,  
Гоголевский бульвар, д. 15  
Телефон: +7 (495) 500 95 90  
Телефон: +7 (926) 300 11 77  
E-mail: [cardio.moscow@gmail.com](mailto:cardio.moscow@gmail.com)  
[www.scardio.ru](http://www.scardio.ru)

ФГБУ «ФМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Управление внешних связей и развития  
Россия, 197341, Санкт-Петербург,  
ул. Акkuratова, д. 2  
Телефон/факс: +7 (812) 702 37 16  
Телефон: +7 (812) 702 37 17  
E-mail: [rsc.congress@gmail.com](mailto:rsc.congress@gmail.com)  
[www.almazovcentre.ru](http://www.almazovcentre.ru)



V МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ И ВЫСТАВКА  
**ИННОВАЦИОННЫЕ ОБУЧАЮЩИЕ  
ТЕХНОЛОГИИ В МЕДИЦИНЕ – 2014**

И III СЪЕЗД РОССИЙСКОГО ОБЩЕСТВА СИМУЛЯЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В МЕДИЦИНЕ

МОСКВА, 25–26 СЕНТЯБРЯ 2014 г.



МИНИСТЕРСТВО  
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ



### ЦЕЛЕВАЯ АУДИТОРИЯ

Руководители федеральных и региональных органов управления здравоохранением

Руководители медицинских вузов, факультетов, НИИ

Руководители симуляционных центров

Руководители компаний производителей лекарственных средств, медицинских изделий и оборудования

Руководители медицинских профессиональных и пациентских объединений

### МЕЖДУНАРОДНОЕ УЧАСТИЕ

#### AMEE

(Ассоциация по медицинскому образованию в Европе)

#### SESAM

(Европейское общество по симуляционному обучению)

#### UEMS

(Европейский союз медицинских специалистов)

### КЛЮЧЕВЫЕ ТЕМЫ

- Непрерывное медицинское образование
- Организация, управление и эффективная деятельность симуляционного центра
- Симуляционное обучение по специальностям
- Подготовка преподавателей и инструкторов
- Объективная оценка знаний и умений
- Обучение командному взаимодействию



### Место проведения:

МИВЦ «Инфопространство»  
Москва, 1-й Зачатьевский пер., д. 4  
(район ст. м. Парк культуры  
или Кропоткинская)

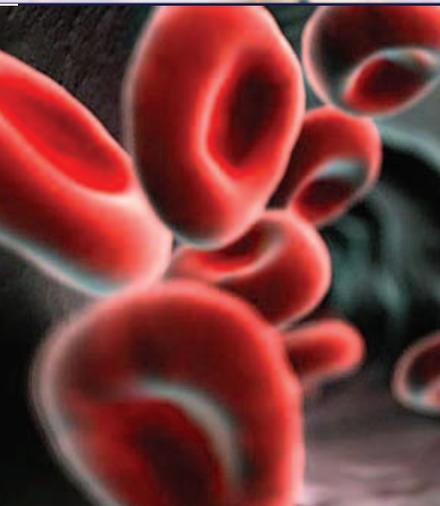
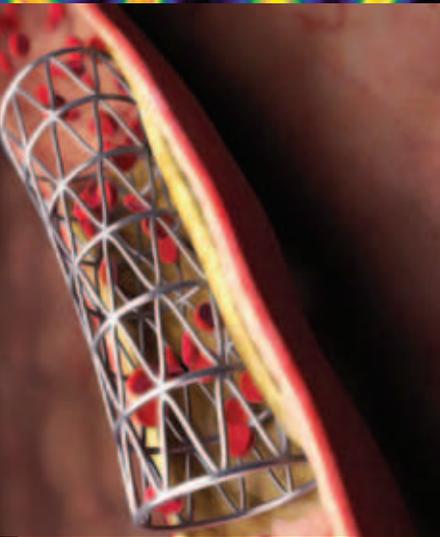
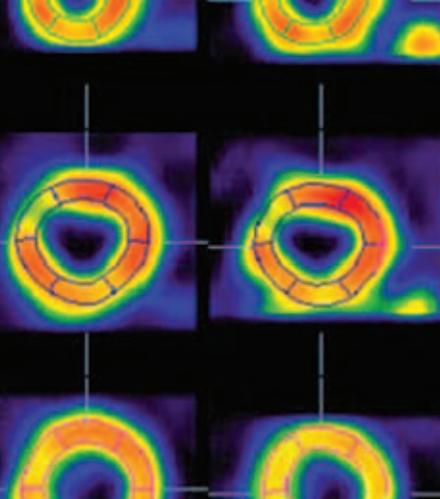
### Оргкомитет:

Технический организатор конференции –  
ООО «Комплексный медицинский консалтинг».

Адрес: Москва, 115035,  
Садовническая ул., д. 9, стр. 4.  
Тел. (+7-495) 921-3907,  
(+7-917) 550-4875.  
E-mail: conf@medobr.ru.

[www.rosmedobr.ru](http://www.rosmedobr.ru)





Министерство здравоохранения Российской Федерации

Общество специалистов по неотложной кардиологии

Российское научное медицинское общество терапевтов



Российский кардиологический научно-производственный комплекс Министерства здравоохранения РФ

# "Вопросы неотложной кардиологии 2014"

*VII Всероссийский форум*

Приём тезисов до 1 октября 2014 г.  
на сайте [www.cardioweb.ru](http://www.cardioweb.ru)

26 – 27 ноября 2014 г.  
г. Москва



Science For A Better Life



# Авелокс®

## Антибактериальная терапия без ошибок и экспериментов!

- Широкий спектр противомикробной активности – оптимальное решение для эмпирической монотерапии инфекций
- Быстрый регресс клинических симптомов<sup>1,2</sup>
- Возможность ступенчатой терапии с быстрым переходом с парентерального применения на пероральный прием
- Единая дозировка, однократный прием в сутки
- Хорошая переносимость и высокая безопасность<sup>3</sup>

1. Miravittles M et al. Clin Drug Invest 2004; 24 (2): 63-72.

2. Wilson R et al. Chest 2004; 125: 953-964.

3. Data on file. Calculation method as described in PSURs, using DDDs sold (as of May 31 2009).

**Краткая инструкция по препарату Авелокс®:** Международное непатентованное название: моксифлоксацин. **Лекарственная форма:** раствор для инфузий, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. 250 мл инфузионного раствора содержат в качестве активного вещества моксифлоксацина гидрохлорида 436 мг, что эквивалентно 400 мг моксифлоксацина. 1 таблетка содержит моксифлоксацина гидрохлорида 436,8 мг (соответствует 400 мг моксифлоксацина). **Показания к применению.** Для таблеток: инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к моксифлоксацину микроорганизмами: острый синусит; обострение хронического бронхита, внебольничная пневмония, включая внебольничную пневмонию, возбудителями которой являются штаммы микроорганизмов с множественной резистентностью к антибиотикам, неосложненные и осложненные инфекции кожи и подкожных структур (включая инфицированную диабетическую стопу); осложненные интраабдоминальные инфекции, включая полимикробные инфекции, в том числе внутрибрюшинные абсцессы, неосложненные воспалительные заболевания органов малого таза (включая сальпингиты и эндометриты). **Противопоказания:** гиперчувствительность к моксифлоксацину, другим хинолонам или любому другому компоненту препарата; возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания, наличие в анамнезе патологии сухожилий, развившейся вследствие лечения антибиотиками хинолонового ряда; изменения электрофизиологических параметров сердца, выражающиеся в удлинении интервала QT (врожденные или приобретенные документированные удлинения интервала QT, электролитные нарушения, особенно некорректированная гипокалиемия, клинически значимая брадикардия, клинически значимая сердечная недостаточность со сниженной фракцией выброса левого желудочка, наличие в анамнезе нарушений ритма, сопровождавшихся клинической симптоматикой), одновременный прием с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, врожденная непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция, нарушения функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью), повышение содержания трансаминаз (более чем в пять раз выше верхней границы нормы). **С осторожностью:** при заболеваниях ЦНС (в т.ч. подозрительных в отношении вовлечения ЦНС), предрасполагающих к возникновению судорог и снижающих порог судорожной активности; пациентам с психозами и пациентам с психиатрическими заболеваниями в анамнезе; у пациентов с потенциально проаритмическими состояниями (особенно у женщин и пациентов пожилого возраста), такими, как острая ишемия миокарда; при миастении gravis; у пациентов с циррозом печени; при одновременном приеме с препаратами, снижающими содержание калия. **Рекомендуемый режим дозирования:** 400 мг 1 раз в день при любых инфекциях. Продолжительность лечения определяется локализацией и тяжестью инфекции, а также клиническим эффектом. **Побочное действие:** тошнота, рвота, диарея, боли в животе, головокружение, головная боль, грибковые суперинфекции, удлинение интервала QT у больных с сопутствующей гипокалиемией, повышение активности «печеночных» трансаминаз, повышение активности гамма-глутамил трансферазы, реакции в месте инъекции/инфузии. **Регистрационный номер:** П №012034/01 (таблетки), П №012034/02 (раствор для инфузий). Актуальная версия инструкции от 29.05.2014 (таблетки), от 03.09.2013 (раствор для инфузий). Производитель: Байер Фарма АГ, Германия. Отпускается по рецепту врача. *Подробная информация содержится в инструкции по применению.*

реклама

L.P.U.GM.09.2013.0295

ЗАО «БАЙЕР»

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.

Тел.: 8 (495) 231-12-00, факс: 8 (495) 231-12-02

www.bayerpharma.ru

**Авелокс®**  
моксифлоксацин

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 тромбоэмболии легочной артерии и профилактика рецидивов ТГВ и ТЭЛА. ПРОТИВПОКАЗАНИЯ: 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, внутричерепное кровоизлияние, диагностированный или предполагаемый варикоз вен пищевода, артериовенозные мальформации, аневризмы сосудов или патология сосудов головного или спинного мозга); сопутствующая терапия какими-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 сопутствующее 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 шоком, которые невозможно объяснить другими причинами. В некоторых случаях вследствие анемии развивались симптомы ишемии миокарда, такие как боль в груди и стенокардия. Также часто отмечаются анемия, кровоизлияние в глаз (включая кровоизлияние в конъюнктиву), кровоточивость 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 раны), избыточная гематома при ушибе, головокружение, головная боль, кровотечение из уrogenитального тракта (включая гематурию и меноррагию), почечная недостаточность (включая повышение уровня креатинина, повышение уровня мочевины), носовое кровотечение, зуд (включая несчастные 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.

1. Interventions for helping patients to follow prescriptions for medications. Cochrane Database Syst Rev 2001; Issue 1. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011;365:883-891. 3. Novel OAC registry Dresden presented ASH2012. <https://ash.confex.com/ash/2012/webprogram/Paper49970.html> Beyer-Westendorf, - Updated results of the prospective NOAC registry.

LR.GM.06.2014.0419

Реклама

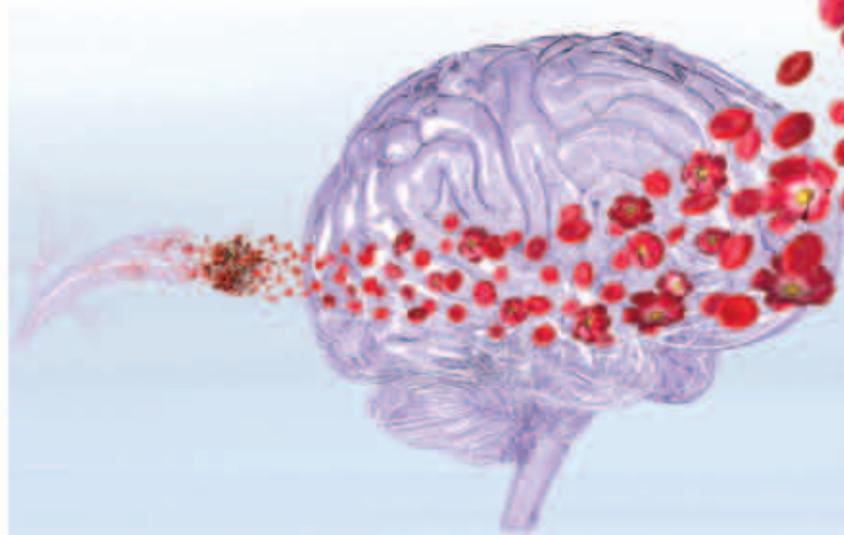


Science For A Better Life



## Подумайте о Вашем пациенте с фибрилляцией предсердий

*Высокая приверженность к назначенной терапии может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем любое усовершенствование методов лечения<sup>1</sup>*



**Одна таблетка Ксарелто® один раз в день :**

- ◆ 24-часовая высокоэффективная защита от инсульта и системной тромбоэмболии<sup>2</sup>
- ◆ низкий риск внутричерепных и фатальных кровотечений в сравнении с варфарином<sup>2</sup>
- ◆ высокая приверженность к терапии благодаря однократному приему<sup>3</sup>

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

