

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал

Агонисты имидазолиновых  
рецепторов как современные  
антигипертензивные  
средства центрального  
действия

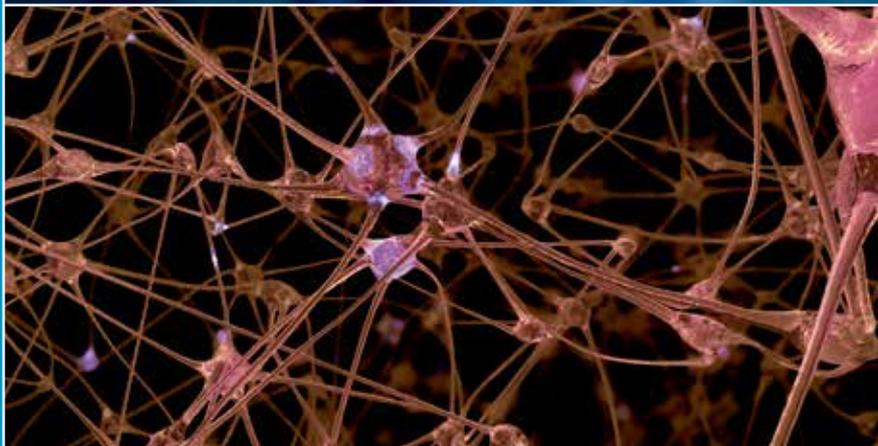
Инфаркт миокарда левого  
желудочка у пациента  
с миокардиальным мостиком  
коронарной артерии

Выявление аффективных  
нарушений в период  
установления диагноза  
«рассеянный склероз»

Скелетно-мышечные  
(неспецифические) боли  
в нижней части спины

Терапия вульвовагинального  
кандидоза у женщин  
репродуктивного возраста

Телемедицинские  
консультации в акушерстве  
и гинекологии



№ 9 (185), 2023



# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ НЕКСЕЛИМ

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Некселим, капсулы кишечнорастворимые 20 мг и 40 мг

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

**2.1 Общее описание:** Дуплоксетин микрочастицы  
**2.2 Качественный и количественный состав.** Одна капсула содержит: *вспомогательное вещество* – дуплоксетин микрочастицы 117,40 мг и 234,80 мг (эквивалентно дуплоксетину 20,00 мг и 40,00 мг соответственно), *вспомогательные вещества:* синий блестящий FCF (E133), сахараза, 5,740 и 11,480 мг соответственно (полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1. ОХЛП)

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые. Твердые желатиновые капсулы размером № 4, с матовым корпусом и матовой крышечкой синего цвета (для дозировки 20 мг). Твердые желатиновые капсулы размером № 2, с матовым корпусом оранжевого цвета и матовой крышечкой синего цвета (для дозировки 40 мг). Содержимое капсул – таблетки от белого до кремоватого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

**4.1 Показания к применению.** Взрослые – показан для лечения средней и тяжелой степени стрессового недержания мочи у женщин (см. раздел 5.1).

**4.2 Режим дозирования и способ применения.** *Режим дозирования.* Рекомендуемая доза Некселим составляет 40 мг два раза в день, вне зависимости от приема пищи. Через 2-4 недели лечения пациенты должны быть повторно обследованы для оценки эффективности и переносимости терапии. Некоторые пациенты могут получить положительный результат при начальном лечении в дозе в дозе 20 мг два раза в день в течение двух недель, прежде чем она будет увеличена до рекомендуемой дозы 40 мг два раза в день. Повышение дозы можно замедлять, что не устраняет риск тошноты и головокружения. Также применяют дозу 20 мг. Однако, имеются лишь ограниченные данные в поддержку эффективности дуплоксетина 20 мг два раза в день. *Особые группы пациентов.* Резкого прекращения лечения следует избегать. При прекращении лечения дозу Некселим следует постепенно уменьшать в течение 1-2 недель, чтобы уменьшить риск синдрома отмены (см. раздел 4.4 и 4.8). Если симптомы непереносимости проявляются после уменьшения дозы или при прекращении лечения, возможно возобновление ранее предписанной дозы. Впоследствии, врач может продолжить снижение дозы, но с более медленной скоростью.

**4.3 Противопоказания.** Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Заболевания печени в результате печеночной недостаточности (см. раздел 5.2). Некселим не должен применяться в сочетании с неселективными, необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5). Некселим не должен применяться в комбинации с ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин, ципрофлоксацин, или эноксацин, поскольку такое сочетание приводит к повышению концентрации дуплоксетина в плазме (см. раздел 4.5). Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.4). Пациентам с неконтролируемой гипертензией, так как это подвергает пациентов потенциальному риску гипертонического криза (см. раздел 4.4 и 4.8). Детский и подростковый возраст до 18 лет. Период беременности и кормления грудью.

## 4.8 Немедицинские сведения

**а. Краткая характеристика профиля безопасности.** Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получавших дуплоксетин в клинических испытаниях при стрессовом недержании мочи и других расстройствах нижних мочевых путей, были тошнота, сухость во рту, слабость и запор. Анализ данных из четырех 12-недельных плацебо-контролируемых клинических испытаний у пациентов с недержанием мочи, в том числе 956, получавших дуплоксетин, и 955 пациентов, получавших плацебо, показал, что проявление побочных реакций, как правило, происходит в первую неделю терапии. Тем не менее, большинство из наиболее частых побочных эффектов проявлялись в легкой и умеренной степени и устранялись в течение 30 дней после возникновения (например, тошнота).

**б. Побочные реакции.** Очень часто ( $\geq 1/10$ ): тошнота (22,8%); сухость во рту (12,1%); запор (10,3%); усталость (10,9%). Часто ( $\geq 1/100$ , < 1/10): снижение аппетита; бессонница; возбуждение; снижение либидо; тревога; расстройства сна; головная боль; головокружение; ларингит; сонливость; тремор; парестезия; нечеткое зрение; вертиго; гипертония; гиперемия приливы; диарея; боль в животе; рвота; диспепсия; чрезмерная потливость; астеня; озноб. Нечасто ( $\geq 1/1000$ , < 1/100): ларингит; гиперчувствительность; гипопункция цитовидной железы; обезвоживание; бруксизм; дезориентация; алалия; аномальный оргазм; аномальные сновидения; нервозность; рассеянность внимания; дисгевзия (расстройство вкусовых ощущений); низкое качество сна; мидриаз; снижение остроты зрения; сухой глаз; звон в ушах; боль в ухе; учащенное сердцебиение; тахикардия; обмороч; повышение кровяного давления зевота; кровотечение из желудочно-кишечного тракта; гастроэнтерит; стоматит; отрыжка; гастрит; метеоризм; запах изо рта; гелатит; повышение ферментов печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы); острое повреждение печени; сыпь; ночная потливость; крапивница; контактный дерматит; холодный пот; повышенная склонность к гематомам; мышечно-скелетная боль; стигматоз мышц; мышечные спазмы; тризм; затрудненное мочеиспускание; расстройство мочеиспускания; ночные позывы; аномальный запах мочи; кровяные выделения; симптомы менопаузы; боль в груди; падения; аномальное самочувствие; ощущение холода; жажда; дискомфорт; бросание в жар; уменьшение веса; увеличение веса; повышение уровня холестерина в крови; повышение уровня креатинфосфокиназы в крови. Редко ( $\geq 1/10000$ , < 1/1000): анафилактические реакции; гипергликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом); гипонатриемия; СНАДГ; суицидальное поведение; суицидальные мысли; мания; галлюцинации; агрессия и злость; серотониновый синдром; судороги; миклоения; акатизия; психоomotorное беспокойство; экстрапиримидные симптомы; дискинезия; синдром беспокойных ног; глаукома; суправентрикулярная аритмия; мерцательная аритмия; гипертонический криз; ортостатическая гипотензия; охлаждение конечностей; чувство стеснения в горле; носовое кровотечение; гематокезия; печеночная недостаточность; желтуха; синдром Стивенса-Джонсона; ангионевротический отек; фотоувствительные реакции; мышечная судорога; задержка мочи; полиурия; диурез; уменьшение выделения мочи; менструальное расстройство; галакторея; гиперпролактинемия; нарушение походки; повышение уровня калия в крови. Очень редко ( $\leq 1/10000$ ): кожный васкулит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**5.1 Фармакодинамические свойства.** Фармакотерапевтическая группа: психоаналептики. Антидепрессанты. Антидепрессанты другие. Дуплоксетин. Код АТХ N06AX21  
**Механизм действия.** Дуплоксетин представляет собой комбинированный ингибитор обратного захвата серотонина (5-HT) и норадреналина (NA). Он слабо ингибирует обратный захват дофамина, без существенного воздействия на гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. **Фармакологические эффекты.** В исследованиях на животных, повышение уровня 5-HT и NE в крестцовом отделе спинного мозга приводило к увеличению тонуса уретры посредством расширенной стимуляции полового нерва уретры поперечно-полосатой мышцы сфинктера только на этапе хранения мочи в цикле мочеиспускания. Аналогичный механизм у женщин предполагает в результате

сильное закрытие уретры во время хранения мочи при физических нагрузках, что объясняет эффективность дуплоксетина при лечении женщин со стрессовым недержанием мочи. **Клиническая эффективность и безопасность.** Эффективность дуплоксетина в дозе 40 мг два раза в день для лечения стрессового недержания мочи была установлена в четырех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, в которых были рандомизированы 1913 женщин (от 22 до 83 лет) со стрессовым недержанием мочи; из них, 958 пациентов были рандомизированы для дуплоксетина и 955 для плацебо. Основными показателями эффективности были частота эпизодов недержания мочи из журналов мочеиспускания и баллы недержания мочи из Опросника качества жизни. **Частота эпизодов недержания.** Во всех четырех исследованиях группа дуплоксетина имела на 50% большее снижение средней частоты эпизодов мочеиспускания по сравнению с 30% в группе плацебо. Различия наблюдались при каждом посещении через 4 недели (дуплоксетин 54% и плацебо 22%), 8 недель (52% и 29%) и 12 недель (52% и 33%) приема лекарственного средства. В дополнительном исследовании на пациентах с тяжелой формой стрессового недержания мочи все эффекты действия дуплоксетина достигались в течение 2 недель. **Качество жизни.** Баллы недержания мочи из «Опросника качества жизни» были значительно повышены в группе пациентов, принимавших дуплоксетин, по сравнению с плацебо-группой (оценка улучшения 9,2 против 5,9;  $p < 0.001$ ). При использовании шкалы глобального улучшения, значительно большее количество женщин, использовавших дуплоксетин, считали, что их симптомы стрессового недержания мочи улучшаются при лечении, по сравнению с женщинами, использовавшими плацебо (84,6% против 50,1%;  $p < 0.001$ ). **Дуплоксетин и хирургическое вмешательство.** Есть ограниченные данные, которые свидетельствуют о том, что эффект от дуплоксетина не уменьшается у женщин со стрессовым недержанием мочи, которые ранее подверглись хирургическому вмешательству. **Дуплоксетин и упражнения для мышц тазового дна.** Во время 12-недельного слепого рандомизированного контролируемого исследования, дуплоксетин продемонстрировал большее снижение частоты эпизодов недержания, по сравнению с лечением, как с помощью плацебо, так и с помощью упражнений для мышц тазового дна. Комбинированная терапия (дуплоксетин + упражнения для мышц тазового дна) показала большее улучшение конкретных критериев качества жизни, чем отдельное использование дуплоксетина или упражнений для мышц тазового дна.

**5.2 Фармакокинетические свойства.** Дуплоксетин применяется в виде единственного энантиомера. Дуплоксетин широко метаболизируется окислительными ферментами (CYP1A2 и полиморфным CYP2D6), после чего конъюгируется. Фармакокинетика дуплоксетина демонстрирует большую межсубъективную вариабельность (как правило 50-60%), частично из-за пола, возраста, статуса курения, и статуса метаболизатора CYP2D6. **Абсорбция.** Дуплоксетин хорошо всасывается после перорального приема, максимальная концентрация Смач достигается через 6 ч после введения дозы. Абсолютная биодоступность при пероральном приеме дуплоксетина составляет от 32% до 80% (в среднем 50%). Прием пищи увеличивает время достижения пиковой концентрации от 6 до 10 часов, и это незначительно снижает степень поглощения (примерно на 11%). Эти изменения не имеют какого-либо клинического значения. **Распределение.** Дуплоксетин примерно на 96% связывается с белками плазмы человека. Дуплоксетин связывается как с альбумином, так и с альфа-1-кислым гликопротеином. Связывание с белками не зависит от почечной или печеночной недостаточности. **Биотрансформация.** Дуплоксетин активно метаболизируется, и метаболиты выводятся из организма преимущественно с мочой. Оба цитохрома P450-2D6 и 1A2 катализируют образование двух основных метаболитов: глюкуронового конъюгата 4-гидроксидуплоксетина и сульфат конъюгата 5-гидрокси-6-метоксидуплоксетина. Основываясь на исследованиях in-vitro, циркулирующие метаболиты дуплоксетина считаются фармакологически неактивными. Фармакокинетика дуплоксетина у пациентов, у которых недостаточно метаболизатора CYP 2D6, не были специально исследованы. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у таких пациентов уровень дуплоксетина в плазме выше. **Элиминация.** Период полувыведения дуплоксетина находится в диапазоне от 8 до 17 часов (в среднем 12 ч). После внутривенного введения дозы плазменный клиренс дуплоксетина составляет от 22 л/ч до 46 л/ч (в среднем 36 л/ч). После перорального приема кажущийся плазменный клиренс дуплоксетина находится в диапазоне от 33 до 261 л/ч. **Особые группы пациентов.** Почечная недостаточность у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, подвергшихся диализу, значения Смач и АUC дуплоксетина были 2 раза выше по сравнению со здоровыми людьми. Фармакокинетические данные о дуплоксетине ограничены у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью. **Печеночная недостаточность.** Умеренная печеночная недостаточность (Чайлд-Пью класс В), нарушает фармакокинетику дуплоксетина. По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью кажущийся плазменный клиренс дуплоксетина на 79% ниже, кажущийся период полувыведения в 2,3 раза больше, и АUC в 3,7 раза выше. Фармакокинетика дуплоксетина и его метаболитов не была изучена у пациентов с легкой или тяжелой печеночной недостаточностью.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

**6.3 Срок годности.** 2 года. Не применять по истечении срока годности!

**6.5 Форма выпуска и упаковки.** По 7 капсул (для дозировки 20 мг и 40 мг) или по 14 капсул (для дозировки 20 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлорида/полиэтилена/поливинилденхлорида и фольги алюминиевой печатной. По 2 или 4 контурные ячейковые упаковки с 7 капсулами и по 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с 14 капсулами вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

**6.7 Условия отпуска из аптеки.** По рецепту



PK-LC-5N024910, PK-LC-5N024909 от 28.01.2021 без ограничения срока действия

АО «Нобел Алматыская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399 50 50, факс: +7 (727) 399 60 60 e-mail: nobel@nobel.kz., www.nobel.kz Лицензия № ИПОР 64604515P от 09.09.2003 г. ISO 9001: 2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ! САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

Учредитель:  
ОО «Masters Trade»  
Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи  
и информации РК  
№14418-Ж, свид. о перерегистрации  
от 24.06.2014 г.

Зарегистрированный тираж:  
4000 экз.

Территория распространения:  
Республика Казахстан

Главный редактор:  
к.м.н. Дуйсеева Гульмира

**Редакционный совет:**

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

**Выпускающий редактор:**  
к.м.н. Тебенова Гульмира

**Журналисты:**  
Владимирская Валентина,  
Петрова Оксана

**Технический редактор:**  
Канахина Оксана

**Выпускающий дизайнер:**  
Тарадай Татьяна

**Фотографы:**

Судаков Николай, Новиков Алексей

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

При использовании материалов ссылка  
на источник обязательна.

Ответственность за достоверность  
информации несут авторы и  
рекламодатели.

Полученные от авторов научные статьи  
не рецензируются и не возвращаются.  
Редакция может не разделять мнения  
авторов и консультантов.

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

Редакция не несет ответственности  
за содержание рекламных материалов.

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

По вопросам распространения  
обращаться в редакцию.

Адрес редакции:  
50016 Республика Казахстан  
г. Алматы, ул. Кунаева, 21Б  
БЦ «Сэт», офис 31А  
тел: +7 (727) 327-72-45  
e-mail: masters.trade@mail.ru

Журнал не для продаж.

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

## Уважаемые читатели!

Перед вами очередной предновогодний номер журнала «Человек и Лекарство – Казахстан», в котором рассматриваются проблемы кардиологии, неврологии, гинекологии.

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

В Рубрике «Кардиология: клинические рекомендации и стандарты» вашему вниманию предоставляется изучение взаимосвязи состояния периферической венозной и артериальной гемодинамики с изменением сердечной функции при посттромбофлебитической болезни (ПТФБ) нижних конечностей в стадии окклюзии. А также влияние висцерального жира на кардиореспираторный гомеостаз в зависимости от пола, возраста и наличия артериальной гипертензии

На страницах журнала опубликованы материалы по эффективности статинов в профилактике сердечно-сосудистых нарушений.

Сосудистые заболевания головного мозга были и остаются одной из важнейших проблем современной неврологии. Инсульт – вторая, а в некоторых странах третья причина смертности населения и одна из причин инвалидизации взрослого населения.

Современный мир фармакотерапии представлен многообразной гаммой комбинированных препаратов, обладающих более широкими возможностями, чем их предшественники. Все препараты пользуются заслуженным успехом у врачей и пациентов, так как активные вещества, входящие в их состав, усиливают терапевтическое действие и смягчают побочные эффекты. Наиболее важным это представляется в лечении неврологических заболеваний, потому что нервная система человека является одним из самых сложно устроенных и недостаточно познанных творений природы. Однако надо помнить, что лучшим лекарством является своевременная диагностика.

Для практических врачей будут полезны и интересны материалы, в которых описывается боль в спине и возможности ее коррекции, маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики.

Здоровье женщины, матери, девушки очень важно и значимо. И поэтому от того, какие меры профилактики и способы лечения мы будем предпринимать, зависит здоровье будущего поколения и в целом здоровье нации.

На страницах этого журнала предлагаются статьи, в которых описываются телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии, терапия вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста.

Уважаемые коллеги, поздравляем вас с Новым 2024 годом! Пусть он будет для вас стабильным и безоблачным! Здоровья, любви, счастья, благополучия и процветания вам и вашим близким!

Редакция журнала продолжает бесплатную подписку на журнал и просит всех, кто хочет стать нашими постоянными читателями, зарегистрироваться на сайте [www.chil.kz](http://www.chil.kz)

Желаем вам, уважаемые читатели, приятного и познавательного чтения!

С уважением, Дуйсеева Гульмира



# СОДЕРЖАНИЕ

## КАРДИОЛОГИЯ: КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ И СТАНДАРТЫ

Изменения в сердечно-сосудистой системе при посттромбофлебитической болезни нижних конечностей в стадии окклюзии. <i>Г.В. Яровенко, С.Е. Каторкин</i> .....	6
Агонисты имидазолиновых рецепторов как современные антигипертензивные средства центрального действия. <i>А.Е. Гуляев</i> .....	10
Влияние висцерального жира на кардиореспираторный гомеостаз в зависимости от пола, возраста и наличия артериальной гипертензии. <i>В.В. Горбань, Е.В. Горбань, В.С. Манто, О.В. Свистун</i> .....	18
Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД. <i>М.Г. Глезер</i> .....	24
Инфаркт миокарда левого желудочка у пациента с миокардиальным мостиком коронарной артерии. <i>А.Ю. Мартынов, к.м.н., С. Байрамов, М.М. Иркабаева, Д.О. Черенкова</i> .....	32
Эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых нарушений: опыт и перспективы. <i>Е.Ж. Ертай</i> .....	38

## НЕВРОЛОГИЯ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ МИРОВЫХ ТЕНДЕНЦИ

Выявление аффективных нарушений в период установления диагноза «рассеянный склероз». <i>Н.В. Зарубина</i> .....	50
Эффективность и безопасность флурбипрофена при лечении головной и зубной боли. <i>Э.В. Супрун</i> .....	54
Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. <i>К.А. Газенкамф, Е.А. Доморацкая, Д.В. Дмитренко</i> .....	61
Новое в клинической нейробиологии – глимфатическая система мозга. Роль ее патологии в патогенезе когнитивных нарушений .....	66
Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона. <i>А.А. Хомченкова, С.В. Прокопенко, С.Б. Исмаилова, Ю.Н. Ашихмина, Е.С. Денисова</i> .....	74
Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. ....	78
Организация консультной службы в Республике Казахстан. Принципы нейрореабилитации ОНМК .....	86
Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики. <i>С.А. Зозуля, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, Т.П. Ключник</i> .....	96
Боль в спине и возможности ее коррекции. <i>Е.С. Нургужаев, С.Т. Туруспекова, Н.Б. Бахитова, Б.К. Демесинова, С.А. Омаров, М.Ж. Кемельбекова</i> .....	103

## ЖЕНСКОЕ ЗДОРОВЬЕ. СОВРЕМЕННЫЕ СТАНДАРТЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ

Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии. <i>М.А. Курцер, Р.И. Шалина, Д.С. Спиридонов, И.И. Курцкидзе, А.Г. Смирнова, А.А. Белкина</i> .....	108
Терапия вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста. <i>Т.Г. Романенко</i> .....	112
Место дулоксетина в терапии стрессового недержания мочи у женщин. <i>Э.В. Супрун</i> .....	116
Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. <i>М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина, И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко, В.А. Рябова</i> .....	124

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

# Мексидол® ФОРТЕ 250

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «28» августа 2023 г. №N066602

## ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Мексидол® ФОРТЕ 250

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нервная система. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие.

Код АТХ N07XX

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов
- легкая черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные)
- синдром вегетативной дистонии
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- тревожные расстройства при невротических и неврозоподобных состояниях
- ишемическая болезнь сердца в составе комплексной терапии
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием неврозоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами
- астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов

## ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

### Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- острые нарушения функции печени и/или почек
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)
- беременность, грудное вскармливание (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

### Необходимые меры предосторожности при применении

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, непереносимостью галактозы, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Мексидол® ФОРТЕ 250 сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний.

Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противозападных средств (карбамазепина) и противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсическое действие этанола.

### Специальные предупреждения

#### Дети

У пациентов в возрасте до 18 лет прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

#### Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы для пожилых пациентов не требуется.

#### Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с острой печеночной недостаточностью прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

#### Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с острой почечной недостаточностью прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

#### Во время беременности или лактации

Препарат Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

#### Особенности влияния препарата на способность управлять транспортными средствами или потенциально опасными механизмами

В период приема препарата следует соблюдать осторожность при работе, требующей быстроты психофизических реакций (управление транспортными средствами, механизмами и т.п.).

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

### Режим дозирования

По 250 мг 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза - 250 мг (1 таблетка), максимальная суточная доза - 750 мг (3 таблетки).

### Метод и путь введения

Внутрь.

### Частота применения с указанием времени приема

Начальная доза - 250 мг (1 таблетка) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до терапевтического эффекта.

### Длительность лечения

Длительность лечения - 2-6 недель; для купирования алкогольной абстиненции - 5-7 дней. Продолжительность курса терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца не менее 1,5 - 2 месяцев.

Повторные курсы (по рекомендации врача), желательны проводить в весенне-осенние периоды.

### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: сонливость, бессонница.

Лечение: в связи с низкой токсичностью передозировка маловероятна. Лечение, как правило, не требуется, симптомы исчезают самостоятельно в течение суток. При выраженных проявлениях проводится поддерживающее и симптоматическое лечение.

### Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Для разъяснения способа применения лекарственного препарата рекомендуется обратиться за консультацией к медицинскому работнику или лечащему врачу.

### Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

#### Очень редко

- ангионевротический отек, крапивница
- сонливость
- головная боль
- сухость во рту; тошнота; боль, жжение и дискомфорт в эпигастриальной области; изжога; метеоризм; диарея
- сыпь, зуд, гиперемия

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РПГ на ПВХ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - этилметилгидроксипиридина сукцинат - 250,00 мг  
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К-30, магния стеарат; пленочная оболочка: гипромеллоза, титана диоксид E171, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин, краситель железа оксид красный E172, краситель железа оксид желтый E172

### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

### ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата на казахском и русском языках в пачку картонную.

### СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года. Не применять по истечении срока годности!

### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С  
Хранить в недоступном для детей месте!

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

### СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ЗАО «ЗиО-Здоровье»

Россия, 142103, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2  
тел./факс: +7 (495) 419-20-64, e-mail: zio@zio-zdorovie.ru

### ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

Россия, 115407, г. Москва, ул. Судостроительная, д. 41, этаж 1, пом. 12  
тел./факс: +7 (495) 626-47-55, e-mail: pharmasoft@pharmasoft.ru

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Республика Казахстан

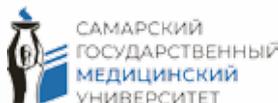
ТОО «Registrarius»

г. Алматы, 050040, Бостандыкский район, ул. Байзакова 280,

БЦ Almaty Towers, Коворкинг Центр SmArt.Point, офис 29.

тел. +7 727 3131207, e-mail: info@registrarius.org

# Изменения в сердечно-сосудистой системе при посттромбофлебитической болезни нижних конечностей в стадии окклюзии



Г.В. Яровенко, профессор, С.Е. Каторкин, профессор  
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара

**Цель исследования:** изучение взаимосвязи состояния периферической венозной и артериальной гемодинамики с изменением сердечной функции при посттромбофлебитической болезни (ПТФБ) нижних конечностей в стадии окклюзии.

**Материал и методы:** проведен анализ артериального притока, венозного оттока и сердечной функции у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии ( $n = 70$ ) в сравнении с группой практически здоровых лиц ( $n = 20$ ). Использованы методы обследования пациентов: флебография, цветное доплеровское картирование (ЦДК) вен и артерий нижних конечностей, ЭхоКГ, ЭКГ, дополнительный эксфузионный расход (ДЭР).

**Результаты исследования:** окклюзионный тип заболевания подтвержден данными ЦДК и флебографии. Рентгенологическая симптоматика была типичной и представляла симптом «ампутации» тени магистрального венозного сосуда. У пациентов возникало выраженное изменение показателей сердечного выброса (СВ). В наибольшей степени снижался ударный индекс (на 19,3 %), и даже при тахикардии ( $95,3 \pm 2,5$  уд/мин) не нормализовался СВ, оставаясь на 9 % ниже нормы. Дефицит объема циркулирующей крови вследствие депонирования ниже места окклюзии пораженной конечности имел место у 36 % пациентов и достигал 10,5 %. Отмечался рост общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) до  $2178,1 \pm 10,3$  динхсхсм-5, обусловленный падением СВ. Поскольку среднее артериальное давление увеличивалось на 14,6 %, у пациентов возникало истинное возрастание ОПСС. Исходный ДЭР в глубоких венах в ортостазе при наличии кровотока в поверхностных венах был равен  $23,7 \pm 2,2$  мл/мин. Проведение пробы Вальсальвы приводило к его увеличению на 25,6 %, после маршевой нагрузки – к уменьшению на 56,6 %, а при отключении кровотока из поверхностных вен эластической компрессией – к значительному увеличению. При вертикальной статической нагрузке эксфузионный расход в глубоких венах был равен  $41,1 \pm 1,4$  мл/мин. Выполнение пробы Вальсальвы приводило к его увеличению на 21,2 %, а маршевая нагрузка – к уменьшению на 19,8 %.

**Заключение:** на стадии окклюзии ПТФБ нижних конечностей отмечается уменьшение значений СВ в любом положении пациента (в горизонтальном и вертикальном), а ОПСС возрастает. Чем выше уровень ПТФБ окклюзии, тем больше объем депонирования венозной крови и значительнее несоответствие артериального притока венозному оттоку.

**Ключевые слова:** посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей, стадия окклюзии, сердечно-сосудистая дисфункция, цветное доплеровское картирование, дополнительный эксфузионный расход

Для цитирования: Яровенко Г.В., Каторкин С.Е. Изменения в сердечно-сосудистой системе при посттромбофлебитической болезни нижних конечностей в стадии окклюзии. РМЖ. 2023;5:2–5.

## Changes in the cardiovascular system in post-thrombotic syndrome occlusion stage of the lower extremities

G.V. Yarovenko, S.E. Katorkin, Samara State Medical University, Samara

**Aim:** to study the association between the condition of peripheral and arterial hemodynamics with changes in cardiac function in post-thrombotic syndrome (PTS) occlusion stage of the lower extremities.

**Patients and Methods:** the analysis of arterial flow, venous outflow and cardiac function was conducted in patients with PTS occlusion stage of the lower extremities ( $n = 70$ ) versus a group of practically healthy persons ( $n = 20$ ). The following examination methods were used: phlebography, colour Doppler imaging (CDI) of the lower extremities, EchoCG, ECG, additional exsufflation flow (AEF).

**Results:** the occlusive disease type was confirmed by the data of the CDI and phlebography. The radiologic symptoms were typical and represented a sign of opacity rupture of the major vein. Patients had a marked change in cardiac output (CO). The systolic output index decreased to the greatest extent (by 19.3 %) and even in tachycardia ( $95.3 \pm 2.5$  beats/min), CO did not normalize, remaining 9 % below normal. Deficiency of blood volume (BV) due to deposition below the occlusion site of the affected limb occurred in 36 % of patients and reached 10.5 %. There was an increase in total peripheral resistance (TPR) to  $2178.1 \pm 10.3$  dynesxcm<sup>-5</sup>, due to a drop in CO. Since the mean arterial pressure increased by 14.6 %, the patients experienced a true increase in TPR. The initial AEF rate of deep veins (in orthostasis) in the presence of blood flow in superficial veins was equal to  $23.7 \pm 2.2$  ml/min. The Valsalva test led to an increase of 25.6 %, after the Valsalva maneuver – to a decrease of 56.6 %, and when the superficial vein blood flow was stopped by elastic compression – to a significant increase. At static vertical load, the AEF rate of deep veins was equal to  $41.1 \pm 1.4$  ml/min. Performing the Valsalva test led to its increase by 21.2 %, and the Valsalva maneuver led to a decrease by 19.8 %. **Conclusion:** in the PTS occlusion stage of the lower extremities, there was a decrease in the values of cardiac output in any position (horizontal and

vertical) of the patient, and the TPR increased. The higher the level of PTS occlusion, the greater the volume of venous blood deposition and inadequacy between arterial flow and venous outflow.

**Keywords:** post-thrombotic syndrome of the lower extremities, occlusion stage, cardiovascular dysfunction, color Doppler mapping, additional exfusion flow

For citation: Yarovenko G.V., Katorkin S.E. Changes in the cardiovascular system in post-thrombotic syndrome occlusion stage of the lower extremities. RMJ. 2023;5:2–5.

## Введение

Посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей (ПТФБ) встречается в 14–29 % случаев хронической венозной недостаточности (ХВН) и возникает у 20–50 % пациентов, перенесших тромбоз глубоких вен (ТГВ). Пациенты с ХВН клинического класса С4–С5 по классификации CEAP, развившейся в результате перенесенного ТГВ нижних конечностей, со значительным снижением трудоспособности и качества жизни в возрасте до 60 лет, подлежат этапной медицинской реабилитации [1, 2]. В связи с этим разработка персонализированных комплексных технологий обследования и лечения пациентов с ПТФБ является важной медико-социальной проблемой [3, 4].

Венозную недостаточность можно определить, как стойкое нарушение венозного оттока из нижних конечностей. Она вызвана изменением работы венозной системы, которая связана с венозной клапанной недостаточностью и затрагивает поверхностную или глубокую венозную систему нижних конечностей (или обе). Ультразвуковая доплерография является «золотым» стандартом диагностики венозной системы. Методика цветового доплеровского картирования (ЦДК) незаменима в силу своей неинвазивности, доступности постоянно совершенствующихся аппаратов УЗИ и является методом выбора [5, 6]. Инвазивные методы, включающие различные виды флебографии, компьютерную томографию с контрастированием, применяются в случаях высокой диагностической сомнительности, при трудности в постановке правильного диагноза [7]. В изученной нами литературе нет полной информации относительно функции сердца в период нарушения периферического венозного возврата и их взаимосвязи.

Цель исследования: изучение взаимосвязи состояния периферической венозной и артериальной гемо-

динамики с изменением сердечной функции у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии.

## Материал и методы

Протокол исследований был одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в исследовании, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом и этическими принципами, изложенными в Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации.

Проведен анализ артериального притока, венозного оттока и сердечной функции у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии, отечно-болевая форма, по классификации Г. Пратта в модификации М.И. Кузина ( $n = 70$ , возраст от 24 до 63 лет, длительность заболевания – от 3 до 6 мес.), в сравнении с группой практически здоровых лиц ( $n = 20$ , возраст от 27 до 53 лет). Использованы методы обследования пациентов: флебография, ЦДК вен и артерий нижних конечностей, ЭхоКГ, ЭКГ, дополнительный эксфузионный расход (ДЭР). Период наблюдения составил  $10,4 \pm 3,2$  дня стационарного лечения.

Критерии включения: возраст более 18 лет; подтвержденный диагноз ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии.

Критерии исключения: отказ пациента от подписания информированного согласия; наличие сахарного диабета; наличие клинически значимой артериальной патологии нижних конечностей; наличие клинически значимой сердечно-сосудистой патологии, беременность.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием параметрических критериев Стьюдента.

## Результаты и обсуждение

Все обследованные нами пациенты в различные анамнестические

сроки перенесли острый ТГВ нижних конечностей. Статистических различий между группами по полу ( $p = 0,98$ ) и возрасту ( $p = 0,84$ ) не зарегистрировали.

На момент госпитализации заболевание представлено окклюзионным типом, что нашло подтверждение по данным ЦДК и флебографии. Рентгенологически окклюзионная стадия ПТФБ выражалась симптомом «ампутации» тени, зачастую поверхностной бедренной и общей бедренной вены (ОБВ), реже – подколенной вены. Другим признаком являлась рентгенопозитивность путей коллатерального венозного оттока.

Нами с помощью комбинированных методов ультразвуковой диагностики у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии поверхностной вены бедра (ПБВ) обнаружено, что наряду с изменениями венозного возврата значимые изменения возникали и в артериальном притоке к нижним конечностям.

По скоростным характеристикам по ОБВ максимальная линейная скорость кровотока ( $V_{max}$ ) и средняя линейная скорость кровотока ( $V_{mean}$ ) не отличались от показателей у практически здоровых лиц, однако объемный кровоток ( $Q$ ) в пораженной конечности снижался на 16,23 %. Такие проявления возникали из-за стойкого спазма магистральных артерий, в частности поверхностной бедренной артерии (ПБА), с уменьшением их просвета. Площадь поперечного сечения (ППС) ПБА достигала  $0,54 \pm 0,03$  см<sup>2</sup> (уменьшалась на 10,43 % относительно ППС ПБА у лиц в контрольной группе).

В результате нарушения венозного возврата по ПБВ по большой подкожной вене (БПВ) происходил основной отток крови из пораженной конечности. ППС БПВ достигала  $23,03 \pm 4,92$  см/с, увеличиваясь в 2,08 раза относительно контрольной группы значительно возрастали  $V_{max}$  и  $V_{mean}$ , но из-за не фазного

кровотока (они были мало различимы)  $V_{max}$  достигала  $23,03 \pm 4,92$  см/с, в 1,9 раза относительно показателя у лиц из контрольной группы. За счет увеличения ППС и ускорения кровотока по БПВ существенно возрастал объемный кровоток (в 3,8 раза выше по сравнению с показателем у лиц из контрольной группы. Артериальный приток в пораженную нижнюю конечность фиксировался на 51,08 %, а по мышечным и подкожным венозным коллатералям из нее оттекало до 48,92 % крови. Объемный коллатеральный кровоток (ОКК) достигал  $234,21 \pm 19,45$  мл/мин, следовательно, при ПТФБ (в стадии окклюзии ПБВ) по БПВ осуществлялся отток более половины всей поступающей в конечность крови. Остальная часть венозной крови эвакуировалась по системе мышечных и подкожных венозных коллатералей, также у этих пациентов снижался артериальный приток в связи со стойким спазмом артерий и уменьшением кровоснабжения пораженной конечности.

При развитии ПТФБ и выраженном изменении центральной гемодинамики у пациентов фиксировалось изменение показателей сердечной функции. Уменьшался ударный индекс (УИ) на 19,3 %, и даже при тахикардии ( $95,3 \pm 2,5$  уд/мин) не восстанавливался сердечный выброс, снижаясь на 9 % по сравнению с показателем у лиц из контрольной группы (различие статистически не значимо). Уменьшение УИ обуславливало снижение ударной работы левого желудочка в среднем на 8,9 %. В горизонтальном положении сердечный индекс (СИ) уменьшался на 12 %, УИ – на 17 %, а в ортостазе – на 17 и 29 % соответственно при увеличении объема циркулирующей крови (ОЦК) на 5 %, в вертикальном положении по сравнению с горизонтальным уменьшение ОЦК составляло в среднем 3 %. При этом УИ в горизонтальном положении меньше на 32 %, чем в ортостазе. Дефицит ОЦК вследствие депонирования крови ниже места окклюзии определялся у 36 % пациентов с ПТФБ и составлял 10,5 %.

Возникал рост общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС) до  $2178,1 \pm 10,3$  дин·с/см<sup>5</sup>

Таблица 1. Характеристика пациентов с ПТФБ нижних конечностей и практически здоровых лиц

Показатель	Основная группа (n = 70)	Контрольная группа (n = 20)
Возраст, годы	$46,2 \pm 1,2$	$35,5 \pm 5,7$
Пол, n (%)		
Мужской	16 (22,9)	9 (45,0)
Женский	54 (77,1)	11 (55,0)

(на 26,8 %), который частично обусловлен падением СВ. Так как артериальное давление увеличивалось на 14,6 % относительно контроля, у таких пациентов определялось существенное возрастание ОПСС.

При изучении внутрисердечного давления среднее давление в правом предсердии составляло  $1,92 \pm 0,68$  мм рт. ст., что было ниже, чем у практически здоровых лиц контрольной группы. При анализе фазовой структуры сердечного цикла установлено удлинение (на 20,6 %) периода напряжения миокарда. Это происходило за счет увеличения продолжительности фазы асинхронного и изометрического сокращения. Отмечалась тенденция к удлинению периода механической систолы и укорочению периода изгнания. Удлинение продолжительности общей систолы не приводило к нормализации ее соотношения с продолжительностью периода напряжения миокарда (ПНМ), при этом индекс напряжения миокарда (ИНМ) был увеличен на 15,5 %. Изменение фазовой структуры сердечного цикла у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии приводило к удлинению ПНМ, что изменяло совокупность продолжительности фаз систолы и механического коэффициента, а также к увеличению ИНМ. Изменение показателей кровотока и сердечной функции у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии представлены в таблице 2.

При регистрации ЭКГ были установлены изменения в виде снижения или повышения сегмента ST, уплощения или иногда даже инверсии зубца T. Наличие тахикардии и болевого синдрома в пораженной нижней конечности у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии способствует нарушению процессов

реполяризации миокарда в связи с усилением симпатических влияний.

Посттромбофлебитическая болезнь нижних конечностей в стадии окклюзии характеризуется фазовым синдромом гиподинамии миокарда, снижением СВ, значительным ростом периферического сосудистого сопротивления, гиповолиемией и проходящими изменениями на ЭКГ.

При проведении анализа полученных показателей сердечно-сосудистой гемодинамики нами установлено, что снижение ударного объема (УО) сердца возникает как первичное изменение, не связанное с ростом ОПСС или тахикардией. Снижение УО сердца возникает из-за его недогрузки, что подтверждается установленными нами изменениями центрального венозного давления и фаз сердечного цикла. Недогрузка сердца связана с формирующейся гиповолиемией (в 38 % случаев), обусловленной застоем венозной крови в нижних конечностях и внеклеточной потерей жидкости. Важно констатировать тот факт, что уменьшение СВ в данном случае наиболее выражено, чем снижение ОЦК. Причина снижения СВ – гиповолиемия в совокупности с оскудением венозного возврата к сердцу.

Проведен анализ ДЭР в глубоких венах в положении ортостаза у пациентов с фиксированным венозным оттоком по поверхностным венам, его исходные значения –  $23,7 \pm 2,2$  мл/мин. После пробы Вальсальвы отмечено увеличение ДЭР до  $29,7 \pm 3,4$  мл/мин (на 25,6 %). После проведения маршевой пробы ДЭР снижался до  $10,2 \pm 1,1$  мл/мин (на 56,6 %) от начального значения.

Отключение кровотока из поверхностных вен путем эластической компрессии при проведении функциональных проб способство-

Таблица 2. Изменения показателей кровотока и сердечной функции у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии относительно здоровых добровольцев

Показатель	Основная группа (n = 70)	Контрольная группа (n = 20)	Изменение показателя
V <sub>max</sub> ОБВ, см/с	56,81 ± 8,68	59,14 ± 6,64	–
V <sub>mean</sub> , ОБВ, см/с	16,01 ± 3,62	17,2 ± 2,53	–
Объемный кровоток по ОБВ, мл/мин	458,78 ± 18,09	533,24 ± 9,44	↓ на 16,23 %
ППС ПБА, см <sup>2</sup>	0,54 ± 0,03	0,59 ± 0,04	↓ на 10,43 %
V <sub>mean</sub> , БПВ, см/с	22,07 ± 5,81	7,88 ± 7,7	↑ в 2,8 (p ≤ 0,01)
Объемный кровоток по БПВ, мл/мин	240,03 ± 18,14	63,16 ± 11,53	↑ в 3,8 (p ≤ 0,001)
ППС БПВ, см <sup>2</sup>	0,24 ± 0,09	0,085 ± 0,12	↑ в 2,08 (p ≤ 0,01)
ОКК, мл/мин	234,21 ± 19,45	119,34 ± 9,3	↑ до 49,28 % (p ≤ 0,01)
ЧСС, уд/мин	95,3 ± 2,5	59,08 ± 1,8	↑ на 38,09 %
УИ, мл/м <sup>2</sup>	28,35	33,82	↓ на 19,3 % (p ≤ 0,05)
СИ, мл/мин/м <sup>2</sup>	2,76	3,01	↓ на 8,9 %
ОПСС, дин×с×см-5	2178,1 ± 10,3	1594,29 ± 9,75	↑ на 26,8 %
ОЦК, л	4,04	4,46	↓ на 10,5 %
Среднее давление в правом предсердии, мм рт. ст.	1,92 ± 0,68	2,21 ± 0,44	↓ на 15,1 %
Индекс напряжения миокарда, ед.	28,75	24,3	↑ на 15,5 %
Период напряжения миокарда, мс	90,75	72,05	↑ на 20,6 % p ≤ 0,05

Таблица 3. Изменение показателей ДЭР (мл/мин) у пациентов с ПТФБ нижних конечностей в стадии окклюзии относительно здоровых добровольцев

Показатель	Основная группа (n = 70)	Контрольная группа (n = 20)	Изменение показателя
Глубокие вены (ортостаз) при оттоке по поверхностным венам	23,7 ± 2,2	21,4 ± 1,7	↑ на 8 %
При пробе Вальсальвы	29,7 ± 3,4	22,1 ± 2,2	↓ на 25,6 % (p ≤ 0,05)
При маршевой пробе	10,2 ± 1,1	15,9 ± 1,5	↓ на 56,6 % (p ≤ 0,01)
Глубокие вены (ортостаз) при отключенном оттоке по поверхностным венам	41,1 ± 1,4	37,4 ± 2,7	↑ на 9 %
При пробе Вальсальвы	49,8 ± 3,2	39,24 ± 2,8	↑ на 21,2 % (p ≤ 0,05)
При маршевой пробе	32,9 ± 1,6	39,4 ± 2,1	↓ на 19,8 % (p ≤ 0,05)

вало значительному подъему ДЭР. В ортостазе ДЭР в глубоких венах зафиксирован на значениях 41,1 ± 1,4 мл/мин. После проведенной пробы Вальсальвы наблюдалось его возрастание до 49,8 ± 3,2 мл/мин (на 21,2 %), а маршевая проба снижала ДЭР до 32,9 ± 1,6 мл/мин (на 19,8 %). Изменение показателей ДЭР у пациентов с ПТФБ в стадии окклюзии представлено в таблице 3.

Проводя анализ значений ДЭР в глубоких венах с функцией венозного оттока по поверхностным венам и при его ограничении, следует заключить, что при ПТФБ в стадии окклюзии значительно страдает венозный отток из нижних конечностей. Отсутствие кровотока в этих магистральных венозных сосудах способствует выраженному возрастанию ДЭР при выполнении функциональ-

ных проб. При ПТФБ в стадии окклюзии ДЭР отражает уровень несоответствия капиллярного венозного притока магистральному венозному оттоку. Из-за возникающего патологического состояния в глубоких венах кардинально ухудшается их функция, поверхностные вены с сохраненным венозным кровотоком остаются основной системой венозного возврата.

#### Заключение

На стадии окклюзии ПТФБ нижних конечностей отмечается снижение значений СВ в любом положении пациента (в горизонтальном и вертикальном), с возрастанием ОПСС на 26,8 %. Подтверждено, что в горизонтальном и в вертикальном положении СИ и УИ уменьшаются при незначительном увеличении ОЦК.

Уменьшение ОЦК в вертикальном положении по сравнению с горизонтальным составляет в среднем 3 %. При этом УИ в горизонтальном положении меньше на 32 %, чем в ортостазе. Возникающая тахикардия (до 95 уд/мин) тормозит возникновение значимого падения СИ. Чем выше уровень окклюзии, тем больший объем депонирования венозной крови и значительнее несоответствие артериального притока к венозному оттоку. Поэтому у пациентов с окклюзионной формой ПТФБ нижних конечностей необходимо проводить индивидуальный выбор лечебной (консервативной) тактики коррекции ОЦК из-за установленных сдвигов кровообращения.

Список литературы находится в редакции

## Агонисты имидазолиновых рецепторов как современные антигипертензивные средства центрального действия

А.Е. Гуляев, д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник «National Laboratory Astana», Назарбаев Университет, г. Астана

**Общеизвестно, что сердечно-сосудистые заболевания являются ведущей причиной смерти во всем мире, при этом большинство смертей связано с артериальной гипертензией в результате провокации ишемической болезни сердца или инсульта, и, по данным ВОЗ, более трех четвертей этих смертей приходится на страны с низким и средним уровнем дохода [1]. Многочисленные клинические исследования однозначно демонстрируют, что снижение АД у взрослых с высоким исходным его уровнем является эффективным средством профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений.**

Обычное определение гипертонии основано на среднем систолическом АД (САД)  $\geq 140$  мм рт. ст., диастолическом АД (ДАД)  $\geq 90$  мм рт. ст. Используя это определение, было подсчитано, что  $\approx 1,4$  миллиарда взрослых во всем мире страдают гипертонией, но только  $< 14\%$  из них контролируют АД с помощью антигипертензивной лекарственной терапии до уровня САД/ДАД  $< 140/90$  мм рт. ст. в странах с высоким уровнем дохода населения и  $< 8\%$  в странах с низким и средним уровнем дохода [2].

Таким образом, несмотря на то, что сегодня постановка диагноза АГ не вызывает особых трудностей, в арсенале врача имеется широкий выбор клинически эффективных фармакологических средств для лечения АГ и определены оптимальные схемы терапии в различных клинических ситуациях, контроль над уровнем АД часто остается неадекватным, а количество людей с неконтролируемым АД постоянно увеличивается во всем мире [3]. В этом заключается современный парадокс феномена АГ.

Рекомендации ВОЗ по медикаментозной терапии артериальной гипертензии (АГ) от 2021 года [4] совершенно не уделяют внимание гипотензивным препаратам центрального действия. Это практически закономерно, если вспомнить, что и ранее в США и Западной Ев-

ропе игнорировалась разработанная еще исследователями СССР (от создателя метода измерения артериального давления Н.С. Короткова до создателя нейрогенной теории Г.С. Ланга) гипотеза патогенеза гипертонической болезни, а, следовательно, игнорировалось применение и гипотензивных препаратов центрального действия.

Избыточное концентрирование внимания на роли ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в патогенезе привело к современному положению с медикаментозной терапией, когда механизм используемых препаратов направлен только на сдерживание уровня АД и препятствие его повышению на уровне периферических механизмов поддержания тонуса сосудов. При этом не уделяется достаточного внимания центральному механизму формирования гипертонической болезни, воздействие идет только на синдром повышенного давления, называемый «артериальной гипертензией».

К настоящему времени от ранее обширной группы антигипертензивных препаратов центрального действия остались и реально используются в клинической практике моксонидин и рилменидин, последний не зарегистрирован в Казахстане. Предполагают, что в основе антигипертензивного эффекта лежит агонизм в отношении

II-имидазолиновых рецепторов нейронов, расположенных в вентролатеральных ядрах продолговатого мозга.

Довольно робкое и очень медленное внедрение препарата моксонидин в практику, собственно, и явилось поводом для написания настоящей статьи, имеющей своей целью обратить внимание практикующих врачей на реальную возможность более успешно контролировать повышенное артериальное давление и улучшать жизненный прогноз своих пациентов.

### Фармакология моксонидина

Моксонидин является агонистом имидазолиновых рецепторов. Существует три типа имидазолиновых рецепторов. Имидазолиновые рецепторы 1 типа локализованы в центральной нервной системе (в ядрах ретикулярной формации, ростральной вентролатеральной области продолговатого мозга). Их активация приводит к снижению активности симпатoadренальной системы, уровня норадреналина и, следовательно, уровня АД за счет снижения периферического сосудистого сопротивления при одновременном уменьшении частоты сердечных сокращений. Имидазолиновые рецепторы 2 типа находятся в симпатических нервных окончаниях (регулируют высвобождение но-

радреналина и адреналина) и почках (при их стимуляции снижается уровень ренина плазмы, обеспечивается умеренный натрийуретический эффект). Имидазолиновые рецепторы 3 типа обнаружены в поджелудочной железе (регулируют секрецию инсулина бета-клетками островков Лангерганса). Свой вклад в антигипертензивное действие моксонидина также может вносить предсердный натрийуретический пептид, участвующий в поддержании гемодинамики за счет мочегонного, натрийуретического и сосудорасширяющего действия [5].

Механизм положительного влияния моксонидина на углеводный обмен определяется тем, что препарат, воздействуя на  $I_1$ -рецепторы в клетках Лангерганса поджелудочной железы, усиливает секрецию инсулина в ответ на нагрузку глюкозой, а также увеличивает экспрессию  $\beta$ -субъединиц рецептора инсулина, способствуя усилению инсулин-стимулированного захвата глюкозы скелетной мускулатурой [6].

Стимуляция моксонидином  $I_1$ -рецепторов на мембранах адипоцитов приводит к усилению липолиза. Имеются экспериментальные свидетельства того, что через воздействие на имидазолиновые  $I_1$ -рецепторы в печени моксонидин тормозит синтез и секрецию триглицеридов печенью более чем на 75% от исходного уровня [7].

В целом, моксонидин является примером эффективной разработки антигипертензивного препарата с многофакторным действием, в частности воздействующего на центральные патогенетические механизмы развития АГ и одновременно положительно влияющего как на обмен глюкозы, так и на липидный профиль, обладающего высокой аффинностью к II-подтипу имидазолиновых рецепторов [8, 9].

#### Клиническая фармакология моксонидина

Моксонидин в таблетированной форме хорошо абсорбируется с биодоступностью 88%. Большая часть дозы выводится с мочой в неизменном виде. Хотя период полувы-

ведения составляет всего около 2,2 часа, артериальное давление можно контролировать с помощью однократной суточной дозы.

Моксонидин показан для лечения эссенциальной или первичной гипертензии. Эффективен как большинство гипотензивных средств первой линии при использовании в качестве монотерапии [10, 11]. При совокупном анализе результатов 14 постмаркетинговых исследований моксонидина, проведенных с участием 91170 пациентов, была продемонстрирована хорошая переносимость моксонидина, назначаемого, как правило, в дозе 0,2-0,4 мг в день пациентам с АГ [11].

Если ранее довольно часто моксонидин назначали в виде монотерапии, то в последние годы, в соответствии с международными рекомендациями, преимущественно в составе комбинированной терапии. Так, рекомендации международного общества гипертензии 2020 года [12] поддерживают использование в комбинированной терапии препаратов центрального нейротропного действия, которые представлены на сегодняшний день в основном моксонидином.

Моксонидин снижает АД так же эффективно, как и большинство гипотензивных средств первого ряда, при использовании в качестве монотерапии и является эффективной дополнительной терапией в сочетании с другими гипотензивными средствами.

Моксонидин совместим со всеми классами антигипертензивных препаратов, это обеспечивает возможность его применения для длительной комбинированной терапии.

Эффективность моксонидина была подтверждена в долгосрочных клинических исследованиях. Исследование TOPIC показало высокую клиническую эффективность моксонидина, который вызывал выраженное снижение АД более чем у половины пациентов при назначении в качестве монотерапии [13].

В многоцентровом исследовании SAMUS, которое проводилось в Германии с участием более 4000 пациентов с метаболическим

синдромом и АГ у пациентов, принимающих моксонидин наряду с повышением чувствительности к инсулину, улучшением показателей углеводного и липидного обмена, было отмечено снижение массы тела и уровня лептина [14, 15]. Побочные эффекты наблюдались у 9,4% пациентов, что соответствует результатам рандомизированных контролируемых исследований. Так, сухость во рту зарегистрирована у 3,6%, а такие побочные эффекты, как головная боль, астения и головокружение – у 1-2% пациентов. Побочные эффекты, в том числе серьезные нежелательные явления, не были связаны с дозировкой, продолжительностью лечения, полом или возрастом. В целом моксонидин хорошо переносился больными АГ. Следует заметить, что сухость во рту и слабость могут уменьшаться при назначении на ночь амлодипина.

Моксонидин не снижает частоту сердечных сокращений, как это может происходить с клонидином. Период полувыведения моксонидина из плазмы составляет всего 2-3 часа. Таким образом, его гораздо более длительная продолжительность действия предполагает удержание в ЦНС и прочное связывание с рецепторами имидазолина первого типа. В отличие от других препаратов центрального действия, моксонидин подвергается значительному почечному клиренсу, и его дозу необходимо тщательно корректировать в соответствии со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ).

Нефропротективный эффект моксонидина изучался в ряде исследований, которые показали, что прием препарата в подгруппе пациентов, исходно имевших микроальбуминурию, прием моксонидина в дозе 0,4 мг/сут в течение 6 месяцев наблюдения достоверно снижало уровень микроальбуминурии и способствовало полному восстановлению функционального почечного резерва [16]. Моксонидин не следует назначать при тяжелых нарушениях (СКФ <30 мл/мин).

Например, для пациентов с умеренным нарушением функции по-

чек (т.е. с СКФ от 30 до 60 мл/мин) однократная доза моксонидина не должна превышать 0,2 мг, а суточная доза не должна превышать 0,4 мг. Пациентам с тяжелой почечной недостаточностью (т.е. СКФ <30 мл/мин) не следует применять моксонидин.

То же верно и для пациентов с сердечной недостаточностью на поздней стадии; в большой группе пациентов с сердечной недостаточностью класса II–IV Нью-Йоркской кардиологической ассоциации с пониженной фракцией выброса форма моксонидина с замедленным высвобождением, принудительно титрованная до 1,5 мг 2 раза в день, была связана с ранним увеличением заболеваемости и смертности. Моксонидин не следует применять при сердечной недостаточности [17-19].

Хотя моксонидин может вызывать меньше побочных эффектов, чем клонидин, сухость во рту и сонливость все же могут возникать. Примерно 5% пациентов выбыли из клинических испытаний из-за побочных эффектов. Хотя испытания были короткими, рикошетная гипертензия, по-видимому, не является серьезной проблемой после прекращения приема моксонидина. Отскок артериальной гипертензии может возникнуть, если пациент одновременно прекратит прием бета-адреноблокатора. Пациенты, прекращающие эту комбинацию, должны сначала отменить бета-блокатор.

Поскольку агонизм по отношению к  $\alpha$ -адренорецепторам не является единственным механизмом действия моксонидина, препарат, в отличие от клонидина, не вызывает рикошетной гипертензии. Помимо этого, у большинства пациентов, получающих моксонидин, отсутствует седативный эффект, особенно при назначении препарата на ночь. Предварительные результаты позволяют предположить, что моксонидин может уменьшать кашель у пациентов, получающих ингибиторы АПФ. Как и у других, центрально действующих ингибиторов симпатической нервной системы, у моксонидина есть некоторые анти-

гипертензивные преимущества перед препаратами с периферическим механизмом действия. В сочетании с периферическими вазодилаторами, например антагонистами кальция, моксонидин позволяет преодолеть развитие рефлекторной симпатической стимуляции, вызванной периферической вазодилатацией и являющейся причиной сердцебиения и тахикардии [20].

#### Моксонидин и метаболический синдром

Важным достоинством моксонидина является положительное влияние на углеводный и липидный обмен. Моксонидин повышает чувствительность тканей к инсулину за счет улучшения инсулинзависимого механизма транспорта глюкозы в клетки, снижает уровень инсулина, лептина и глюкозы в крови, уменьшает содержание триглицеридов и свободных жирных кислот, показатели воспаления, повышает уровень холестерина ЛПВП. У пациентов с избыточной массой тела прием моксонидина приводил к снижению веса (CAMUS, MERSY) [14, 21]. У пациентов с артериальной гипертензией, избыточным весом, ожирением и инсулинорезистентностью терапия моксонидином в дозе 0,4 мг/сут в течение 8 недель приводила к увеличению скорости инфузии глюкозы и повышению чувствительности тканей к инсулину на 21%, что было показано в двойном слепом плацебо контролируемом рандомизированном исследовании [22]. В исследовании ALMAZ у пациентов с артериальной гипертензией, избыточной массой тела, инсулинорезистентностью и нарушением толерантности к глюкозе либо бессимптомным сахарным диабетом, моксонидин повышал чувствительность тканей к инсулину так же эффективно, как и метформин. У пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом комбинированная терапия моксонидином и периндоприлом на фоне приема метформина была более эффективна, чем комбинированная терапия периндоприлом и

индапамидом замедленного высвобождения на фоне приема метформина, и сопоставима с комбинированной терапией периндоприлом и индапамидом замедленного высвобождения и амлодипином [23]. Моксонидин обладает органопроTECTИВНЫМ действием: уменьшает гипертрофию миокарда левого желудочка, улучшает диастолическую функцию сердца, когнитивные функции мозга, снижает микроальбуминурию, уменьшает толщину комплекса интима-медиа сонных артерий, улучшает эластичность сосудистой стенки, что косвенно подтверждается уменьшением скорости пульсовой волны на фоне терапии препаратом. В рандомизированном открытом исследовании у пациенток с артериальной гипертензией в постменопаузе применение моксонидина приводило к уменьшению процессов остеопороза за счет увеличения остеокальцина и остеопротегерина, а также регистрировалось статистически значимое повышение активности теломеразы, что свидетельствует о замедлении процессов репликативного клеточного старения [24, 25].

Рекомендуется при отсутствии контроля АД комбинацией из трех препаратов усилить терапию путем добавления спиронолактона или, если не допускается применение других диуретиков, добавить бета-блокатор или моксонидин или альфа-блокатор [26].

При рассмотрении персонализированного подхода к комбинированной антигипертензивной терапии для пациентов с метаболическими нарушениями, ожирением, а также сахарным диабетом следует учесть, что агонист центральных имидазолиновых рецепторов моксонидин оказывает максимальное влияние на снижение инсулинорезистентности среди антигипертензивных препаратов [27]. Совсем недавно появились первые рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с сахарным диабетом и предиабетом, подготовленные экспертами Евразийской ассоциации кардиологов в 2021 году, где уделено

Таблица 1. Рекомендуемая гипотензивная терапия при ожирении/гипертензии или метаболическом синдроме

Класс препаратов	Сопутствующие заболевания в пользу показаний	Комментарии
<b>Препараты первой линии</b>		
Ингибиторы АПФ	Сахарный диабет, застойная кардиомиопатия, перенесенный инфаркт миокарда	Отсутствие неблагоприятного воздействия на метаболизм глюкозы и липидов
Антагонисты рецепторов ангиотензина II	Сахарный диабет, ХСН с низким выбросом, непереносимость иАПФ – кашель	
<b>Препараты второй линии</b>		
Агонисты имидазолинового рецептора, II-агонисты (моксонидин)	Избыточный вес, ожирение, дислипидемия, метаболический синдром, микроальбуминурия, почечная недостаточность и ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет, предиабет	Предпочтительная комбинация с препаратами первой линии в связи с улучшением в метаболизме глюкозы, чувствительности к инсулину и дислипидемии у страдающих ожирением и гипертонией
<b>Дополнительные препараты для комбинированной терапии</b>		
Блокаторы кальциевых каналов	Наджелудочковая тахикардия, стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, протеинурия	Дигидропиридиновые производные являются предпочтительными из-за антигипертензивной эффективности
Диуретики	Задержка натрия, отеки, почечная недостаточность, ХСН из-за систолической дисфункции	Терапия низкими дозами тиазидов предпочтительна для минимизации неблагоприятных метаболических и электролитных нарушений
β-блокаторы	Стенокардия, тахикардия, перенесенный инфаркт миокарда, ХСН вследствие систолической дисфункции	Вероятно увеличение веса (0,5-3,5 кг), нежелательно / противопоказаны при обструктивной болезни легких
α-блокаторы	Ожирение и диабет	Улучшают углеводный и липидный обмены, повышают чувствительность тканей к инсулину, улучшают почечную гемодинамику
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Резистентная гипертензия и ожирение	У спиронолактона перекрестное взаимодействие около 30% с андрогенным рецептором – нежелательные эффекты: гинекомастия и низкое либидо у мужчин. Эплеренон – более специфический рецептор альдостерона, антагонист, применяемый у пациентов с непереносимостью спиронолактона. Оба эти препарата вызывают гиперкалиемию, но реже при приеме эплеренона

Примечания: ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

внимание применению моксонидина [28].

Особый вариант гипертензии – гипертензия на фоне ожирения или гипертензия как компонент метаболического синдрома (гипертензия + диабет + ожирение). В данном случае «особый» именно по сложности выбора средств медикаментозной терапии. И следует указать на принципиально важное значение моксонидина как препарата выбора в этой ситуации.

Моксонидин имеет благоприятное действие сразу на несколько терапевтических мишеней: артери-

альная гипертензия, инсулинорезистентность, масса тела, углеводный и липидный обмены [29-34].

Надеюсь, что не лишней будет приведенная ниже таблица, суммирующая рекомендации при выборе антигипертензивных препаратов при сочетании гипертензии и нарушений метаболизма глюкозы и липидов.

При рассмотрении рекомендуемой гипотензивной терапии при ожирении или метаболическом синдроме, безусловно, следует помнить, что пока не хватает надлежащим образом спланированных РКИ для

абсолютной поддержки приведенных выше рекомендаций, которые основаны преимущественно на патофизиологических соображениях и фармакодинамических данных.

Назначение моксонидина врачом возможно на любом этапе терапии АГ при наличии клинической целесообразности и обосновании терапии, особенно у больных, которым назначение моксонидина принесет наибольшую пользу, – пациентам с метаболическими нарушениями, в перименопаузе, частыми психоэмоциональными стрессами [35].

### Моксонидин при необходимости относительно быстрого снижения АД

При клиническом состоянии пациентов, часто встречающемся в практике врача, когда ранее использовали термин «гипертонический криз», а теперь заменяют данный термин на «резкое повышение АД, не сопровождающееся поражением органов-мишеней» или «внезапное выраженное индивидуально-значимое повышение АД», или любой другой, соответствующий характеристикам клинической картины, необходимо отметить значимость использования моксонидина.

Моксонидин снижает АД в течение первых 30 мин, он более эффективен, чем каптоприл, при кризах с высокой симпатической активностью. При этом выявлено преимущество моксонидина прежде всего в отношении длительности антигипертензивного действия: после применения препарата у пациентов отсутствует повышение АД через 4-12 ч после криза, в отличие от каптоприла. Моксонидин снижает АД плавно и без резких падений, при этом обладает положительными фармакокинетическими особенностями (быстрое начало действия, максимальная концентрация в сыворотке примерно через 1 ч, короткий период полувыведения (2,5 ч и 5,0 ч для метаболита с низкой активностью), высокая биодоступность – 88%). Прием пищи не влияет на фармакокинетику [36].

### Моксонидин при коррекции АД у пожилых

Следует отметить, что осторожный и взвешенный подход к назначению антигипертензивной терапии особенно актуален в случае с пациентами пожилого возраста, которые составляют основную массу пациентов, к которым совершаются выезды

бригад скорой медицинской помощи по поводу повышения АД.

При этом есть основания обратить внимание на данные исследования COMPASS, которые показывают, что на фоне терапии моксонидином в течение 12 мес. у пациенток с АГ и остеопенией в период постменопаузы эффективно контролировалось АД. Кроме этого, отмечалось усиление процессов костеобразования и повышение активности теломеразы, снижение веса тела по сравнению с бисопрололом [37]. Регистрировалось снижение артериальной жесткости, что выражалось в статистически значимом снижении скорости пульсовой волны. Данные результаты свидетельствуют о протективном эффекте моксонидина при возрастных изменениях в сосудистой стенке и на костный метаболизм. Таким образом, моксонидин имеет потенциал применения не только в кардиологической, но и в гериатрической/геронтологической практике [38].

### Заключение

Моксонидин – пероральный гипотензивный препарат из группы симпатолитиков 2-го поколения.

У пациентов с легкой и умеренной артериальной гипертензией моксонидин снижает артериальное давление так же эффективно, как и большинство антигипертензивных средств первой линии, при использовании в качестве монотерапии.

При более тяжелых формах гипертензии моксонидин также является эффективной дополнительной терапией в сочетании с другими гипотензивными средствами. Именно добавление моксонидина к комплексной терапии позволяет контролировать артериальное давление и обеспечивать поддержание его целевого уровня.

Моксонидин при необходимости может использоваться для относи-

тельно быстрого снижения артериального давления при неосложненных кризах.

Препарат улучшает метаболический профиль у пациентов с артериальной гипертензией и сахарным диабетом или с нарушенной толерантностью к глюкозе, хорошо переносится, имеет низкий потенциал лекарственного взаимодействия.

Наибольшую пользу от применения препарата моксонидин смогут получить пациенты, имеющие повышенную активность симпатической нервной системы и метаболические нарушения, такие как сахарный диабет, предиабет, избыточная масса тела и ожирение, пациентки в перименопаузе, а также больные, испытывающие частый психоэмоциональный стресс.

Таким образом, моксонидин, который применяется в клинической практике более 25 лет, в настоящее время является наиболее часто используемым гипотензивным препаратом центрального механизма действия. Это обусловлено не только его выраженным влиянием на АД, но и благоприятными метаболическими эффектами и хорошей переносимостью. Несмотря на то, что моксонидин не входит в первую линию гипотензивных препаратов, имеется определенная категория пациентов, для которых этот препарат является препаратом выбора. Это, прежде всего пациенты с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом или ожирением. Для таких пациентов моксонидин рассматривается как приемлемый вариант для проведения комбинированной терапии в сочетании с ингибиторами АПФ, АРА II, антагонистами кальция, диуретиками, а при лечении пациентов с рефрактерностью к препаратам первого ряда или их непереносимостью может быть альтернативой этим препаратам.

### Список литературы:

1. World Health Organisation. Cardiovascular diseases (CVDs). Key Facts. 2017. [website]. (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>). Accessed March 31, 2021.
2. World Health Organisation. Hypertension. Key Facts. 2019. [website]. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>. Accessed March 31, 2021.
3. Al-Makki A, et al. Hypertension Pharmacological Treatment in Adults: A World Health Organization Guideline Executive Summary. Hypertension. 2022 Jan;79(1):293-301.
4. Recommendations in the World Health Organization Guideline: Pharmacological Treatment of Hypertension in Adults 2021. CVD indicates cardiovascular disease; and WHO, World Health Organization.

5. Рудык Ю.С. Моксонидин в современном лечении артериальной гипертензии. Рациональна фармакотерапія. 2017.3(44). С. 5-22.
6. Ernberger P, Ishizuka T, Liu S. et al. Mechanisms of antihyperglycemic effects of moxonidine in the obese spontaneously hypertensive Koletsky rat (SHROB) // J Pharmacol. Exp. Ther. – 1999. – Vol. 288. – P. 139-1347.
7. Velliquette R.A., Kossover R., Previs S.F. et al. Lipid-lowering actions of imidazoline antihypertensive agents in metabolic syndrome X // Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol. – 2006 Jan. – 372 (4). – 300-312.
8. Ziegler D, Haxhiu M.A., Kaan E.C. et al. Pharmacology of moxonidine, an I1-imidazoline receptor agonist // J. Cardiovasc. Pharmacol. – 1996. – Vol. 27 (Suppl. 3). – S. 26-37.
9. Karlaftis E.F., Hatzitolios A.I., Karlaftis A.F. et al. Effects of moxonidine on sympathetic nervous system activity: An update on metabolism, cardio, and other target-organ protection // J. Pharm. Bioallied. Sci. – 2013. – Vol. 5. – P. 253-256.
10. Waters J, Ashford J, Jager B, Wonnacott S, Verboom CN Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension - Results of the TOPIC (Trial Of Physiotens In Combination) Study Cochrane Central Register of Controlled Trials Journal of clinical and basic cardiology, 1999, 2(2), 219-224.
11. Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA: Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. Drugs. 2006;66(4):477-96.
12. Thomas Unger et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines Hypertension. 2020;75:1334–1357.
13. Waters J, Ashford J, Jager B et al. Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension – results of the TOPIC Study. J. Clinical Basic Cardiol., 1999, 2.219-224.
14. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study J Hum Hypertens. 2004 Sep; 18 (9):669-75.
15. A. F. Sanjuliani, V. Genelhu de Abreu, J. Uelers Braga, E. A. Francischetti Effects of Moxonidine on the Sympathetic Nervous System, Blood Pressure, Plasma Renin Activity, Plasma Aldosterone, Leptin, and Metabolic Profile in Obese Hypertensive Patients. Journal of Clinical and Basic Cardiology 2004; 7 (Issue 1-4), 19-25.
16. Трусов В.В., Аксенов К.В. Влияние агониста имидазолиновых рецепторов моксонидина на состояние микроциркуляции и функцию почек у больных артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2-го типа. Кардиология 2003;43(9):44-8.
17. Messerli F. Moxonidine: a new and versatile antihypertensive. J Cardiovasc Pharmacol 2000;35(Suppl 4):S53-S56.
18. Schachter M, Mitchell G, Niziol C, Abhyankar BA. Antihypertensive efficacy of moxonidine in primary care: a ‘real-life’ study. Int J Clin Pract 2003;57:479-82.
19. The MOXCON Investigators. Adverse mortality effect of central sympathetic inhibition with sustained-release moxonidine in patients with heart failure (MOXCON). Eur J Heart Fail 2003;5:659-67.
20. Jan Vachek The use of moxonidine in the treatment of arterial hypertension Vnitr Lek. Summer 2021;67(3):170-172.
21. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. nt J Hypertens. 2013;2013:541689. doi: 10.1155/2013/541689.
22. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulinresistant hypertensives. J Hypertens 1999;17(Suppl 3):S29-S35.
23. Скибицкий В.В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. Кардиология, 2020;60(4). doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1112].
24. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Базаева Е.В., Шарашкина Н.В., Стражеско И.Д., Котовская Ю.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациентов с остеопенией. Кардиология. 2018;58(7):36-45.
25. Eruslanova, Kseniia; Dudinskaya, Ekaterina; Bazaeva, Ekaterina; Tkacheva, Olga THE POSITIVE EFFECT OF MOXONIDINE ON TELOMERASE ACTIVITY Journal of Hypertension: April 2021 - Volume 39 - Issue - p e95 doi: 10.1097/01.hjh.0000745348.75502.24.
26. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, 2020. [http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62\\_2](http://cr.rosminzdrav.ru/recomend/62_2)
27. Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. – М.: Медиа Медика; 2008.
28. Чазова И.Е., Шестакова М.В., Жернакова Ю.В., Блинова Н.В., Маркова Т.Н., Мазурина Н.В., Ежов М.В., Терещенко С.Н., Жиров И.В., Комаров А.Л., Миронова О.Ю., Юричева Ю.А., Сухарева О.Ю. Евразийские рекомендации по профилактике и лечению сердечно-сосудистых заболеваний у больных с диабетом и предиабетом (2021). Евразийский кардиологический журнал. 2021; (2):6-61, <https://doi.org/10.38109/2225-1685-2021-2-6-61>
29. Haenni A, Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulinresistant hypertensives. J Hypertens 1999;17(Suppl 3):S29-S35.
30. Скибицкий В.В. и др. Антигипертензивные и вазопротективные эффекты комбинированной фармакотерапии у пациентов с артериальной гипертензией и предиабетом. Кардиология, 2020;60(4). doi: 10.18087/cardio.2020.4.n1112.
31. Chazova I, Schlaich MP. Improved Hypertension Control with the Imidazoline Agonist Moxonidine in a Multinational Metabolic Syndrome Population: Principal Results of the MERSY Study. nt J Hypertens. 2013;2013:541689.
32. Abellán J et al. Efficacy of moxonidine in the treatment of hypertension in obese, noncontrolled hypertensive patients. Kidney Int Suppl. 2005, Jan;(93):S20-4.
33. Sharma AM, Wagner T, Marsalek P. Moxonidine in the treatment of overweight and obese patients with the metabolic syndrome: a postmarketing surveillance study. J Hum Hypertens 2004 Sep; 18 (9): 669-75.
34. Чубенко Е.А. и соавт. Плейотропные эффекты моксонидина. Артериальная гипертензия, 2010. Том 16№4: 351-355.
35. Revathy Carnagarin et al. The role of sympatho-inhibition in combination treatment of obesity-related hypertension [https://api.research-repository.uwa.edu.au/ws/portalfiles/portal/25568641/Carnagarin\\_et\\_al\\_2017](https://api.research-repository.uwa.edu.au/ws/portalfiles/portal/25568641/Carnagarin_et_al_2017)
36. Терещенко С. Н., Руксин В. В., Гапонова Н. И., Ткачева О.Н., Дупляков Д.В., Скибицкий В.В. Подходы к лечению неконтролируемой артериальной гипертензии. Место препарата Физиотенз®. Российский кардиологический журнал. 2021;26(6):4535. doi:10.15829/1560-4071-2021- 4535.
37. Дудинская Е. Н., Ткачева О. Н., Базаева Е.В. и др. Новые возможности использования моксонидина в контроле артериального давления у пациентов с остеопенией. Кардиология. 2018;58(7S):36-45. doi:10.18087/ cardio.2508.
38. Karlaftis E, Hatzitolios A, Savopoulos Ch The role of moxonidine, a second generation centrally acting antihypertensive agent as antihypertensive therapy in the obese Hippokratia 2014, 18(2):18.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ®

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинский и  
фармацевтического контроля МЗ РК»  
от 26 августа 2022 г.  
№Н055662, №Н055663

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Физиотенз, таблетки, покрытые пленочной  
оболочкой, 0.2 мг и 0.4 мг

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.

#### 2.1 Общее описание.

Моксонидин.

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит активное вещество -  
моксонидин 0.2 мг, или 0.4 мг.

Вспомогательные вещества, наличие которых  
надо учитывать в составе лекарственного  
препарата: лактозы моногидрат 95,8 мг и  
95,6 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в  
пункте 6.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверх-  
ностью, покрытые пленочной оболочкой светло-  
розового цвета, с гравировкой «0.2» на одной  
стороне (для дозирования 0.2 мг).

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверх-  
ностью, покрытые пленочной оболочкой бледно-  
красного цвета, с гравировкой «0.4» на  
одной стороне (дозировка 0.4 мг).

### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

#### 4.1 Показания к применению.

Препарат показан к применению у взрослых в  
возрасте от 18 лет.

- для лечения артериальной гипертензии.

#### 4.2 Режим дозирования и способ применения Режим дозирования.

Таблетки следует принимать с достаточным  
количеством жидкости, так как прием пищи  
не влияет на фармакокинетические свойства  
Физиотенза, таблетки можно принимать до, во  
время или после еды.

Обычная начальная доза физиотенза составляет  
0.2 мг в сутки; максимальная суточная доза,  
которую следует разделить на 2 приема,  
составляет 0.6 мг.

Лечение следует начинать с приема дозирования  
0,2 мг утром. Дозировка может быть увеличена  
после трех недель лечения до 0.4 мг, в виде  
однократного приема или разделенного на  
несколько приемов (утром и вечером) до  
получения положительного клинического  
ответа.

Максимальная однократная доза составляет  
0.4 мг. Суточную дозу подбирают индивиду-  
ально, в зависимости от клинического ответа.

#### Особые группы пациентов.

##### Дети.

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

#### Пациенты с почечной недостаточностью.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной  
недостаточностью начальная доза моксонидина  
составляет 0.2 мг в сутки, при необходимости  
и хорошей переносимости у пациентов с  
умеренной почечной недостаточностью  
доза моксонидина может быть увеличена до  
0.4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной  
недостаточностью – до 0.3 мг в сутки. У  
пациентов, находящихся на гемодиализе,  
начальная доза составляет 0.2 мг в сутки. При  
необходимости и хорошей переносимости доза  
может быть увеличена до 0.4 мг в сутки.

**Способ применения.** Для приема внутрь.

#### 4.3 Противопоказания.

Физиотенз противопоказан у пациентов с:

- гиперчувствительность к активному веществу  
или любому из вспомогательных веществ,  
перечисленных в разделе 6.1
- синдромом слабости синусового узла
- брадикардией (частота сердечных сокращений  
в покое менее 50 в минуту)
- атриовентрикулярной блокадой II или III  
степени

- сердечной недостаточностью

- детский и подростковый возраст до 18 лет

- беременность и период лактации

- тяжелыми нарушениями функции почек (сф  
<30 мл / мин, концентрация креатинина в  
сыворотке крови > 160 мкмоль

- наследственной непереносимостью галактозы,  
дефицитом фермента lapp (lapp)-лактазы,  
мальабсорбцией глюкозы-галактозы

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.

С осторожностью назначают Физиотенз у  
пациентов с возможной предрасположенностью  
к развитию атриовентрикулярной блокады и  
большим с атриовентрикулярной блокадой I-й  
степени во избежание брадикардии. Больные с  
тяжелой ишемической болезнью или  
нестабильной стенокардией нуждаются в  
тщательном наблюдении, так как опыт  
применения физиотенза у данной группы П  
пациентов ограничен.

Необходимо соблюдать особую осторожность  
при применении моксонидина у пациентов с  
тяжелой ишемической болезнью сердца или  
нестабильной стенокардией, так как опыт  
применения препарата у данной категории  
пациентов ограничен.

Рекомендуется соблюдать меры предо-  
сторожности при назначении физиотенза  
большим с почечной недостаточностью, так  
как моксонидин выводится почками. Эти  
пациенты нуждаются в тщательном подборе  
дозы, особенно в начале терапии. начальная  
доза моксонидина должна составлять 0.2 мг в  
сутки и, при условии клинических показаний и  
хорошей переносимости, может быть увеличена  
максимум до 0.4 мг в сутки у пациентов с  
умеренной почечной недостаточностью  
(сф >30 мл/мин, но < 60 мл/мин) и максимум  
до 0.3 мг в сутки у пациентов с тяжелой  
почечной недостаточностью  
(сф < 30 мл/мин). Если Физиотенз принимают  
в комбинации с препаратом из группы бета-  
адреноблокаторов, то при необходимости  
отмены обоих препаратов сначала отменяют  
бета-адреноблокатор и лишь через несколько  
дней - физиотенз. Не наблюдается синдрома  
отмены при прекращении приема физиотенза,  
однако не следует резко прерывать лечение;  
рекомендуется постепенно, в течение двух  
недель, снижать дозу. пациенты с врожденной  
непереносимостью галактозы, дефицитом  
лактазы lapp или нарушением всасывания  
глюкозы-галактозы не должны принимать  
физиотенз.

4.5 Взаимодействия с другими лекарствен-  
ными препаратами и другие виды  
взаимодействия.  
При совместном применении физиотенза  
с другими гипотензивными средствами  
происходит взаимное усиление действия.  
Так как трициклические антидепрессанты могут  
снизить эффективность антигипертензивных  
средств центрального действия, не  
рекомендуется одновременный прием  
физиотенза с препаратами данной группы.  
Физиотенз может усиливать седативное  
действие трициклических антидепрессантов  
(следует избегать их совместного назначения),  
транквилизаторов, алкоголя, седативных и  
снотворных средств.

физиотенз умеренно улучшает сниженную

когнитивную способность у пациентов,  
принимающих лоразепам. Физиотенз усиливает  
седативный эффект бензодиазепинов при  
совместном приеме.

Так как Физиотенз выводится посредством  
тубулярной экскреции, не исключается взаи-  
модействие с препаратами, имеющими такой  
же путь выведения.

#### 4.6 фертильность, беременность и лактация.

##### Беременность.

Адекватные данные о применении физиотенза  
у беременных женщин отсутствуют. Потен-  
циальный риск неизвестен.

##### Кормление грудью.

Моксонидин секретируется в грудное молоко  
и в связи с этим его не следует применять во  
время лактации, если терапия с применением  
физиотенза считается абсолютно необходимой,  
лактацию следует прекратить.

#### 4.7 влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Исследования влияния на способность  
управлять транспортным средством или  
механизмами не проводились. Сообщалось  
о сонливости и головокружении. Это следует  
учитывать при выполнении таких задач.

#### 4.8 нежелательные реакции.

Определение частоты побочных явлений  
проводится в соответствии со следующими  
критериями: очень часто (≥ 1/10), часто

(≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до  
< 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень  
редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно  
оценить на основании имеющихся данных).

Наиболее частые побочные эффекты, о которых  
сообщалось при приеме физиотенза, включают  
сухость во рту, головокружение, астению и  
сонливость. эти симптомы часто уменьшаются  
после первых нескольких недель лечения.  
нежелательные эффекты (наблюдаемые во  
время плацебо-контролируемых клинических  
исследований с n=886 пациентов, принимавших  
физиотенз) отражены в частотах ниже:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль*, головокружение, вертиго, сонливость
	Нечасто	Обморок*
Нарушения психики	Часто	Бессонница
	Нечасто	Возбуждение
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Звон в ушах
	Нечасто	Брадикардия
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Гипотензия* (включая ортостатическую)
	Очень часто	Сухость во рту
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Часто	Диарея, тошнота, рвота, диспепсия
	Часто	Сыпь, зуд
Нарушений со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Ангioneвротический отек
	Часто	Боль в спине
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Нечасто	Боль в области шеи
	Часто	Астения
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Нечасто	Периферические отеки

\* частота была сопоставима с плацебо  
Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПВХ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

#### 4.9 Передозировка.

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода при применении дозы 19.6 мг.

#### Симптомы:

головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астению, брадикардию, сухость во рту, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки рекомендован тщательный мониторинг при наличии расстройств сознания и угнетения дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

#### Лечение:

специфических антидотов не существует. При гипотензии могут потребоваться меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов и введение допамина. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальный гипертензивный эффект передозировки Физистенза.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

#### 5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные препараты. Антиадренергические препараты центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Моксонидин.  
Код АТХ С02АС05

#### Механизм действия.

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

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

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

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

#### 5.2 Фармакокинетические свойства.

##### Абсорбция.

При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью (Тмак около 1 часа) всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность – 88%, что указывает на отсутствие первичного печеночного метаболизма. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина.

##### Распределение.

Связь с белками плазмы крови, как установлено in vitro, составляет около 7,2%.

##### Биотрансформация.

В объединенных образцах плазмы человека выявляется только дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

##### Элиминация.

В течение 24 часов 78 % общей дозы выводится с мочой в виде исходного моксонидина, и 13 % дозы в виде дегидромоксонидина. Другие, менее значимые метаболиты, обнаруживаются в моче в количестве около 8% от введенной дозы. Менее 1% дозы выводится с калом. Период полувыведения моксонидина и его метаболита составляет 2,5 и 5 часов, соответственно.

##### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость.

Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики в сравнении со здоровыми добровольцами.

##### Фармакокинетика у пожилых.

Наблюдаются возрастные изменения в фармакокинетике вероятно обусловленные пониженной метаболической активностью и/или слегка повышенной биодоступностью у пожилых. Однако эти различия фармакокинетики не имеют клинической значимости.

##### Фармакокинетика у детей.

Так как моксонидин не рекомендован к применению у детей, исследования фармакокинетики в этой субпопуляции не проводились.

##### Фармакокинетика при почечной недостаточности.

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1.5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин). У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше. После приема многократных доз не наблюдалось кумуляции моксонидина у больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ < 10 мл/мин) на диализе, АUC и терминальный период полувыведения в 6 и 4 раза, соответственно, выше, чем у больных с гипертензией с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести максимальные концентрации моксонидина в плазме только в 1,5-2 раза выше. Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

##### 5.3. Данные доклинической безопасности.

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для репродукции.

Исследования на животных показали эффекты эмбриотоксичности с дозами материнской токсичности.

Исследования токсичности репродукции не показали влияния на фертильность и тератогенный потенциал.

Эмбриотоксикологические эффекты наблюдались у крыс с дозами, равными 9 мг/кг/сутки и выше, и у кроликов с дозами свыше 7мг/кг/

сутки. В пери- и постнатальном исследовании влияние крыс на развитие и жизнеспособность было отмечено с дозами в дозе 3 мг/кг/сутки и выше.

#### 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

##### 6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Лактозы моногидрат, Повидон К-25, Кросповидон, Магния стеарат.  
Состав оболочки: Гипромеллоза 6 мПа·с Этилцеллюлоза водная дисперсия 30% (твердое вещество), Макрогол 6000, Тальк, Железа оксид красный (E 172), Титана диоксид (E171)

##### 6.2. Несовместимость.

Никаких несовместимостей не известно.

##### 6.3 Срок годности.

2 года (для дозировки 0.2 мг)

3 года (для дозировки 0.4 мг)

Не применять по истечении срока годности.

##### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 25°C

(для 0.2 мг).

Хранить при температуре не выше 30°C

(для 0.4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте!

##### 6.5 Форма выпуска и упаковка.

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

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.  
Не применимо.

##### 6.7 Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

#### 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Абботт Лабораториз ГмБХ, Фройндаallee 9А, 30173 Ганновер, Германия.  
тел. +49 (0) 511 6750 3366,  
факс +49 (0) 511 6750 3566  
email: pv.qppv@abbott.com.

##### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу: ТОО «Абботт Казахстан», 050060, Казахстан, г. Алматы, ул. Еділ Ергожин, дом 1, офис 90.

тел. +7 727 244 75 44

факс +7 727 244 76 44

электронный адрес pv.kazakhstan@abbott.com

#### 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

РК-ЛС-5№121824 (0.2 мг)

РК-ЛС-5№121825 (0.4 мг)

#### 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

(подтверждения регистрации, перерегистрации)

Дата первой регистрации: 10.12.2015

Дата последнего подтверждения регистрации

(перерегистрации):

#### 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного

препарата доступна на официальном сайте

<http://www.ndda.kz>

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.

# Влияние висцерального жира на кардиореспираторный гомеостаз в зависимости от пола, возраста и наличия артериальной гипертензии



В.В. Горбань, Е.В. Горбань, В.С. Манто, О.В. Свистун  
Кубанский государственный медицинский университет, Россия, Краснодар

**Введение.** Исследование вегетативного гомеостаза требует учета чувствительных, неинвазивных параметров многомерного амбулаторного метаболического и кардиореспираторного мониторинга, включая проведение биоимпедансометрии, исследование вариабельности ритма сердца (ВРС) и функции внешнего дыхания (ФВД).

**Цель.** Определить содружественные изменения показателей ВРС, ФВД в зависимости от уровня висцерального жира (ВЖ), наличия артериальной гипертензии (АГ), ассоциированные с полом, возрастом для определения мишеней профилактических воздействий.

**Материалы и методы.** У 215 юношей и девушек в возрасте от 18 до 30 лет и 93 мужчин и женщин с АГ в возрасте от 45 до 59 лет проведены биоимпедансометрия, мониторинг ВРС по 10-минутным записям, изучение ФВД. **Результаты и обсуждение.** У молодых людей с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> высокий уровень ВЖ был ассоциирован с повышением значений LF/HF и SDANN, отражающих редукцию парасимпатической и усиление симпатической активности, а также с изменениями ФВД с уменьшением индекса Тиффно и максимального полувыдыхаемого потока (МПП). У лиц среднего возраста с АГ и ИМТ, превышавшим 25 кг/м<sup>2</sup>, обнаружена прямая корреляция ВЖ с возрастом, окружностью талии, диастолическим АД, более высоким индексом напряжения (ИН) регуляции ритма сердца и выраженной симпатической активностью по параметру LF/HF. Меньшая общая ВРС, низкая парасимпатическая активность и напряженность регуляции ритма сердца у лиц с АГ была выявлена даже при промежуточном значении ВЖ.

**Выводы.** Изучение вегетативного гомеостаза требует учета индивидуальной динамики параметров ВРС и ФВД даже в пределах нормальных значений. Изменения ВРС, ассоциированные с промежуточным повышением ВЖ, следует контролировать с акцентом на показатели SDANN, LF/HF, ИН и вегетативный показатель, а изменения ФВД – с акцентом на индекс Тиффно и МПП.

**Ключевые слова:** избыточная масса тела, ожирение, вариабельность ритма сердца, короткие записи электрокардиограммы, артериальная гипертензия, молодой и второй средний возраст

Для цитирования: Горбань ВВ, Горбань ЕВ, Манто ВС, Свистун ОВ. Влияние висцерального жира на кардиореспираторный гомеостаз в зависимости от пола, возраста и наличия артериальной гипертензии. Медицинский совет. 2023;17(16):84–91. <https://doi.org/10.21518/ms2023-304>.  
Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Influence of visceral fat on cardio-respiratory homeostasis depending on sex, age and presence of arterial hypertension

Vitaly V. Gorban, Elena V. Gorban, Valeria S. Manto, Olesya V. Svistun,  
Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia

**Introduction.** The study of vegetative homeostasis requires the accounting of sensitive, non-invasive parameters of multidimensional ambulatory metabolic and cardiorespiratory monitoring, including bioimpedansometry, heart rate variability (HRV) and respiratory function (RF).

**Aim.** To determine concomitant changes in HRV, RF, depending on the level of visceral fat (VF) and the presence of arterial hypertension (AH), associated with gender, age to determine the targets of preventive effects.

**Materials and methods.** 215 boys and girls aged 18 to 30 years and 93 men and women with hypertension aged 45 to 59 years underwent, bioimpedansometry, HRV monitoring using ten-minute recordings, and the study of respiratory function.

**Results and discussion.** In young people with a BMI over 25 kg/m<sup>2</sup>, a high level of HF was associated with an increase in LF/ HF and SDANN values, which reflected a reduction in parasympathetic activity and an increase in sympathetic activity, as well as changes in RF with a decrease in the Tiffno index and maximum half-expiratory flow (MHF). In middle-aged individuals with AH and BMI exceeding 25 kg/m<sup>2</sup>, a direct correlation was found between the value of VF and age, waist circumference, diastolic blood pressure, with a higher stress index of cardiac rhythm regulation and more pronounced sympathetic activity in terms of the LF/HF parameter. A lower total HRV, low parasympathetic activity and tension in the regulation of the heart rhythm in persons with AH were detected even with an intermediate value of VF.

Conclusions. The study of autonomic homeostasis required the accounting of the individual dynamics of the parameters of HRV and the RF even within normal values. Changes in HRV associated with an intermediate increase in VF should be monitored with an emphasis on SDANN, LF/HF, stress index and vegetative index, and changes in RF – with an emphasis on the Tiffno index and MHF.

**Keywords:** overweight, obesity, heart rate variability, short electrocardiogram recordings, arterial hypertension, young and second middle age

For citation: Gorban VV, Gorban EV, Manto VS, Svistun OV. Influence of visceral fat on cardio-respiratory homeostasis depending on sex, age and presence of arterial hypertension. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(16):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-304>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

## Введение

Пандемия избыточной массы тела и ожирения у лиц обоего пола и в любом возрасте, достигающая 30–40 % [1–3], влечет за собой риск многих хронических неинфекционных заболеваний и их осложнений [4]. Сопровождаясь нарушением метаболического гомеостаза, увеличенный индекс массы тела (ИМТ) является одним из главных факторов развития артериальной гипертензии (АГ), самого частого заболевания на поликлиническом приеме [1, 2, 5]. Проблема взаимно отягощающей синтропии АГ и ожирения актуализирует выявление кардиореспираторных изменений вегетативной нервной системы (ВНС) на амбулаторном этапе [4]. Известно, что для регулирования и поддержания вегетативного гомеостаза решающее значение имеет динамический антагонизм симпатической (СНС) и парасимпатической нервной системы (ПНС) [6]. Учитывая ранее опубликованные исследования, очевидным обоснованием для изучения нарушений функции ВНС является проведение достаточно информативной амбулаторной записи вариабельности ритма сердца (ВРС) на коротких интервалах [7] для выявления контрольных параметров превентивных терапевтических воздействий [8, 9].

Ранее проведенными исследованиями параметров SDNN, RMSSD, рNN (50) и ВП у лиц с АГ было доказано уменьшение общей ВРС [10, 11]. Было определено, что синтропия ожирения и АГ характеризуется повышенной симпатической активностью [12], связанной с увеличением ИМТ [13]. Однако направленность изменений параметров ВРС у пациентов с АГ и повышенным ИМТ не является окончательно выясненной и только в немногих работах показатели вегетативного дисбаланса дифференцированно сопоставлены с отдельными параметрами композитного состава, в том числе со степенью

висцерального ожирения [8, 11, 14]. Необходимо подчеркнуть доступность применения методики исследования ВРС на коротких интервалах и ее недооцененное практическое применение. Поэтому актуальным является применение оптимально чувствительных и малоинвазивных методов исследования кардиореспираторного и метаболического гомеостаза на амбулаторном приеме [7, 15, 16].

Исходя из современного тренда установления диагноза в месте первичного оказания медицинской помощи для пациентов с АГ с коморбидным ожирением, актуальным является обоснование комплексного обследования, включающего исследование ВРС, композитного состава тела человека, а также функций внешнего дыхания [17, 18].

Цель – определить взаимосвязанные изменения параметров вариабельности ритма сердца, функции внешнего дыхания в зависимости от уровня висцерального жира (ВЖ) и наличия АГ, ассоциированных с полом и возрастом для определения мишеней лечебно-профилактических воздействий на поликлиническом этапе.

## Материалы и методы

Настоящее исследование согласуется с НИОКР кафедры поликлинической терапии и было осуществлено на площадках Кубанского государственного медицинского университета и медицинских организаций, являющихся базами практической подготовки студентов и ординаторов, с одобрением этического комитета и соблюдением канонов Хельсинкской Декларации в период с 2019 по 2022 г.

Проведено обследование 308 пациентов в 2 группах:

- 1-я – 215 молодых пациентов (106 юношей и 109 девушек) в возрасте от 18 до 30 лет, у которых был проведен сопоставительный анализ показателей ВЖ и ВРС; у 135

молодых людей в этой группе (52 юноши и 83 девушки) сравнительное исследование было дополнено определением ФВД;

- 2-я – 93 пациента с АГ (36 мужчин и 57 женщин) со средним возрастом  $55,1 \pm 1,3$  года, у которых была изучена связь параметров ВЖ и ВРС.

Контрольная группа состояла из 10 пациентов без доказанной соматической патологии со средним возрастом  $47,9 \pm 5,9$  года, с ИМТ менее  $25 \text{ кг/м}^2$ , систолическим артериальным давлением (САД) – менее 140 мм рт. ст., диастолическим (ДАД) – ниже 90 мм рт. ст.

Критерии включения: молодые нормотоники в возрасте от 18 до 30 лет; лица среднего возраста от 45 до 59 лет (2-й средний возраст по критериям ВОЗ) с ГБ 1-й и 2-й стадиями, АГ 1-й и 2-й степеней.

Критерии исключения: для молодых людей – возраст менее 18 лет или более 30 лет, наличие АГ, а также беременности и лактации у женщин; для лиц среднего возраста – менее 45 лет и больше 59 лет, прием лекарственных препаратов в день обследования, наличие вторичной АГ; для всех возрастных групп – наличие нарушений синусового ритма, хронической сердечной недостаточности, поражения вегетативной нервной системы, инфекционной, бронхолегочной, эндокринной и онкологической патологии.

Методы обследования включали анкетирование, антропометрию, измерение артериального давления (АД), биоимпедансометрию, холтеровское мониторирование ВРС, изучение ФВД. Диагноз ГБ был верифицирован результатами клинико-инструментальных и лабораторных исследований. Для измерения АД использовали тонометр OMRON i-Q142. Проводили по 2 измерения АД на обеих руках с 3-минутным интервалом. При разнице АД больше 10 мм рт. ст. проводили третьи изме-

рение. Наименьшее из 3 считалось итоговым. Антропометрия включала измерение окружности талии (ОТ) и расчет ИМТ (ИМТ = масса тела (кг)/рост (м<sup>2</sup>)). Композитный состав тела определяли при помощи биоимпедансометра «Tanita BC-418» с расчетом общего жира (ОЖ), туловищного жира (ТЖ), ВЖ (в норме – не более 9 усл. ед.).

При мониторинговании ЭКГ по 10-минутным записям использовали аппарат «BTL-08 ECG HOLTHER H100» и компьютерную программу анализа ЭКГ – BTL CardioPoint-Holter. Модифицированными отведениями электродов были V1, V2 и V5. Учитывали 5 временных (1–5) и 1 спектральный (6-й) параметры ВРС: 1-й – SDNN (мс), стандартная девиация от усредненного значения всех R-R интервалов; 2-й – SDANN (мс), стандартная девиация от усредненного значения интервалов R-R на 5-минутных отрезках; 3-й – RMSSD (мс), среднее квадратичное различие между продолжительностью соседних интервалов R-R; 4-й – pNN(50) (%), доля соседних кардиоинтервалов с различием более 50 мс от общего их количества; 5-й – TI, треугольный индекс; 6-й – LF/HF (ед.), отношение низкочастотного к высокочастотному компоненту спектра. В качестве интегральных показателей регуляции ВНС использовали индекс напряжения (ИН = АМо(%) / (2Мо(с) × ВР(с)) [19] и вегетативный показатель (ВП = pNN50(%) / 10 + (100 - АМо(%) / 10 [20]).

При проведении статистического анализа данных исследования использовали программы Wizard-Statistics и Statistica 10.0 (USA). Тестом Колмогорова-Смирнова верифицировали нормальное распределение данных. Различия между показателями подтверждали критерием  $\chi^2$ . С помощью t-критерия Стьюдента отображали среднее значение ( $\bar{x}$ ) и стандартную ошибку среднего значения (m) с определением статистической значимости 95 % доверительного порога (p < 0,05). Уровни ВЖ сопоставлялись со значениями АД, ФВД и ВРС с помощью тестов Манна – Уитни, Крускала – Уоллиса, однофакторного дисперсионного анализа ANOVA. Корреляционные зависимости уров-

ней ВЖ и параметров АД, ФВД и ВРС определяли, рассчитывая коэффициенты корреляции Пирсона (r) и Спирмена.

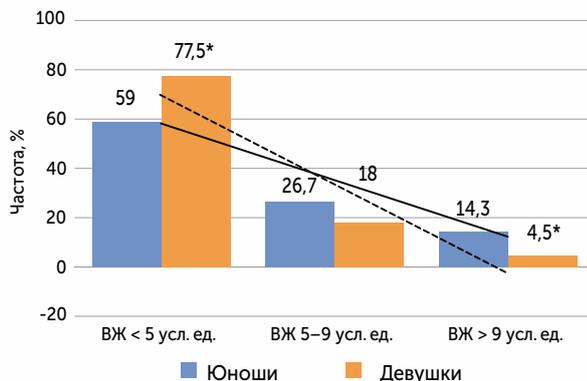
**Результаты**

Исследование у молодых людей мужского и женского пола выявило избыточную массу тела и ожирение у 43,0 %. Наличие высокого значения ВЖ у лиц с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> наблюдалось у 15 % юношей и только у 5 % девушек. В общей группе молодых людей отличие девушек от юношей состояло в наличии более высокого процентного содержания ОЖ (28,6 ± 0,9 против 17,8 ± 0,8 %, p < 0,001) и ТЖ (26,2 ± 1,1 против 18,5 ± 0,9 % p < 0,001) и, наоборот, меньшего уровня ВЖ (2,9 ± 0,3 против 4,6 ± 0,4 усл. ед., p < 0,001). Среди молодых людей со значением ВЖ менее 5 усл. ед. статистически значимо преобладали девушки, а среди лиц с показателем ВЖ более 5 усл. ед. – юноши. При этом частота лиц молодого возраста

с повышенным значением ВЖ (более 9 усл. ед.) среди девушек была почти в 3 раза меньшей, чем среди юношей (рис. 1).

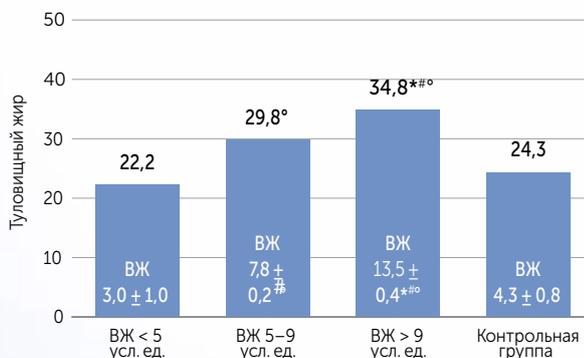
Во 2-й группе пациентов избыточная масса тела и ожирение составили 86,9 % и была одинаковой у женщин и мужчин. Среди пациентов 2-й группы при высоких значениях ВЖ регистрировалось статистически значимое большее содержание общего жира и ТЖ, чем у лиц с низкими значениями ВЖ (рис. 2).

Что касается гендерных различий, то у женщин по сравнению с мужчинами наблюдались более высокие значения процентного содержания ОЖ (38,1 ± 0,8 против 26,2 ± 1,1 %, p < 0,001), ТЖ (34,7 ± 1,0 против 28,6 ± 1,2 %, p < 0,001), но меньшее среднее значение ВЖ (9,4 ± 0,5 против 13,0 ± 0,6 усл. ед., p < 0,001), что подтверждалось и непараметрическими методами не только в отношении уровня ВЖ (t-test, p < 0,001; коэффициент ранговой корреляции,



Примечание: \* p < 0,01 от групп юношей. Уровни ВЖ: <5 усл. ед. – низкий, 5–9 усл. ед. – промежуточный, > 9 усл. ед. – высокий.

**Рисунок 1.** Частота различных градаций висцерального жира у юношей и девушек



Примечание: # p < 0,05 по сравнению с низким уровнем ВЖ (<5 усл. ед.), \* p < 0,05 по сравнению с промежуточным уровнем ВЖ (5–9 усл. ед.), p < 0,05 от контрольной группы.

**Рисунок 2.** Соотношение уровней туловищного жира и висцерального жира у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией

$p < 0,001$ ), но и показателя ВЖ/ТЖ ( $\chi^2$ ,  $p < 0,001$ ). У лиц женского пола чаще был выявлен промежуточный уровень ВЖ, и реже – высокий уровень ВЖ (рис. 3).

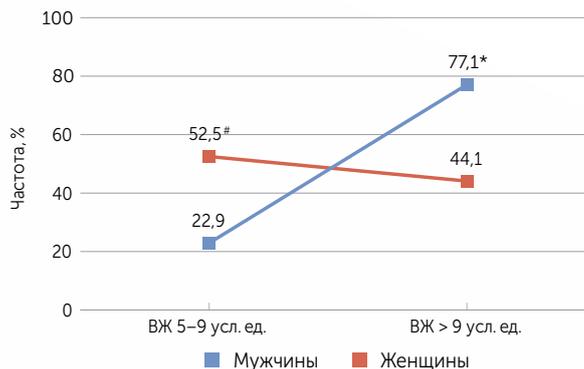
Во 2-й группе пациентов (женщин и мужчин) была обнаружена положительная корреляция ( $p < 0,001$ ) ВЖ с такими клиническими параметрами, как возраст, ИМТ, ОТ (по коэффициенту Пирсона, ANOVA, тесту Крускаля – Уоллиса), а также ДАД (коэффициент Пирсона (рис. 4); ANOVA,  $p = 0,012$ ; тест Крускаля – Уоллиса,  $p = 0,006$ ).

Важно отметить, что у пациентов с высоким уровнем ВЖ значения ДАД были выше, чем у лиц контрольной группы и у пациентов с АГ, имеющих промежуточные значения ВЖ (рис. 5).

Небезынтересно, что у лиц среднего возраста с АГ при разных значениях ВЖ уровень систолического АД был примерно одинаковым. При этом у женщин с АГ в отличие от мужчин значения ДАД были статистически значимо меньшими ( $86,1 \pm 1,3$  против  $91,2 \pm 1,9$  мм рт. ст.,  $p = 0,019$ ).

Исследование кардиовегетативного гомеостаза у молодых пациентов показало, что колебания параметров ВРС оставались в диапазоне нормальных величин. В пределах нормальных значений ВРС дисфункция ВНС была статистически значимо связана не только с высоким, но и с промежуточным уровнем ВЖ (в диапазоне 5–9 усл. ед.). У молодых пациентов при промежуточном уровне ВЖ показатель LF/HF был выше, чем с низким его уровнем ( $1,07 \pm 0,08$  против  $0,93 \pm 0,017$  усл. ед.,  $p < 0,05$ ), что указывало на уменьшение парасимпатической активности. Наоборот, повышение симпатической активности ВНС с преобладанием центрального контура регуляции ритма сердца над автономным у молодых людей с высоким по сравнению с низким уровнем ВЖ определялось по показателю SDANN ( $31,5 \pm 5,8$  против  $21,0 \pm 1,5$  мс,  $p < 0,05$ ). Данные изменения подтверждались прямой корреляционной связью между значениями ВЖ и SDANN (коэффициент Спирмена,  $p < 0,05$ ).

У пациентов среднего возраста с АГ с промежуточным уровнем ВЖ в отличие от лиц контрольной группы

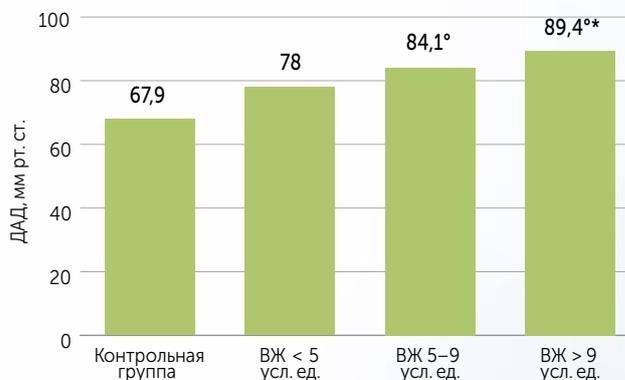


Примечание: \*  $p = 0,001$  от группы женщин, #  $p = 0,003$  от группы мужчин.

**Рисунок 3.** Частота промежуточного и высокого уровня висцерального жира у мужчин и женщин с АГ



**Рисунок 4.** Корреляционная связь значений диастолического артериального давления и висцерального жира



Примечание. \*  $p < 0,01$  от лиц с промежуточным уровнем ВЖ (5–9 усл. ед.),  $p < 0,01$  от контрольной группы.

**Рисунок 5.** Диастолическое артериальное давление у пациентов среднего возраста с артериальной гипертензией в зависимости от уровня висцерального жира

наблюдались более низкие значения RMSSD, SDNN, pNN(50), ВП и, наоборот, более высокий ИН, что отражало снижение общей ВРС и парасимпатической активности ВНС (табл.).

Применение непараметрических методов статистической обработки позволило определить прямые корреляционные связи величин ВЖ со значением ИН (рис. 6А), что отражало активацию центрального контура регуляции ритма сердца и со значе-

ниями LF/HF (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,027$ ), АМо (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,007$ ) и SDANN (рис. 6В), что доказывало повышение симпатической активности. В то же время обратная корреляция ВЖ со значениями SDNN (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,028$ ,  $r = -0,230$ ; ANOVA,  $p = 0,223$ ), ВП (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,027$ ,  $r = -0,229$ ; тест Крускаля–Уоллиса,

$p = 0,040$ ; ANOVA,  $p = 0,028$ ) и ТИ (коэффициент корреляции Пирсона,  $p = 0,004$ ,  $r = -0,299$ ; ANOVA,  $p = 0,025$ ; тест Крускаля–Уоллиса,  $p = 0,023$ ) доказывала факт снижения парасимпатического тонуса.

Исследование связи уровней ВЖ со значениями параметров ФВД показало статистически значимые отрицательные корреляции уровня ВЖ как с индексом Тиффно (рис. 7А), так и с максимальным полувыдыхаемым потоком (МПП) (рис. 7В).

Проведение сопоставительного анализа показателей ВРС и ФВД с использованием корреляции Пирсона позволило определить прямые корреляционные связи между параметрами SDANN и ОФВ6 ( $p = 0,011$ ), SDANN и ЖЕЛ ( $p = 0,005$ ), SDNN и ЖЕЛ ( $p = 0,046$ ), а также между показателями LF/HF и ЖЕЛ ( $p = 0,013$ ), LF/HF и МПП ( $p = 0,024$ ), что указывало на превалирование активности СНС.

**Обсуждение**

По результатам нашего исследования у группы молодых людей с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> высокий уровень ВЖ наблюдался у 17 % юношей и 5 % девушек. Важно отметить, что у молодых людей опережающий рост ВЖ по сравнению с ТЖ позволяет предложить градацию висцерального ожирения с выделением низкого (менее 5 усл. ед.), промежуточного (в диапазоне 5–9 усл. ед.) и высокого (более 9 усл. ед.) уровней ВЖ, что необходимо для актуализации профилактической направленности первичной медико санитарной помощи. Интересно, что среди молодых людей только у юношей с ожирением был более высокий уровень САД, а возрастание уровня ВЖ у юношей вне

Таблица. Особенности параметров variability ритма сердца у лиц среднего возраста с артериальной гипертензией в зависимости от уровня висцерального жира

Показатель	Уровень ВЖ		Контрольная группа (n = 10)
	Промежуточный (5–9 усл. ед.) (n = 36)	Высокий (>9 усл. ед.) (n = 57)	
SDNN, мс	36,1 ± 2,5*	33,4 ± 2,2*	53,7 ± 6,7
RMSSD, мс	26,8 ± 2,2*	23,7 ± 2,4*	50,2 ± 7,4
pNN (50), %	8,1 ± 1,6*	4,7 ± 1,1*	26,9 ± 6,2
ВП, усл. ед.	5,5 ± 0,3*	4,9 ± 0,4*	8,9 ± 1,1
ИН, усл. ед.	158,8 ± 7,5*	171,2 ± 5,4*	45,91 ± 7,1

Примечание. \*  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой.

зависимости от значений ИМТ сопровождалось увеличением цифр как САД, так и ДАД, что находило отражение в наших ранних исследованиях [15].

У лиц молодого возраста с ИМТ больше 25 кг/м<sup>2</sup> повышение уровня ВЖ значимо сопрягалось со снижением парасимпатической и повышением симпатической активности ВНС, исходя из показателей LF/HF и SDANN. Аналогичные проявления симпатовагального дисбаланса с подтверждением высокой чувствительности маркера LF/HF у лиц с ИМТ более 25 кг/м<sup>2</sup> отражены в работе К. Chintala et al. [14]. При этом анализ ВРС с акцентом на соотношение LF/HF был обоснованно показан для контроля проводимого лекарственного воздействия [8]. В целом наше исследование согласуется с исследованиями, демонстрирующими более активное участие ВЖ, чем общей жировой массы, в снижении показателей ВРС, особенно у субъектов с ИМТ выше 25,0 кг/м<sup>2</sup> [21, 22], а также у женщин в возрасте до 40 лет, не страдающих ожирением, без АГ и других сопутствующих заболеваний [23].

В заключение мы предполагаем, что у молодых людей с нормальным АД отрицательное влияние на ВНС в основном обусловлено ВЖ. Несмотря на то что лежащие в основе этого влияния механизмы еще предстоит выяснить, эти данные можно использовать в качестве отправной точки для определения неинвазивных маркеров состояния ВНС для клинического и нутритивного применения [24].

В нашей работе у пациентов средней возрастной группы с АГ избыточная масса тела и ожирение обнаружены у 87,3 % пациентов, что согласуется с данными других авторов [2]. Гендерные различия у пациентов с АГ характеризовались у мужчин по сравнению с женщинами более высокими значениями ВЖ. Такая тенденция обнаруживалась также в исследовании с участием лиц молодого возраста [15]. В средней возрастной группе преобладание частоты промежуточного уровня ВЖ наблюдалось у женщин, а повышенного уровня ВЖ – у мужчин. Исследованию связи уровня ВЖ и выраженности АГ посвящены лишь единичные работы [9]. В нашем исследовании у пациентов средне-

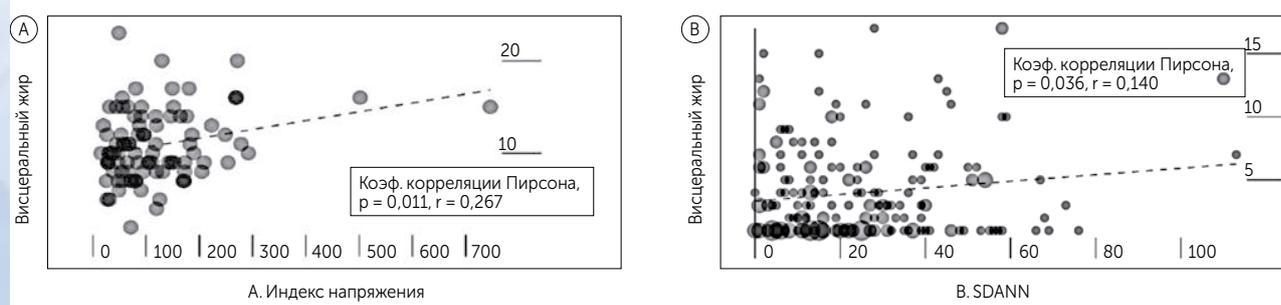
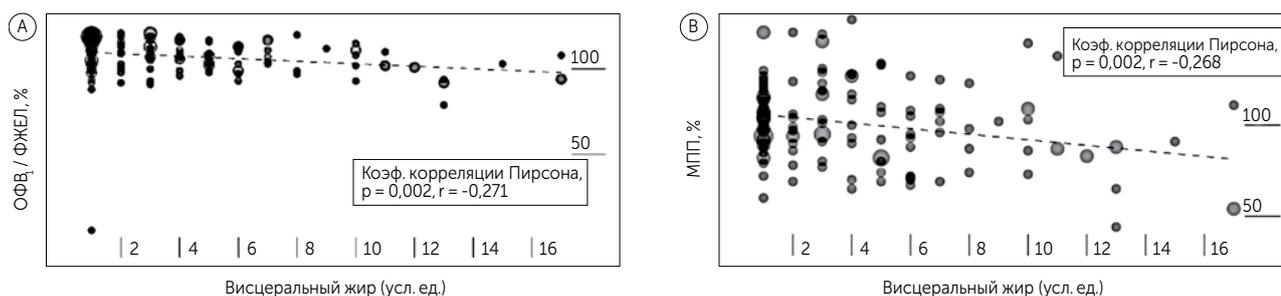


Рисунок 6. Корреляционная связь уровня висцерального жира со значениями индекса напряжения (А) и параметра SDANN (В)



**Рисунок 7.** Корреляционная связь уровня висцерального жира со значениями ОФВ1/ФЖЕЛ (А) и максимальным полувыдыхаемым потоком (В)

го возраста с АГ и примерно равной частотой промежуточного (41,5 %) и высокого уровней ВЖ (56,4 %) была выявлена прямая связь значений ВЖ и возраста. Это нашло отражение в результатах исследований, которые подтверждали связь ВЖ с величинами ИМТ, ОТ и АД [4, 9], в том числе с величиной ДАД [25]. Стоит отметить обнаруженную нами прямую связь величин ДАД и ВЖ среди пациентов с АГ и с промежуточным уровнем ВЖ (35 усл. ед.). При этом более высокие значения ДАД были выявлены у мужчин по сравнению с женщинами, что подтверждается публикациями других авторов [26, 27].

По нашим данным, у лиц среднего возраста с АГ не только с высокой, но и с промежуточной градацией ВЖ, было определено снижение парасимпатической активности (по значениям LF/HF, SDNN, TI и ВП), уменьшение общей ВРС и повышение симпатической активности (по значению ИН), что не противоречит мнению об ИН как высокочувствительном индикаторе тонуса симпатического отдела ВНС [19], в то время как ВП отражает общую и парасимпатическую активность на ритм сердца [20]. Снижение общей ВРС и парасимпатического тонуса отражено и в других исследованиях, но у молодых людей [14, 15]. Наши данные о снижении парасимпатического тонуса при повышении уровня ВЖ (по значениям SDNN и TI) сопрягаются с данными исследований об аналогичном влиянии ожирения на ВРС, но без учета воздействия конкретных показателей композитного состава [28]. Определенная нами с применением непараметрических показателей связь уровня ВЖ с уменьшением общей

ВРС (по увеличению ИН), но с активацией симпатического тонуса (по повышению SDANN, LF/HF, ИН и АМо) согласуется с данными других авторитетных исследований [9, 27].

Факторами, искажающими данные ВРС, являются респираторные нарушения, учет которых особенно важен [29]. В нашей работе при анализе показателей ФВД были обнаружены более низкие величины индекса Тиффно и максимального полувыдыхаемого потока у молодых людей с более высокими значениями ВЖ. При этом прямая связь параметра SDANN с уровнем ВЖ отражала превалирование симпатической активности. Важно отметить, что параметр SDANN не обладает дополнительной полезной информацией по отношению к SDNN, который считается золотым стандартом при стратификации риска заболеваемости. При изучении связи ФВД с показателями ВРС была найдена прямая корреляция между параметрами SDANN и ОФВ<sub>6</sub>, SDANN и ЖЕЛ, SDNN и ЖЕЛ, а также между показателями LF/HF и ЖЕЛ, LF/HF и МПП, что отражало повышение активности СНС. Вышеизложенное обосновывает еще и необходимость анализа ВРС при проведении кардиореспираторной реабилитации, включая постковидную [30].

### Выводы

У молодых людей немедикаментозную коррекцию ожирения следует проводить под контролем параметров ВРС, уровня ВЖ, акцентируя внимание на состоянии общей ВРС, симпатической и парасимпатической активности с обязательным анализом показателей LF/HF и SDANN, ИН и ВП. Кардиоре-

спираторный гомеостаз у лиц молодого возраста при увеличении ВЖ характеризуется изменениями ФВД с уменьшением индекса Тиффно и МПП, а также усилением автономного контура регуляции ВНС по показателю SDANN.

У пациентов среднего возраста обоих полов с АГ при наличии значительной распространенности промежуточного и высокого уровней ВЖ женщины отличаются от мужчин меньшей частотой высокого уровня ВЖ. Уровень ВЖ отражает прямую связь с ОТ, ИМТ, возрастом, а также с ДАД. На симпатическую активацию ВНС указывали прямые корреляции показателей ВЖ с LF/HF и АМо, а на активацию центрального контура регуляции ритма сердца – положительная корреляция ВЖ с ИН. Понижение парасимпатической активности подтверждала отрицательная корреляционная связь ВЖ с SDNN, ВП с TI. Наличие промежуточного и высокого уровней ВЖ в отличие от его низких значений характеризовалось не только снижением ВРС и парасимпатической активности ВНС, но и большей степенью вовлечения центрального контура и напряженности регуляции ритма сердца.

У амбулаторных пациентов с избыточной массой тела, а также с АГ для диагностики нарушений вегетативного кардиореспираторного гомеостаза необходимо комплексное исследование, включающее ВРС на коротких записях, биоимпедансометрию с контролем высокого и промежуточного уровней ВЖ, а также ФВД с акцентом на определение МПП и индекса Тиффно.

Список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Медицинский совет», 2023;17(16):84–91

DOI: 10.18087/cardio.2019.10.n731

## Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД



СЕЧЕНОВСКИЙ  
УНИВЕРСИТЕТ  
НАУК О ЖИЗНИ

М.Г. Глезер  
ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет  
им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Поиск оптимальных вариантов комбинированной антигипертензивной терапии – одна из главных задач для достижения целевого артериального давления (АД) и снижения риска развития осложнений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Цель исследования. Оценка эффективности комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (престанс) у больных с АГ 1–2-й степени, не достигших контроля АД на фоне предшествующей терапии сартанами в свободных комбинациях.

Материалы и методы. В рамках многоцентровой открытой неконтролируемой наблюдательной программы АВАНГАРД (Преимущества престанса у пациентов с 1–2-й степенью Артериальной Гипертензии при переводе с неэффективной терапии сартанами в свободных комбинациях) 203 врача в 53 городах Российской Федерации включили 658 пациентов, у которых не было достигнуто целевое АД при свободной терапии двумя препаратами, один из которых – сартан. Исходно пациенты получали комбинацию сартана с диуретиком в 49 % случаев, с антагонистом кальция – в 33 %, с β-адреноблокатором – в 17 % и с моксонидином – в 1 %. Производили замену этой терапии на фиксированную комбинацию периндоприла аргинина/амлодипина. Продолжительность наблюдения составила 3 мес.

Результаты. При назначении фиксированной комбинации периндоприла аргинина/амлодипина АД снизилось в среднем от  $159,9 \pm 8,5/92,1 \pm 7,4$  до  $125,8 \pm 7,1/77,4 \pm 5,5$  мм рт. ст. По данным офисного измерения целевое АД (<140/90 мм рт. ст.) достигнуто у 93,5 % пациентов, по данным домашнего измерения (<135/85 мм рт. ст.) – у 83,5 %. Статистически значимо ( $p < 0,01$ ) снизилась среднесуточная вариабельность АД в течение суток от  $4,4 \pm 2,9/3,0 \pm 2,0$  до  $3,0 \pm 2,2/2,2 \pm 1,7$  мм рт. ст. Значительно улучшилось самочувствие пациентов: число лиц, предъявляющих жалобы на головную боль, уменьшилось в 2,9 раза, на головокружение – в 2,8, повышенную утомляемость – в 2,3, раздражительность – в 3,0, нарушение сна – в 2,3, одышку – в 3,8, сердцебиение – в 2,7, боли в сердце – в 4,6 раза. В 36,6 % случаев для лечения была использована доза периндоприла аргинина/амлодипина 10/5 мг и в 28,3 % случаев – 10/10 мг. Досрочно из исследования выбыли 11 (1,6 %) человек, из них из-за развившегося нежелательного явления – 1. У 4 человек (2 пациента [0,14 %]) наблюдался отек нижних конечностей и у 2 [0,14 %] – кашель. Но при этом отмены терапии не потребовалось.

Заключение. При неэффективной комбинированной терапии, содержащей сартаны, следует рассмотреть перевод пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, комбинированная терапия, периндоприл/амлодипин, целевое артериальное давление, офисное артериальное давление, домашнее артериальное давление, вариабельность артериального давления, сартаны

Ссылка для цитирования: Глезер М.Г. Антигипертензивный эффект при переводе на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин при неэффективности терапии свободными комбинациями, содержащими сартаны. Результаты исследования АВАНГАРД. Кардиология. 2019;59(10):31–38.

Glezer M.G.

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

**Antihypertensive effect of switching to a fixed perindopril/amlodipine combination in patients ineffectively treated by free SARTAN-containing combinations. Results of the AVANGARD study**

**Keywords:** arterial hypertension; combination therapy; perindopril/amlodipine; target blood pressure; office blood pressure; home blood pressure; blood pressure variability; sartans

For citation: Glezer M.G. Antihypertensive Effect of Switching to a Fixed Perindopril/Amlodipine Combination in Patients Ineffectively Treated by Free Sartan-Containing Combinations. Results of the AVANGARD Study. *Kardiologiia*. 2019;59(10):31–38.

Finding the best options for combined antihypertensive therapy is one of the main tasks to be solved for achieving target blood pressure (BP) and, accordingly, reduction of the risk of complications in patients with arterial hypertension (AH).

Purpose of this study was to evaluate the effectiveness of the perindopril arginine/amlodipine fixed combination in patients with 1–2 degree hypertension not achieving BP control on previous therapy with sartan-containing free combinations.

Materials and methods. In the multicenter open uncontrolled observational program AVANGARD 203 doctors in 53 cities of the Russian Federation included 658 patients who had not achieved target BP on therapy with two drugs, one of which was sartan (sartan with diuretic, calcium antagonist,  $\beta$ -blocker, or moxonidine in 49 %, 33 %, 17 %, and 1 % of cases, respectively).

This therapy was replaced with a fixed combination of perindopril arginine/amlodipine. Duration of observation was 3 months.

Results. On therapy with perindopril arginine/amlodipine, BP decreased  $159.9 \pm 8.5/92.1 \pm 7.4$  to  $125.8 \pm 7.1/77.4 \pm 5.5$  mm Hg. Target BP  $<140/90$  mm Hg was achieved in 93.5 % of patients (office measurement); target BP  $<135/85$  mm Hg – in 83.5 % of patients (home measurement). Mean 24-hour BP variability decreased from  $4.4 \pm 2.9/3.0 \pm 2.0$  to  $3.0 \pm 2.2/2.2 \pm 1.7$  mm Hg ( $p < 0.01$ ). Number of patients complaining of headache decreased by 2.9 times, dizziness – by 2.8 times, fatigue – by 2.3 times, irritability – by 3.0 times, sleep disturbances – by 2.3 times, dyspnea – by 3.8 times, palpitations – by 2.7 times, angina pectoris attacks – by 4.6 times. Dose of perindopril arginine/amlodipine was 10/5 mg in 36.6 %, and 10/10 mg in 28.3 % of cases, respectively. Number of participants who dropped out of the study prematurely was 11 (1.6 %) (1 because of adverse event). Adverse events were observed in 4 more patients (2 [0.14 %] – edema of lower extremities, and 2 [0.14 %] – cough), but they did not require the withdrawal of therapy.

Conclusion. In case of ineffective combination therapy containing sartans, transfer of patients to a fixed combination of perindopril and amlodipine should be considered.

Information about the corresponding author: Glezer Mariya G. – MD, professor. E-mail: 287ast@mail.ru

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых важных факторов развития сердечно-сосудистых осложнений, являющихся причиной преждевременной смерти среди взрослого населения [1–3]. Распространенность АГ среди населения России более 44 %, и частота достижения целевых уровней артериального давления (АД) не превышает 26 % [4, 5]]. В связи с этим во всем мире выполняется большое число исследований, направленных на поиск более эффективных антигипертензивных препаратов или их комбинаций [6, 7], увеличение приверженности пациентов к лечению [8–10].

Цель исследования – оценить эффективность комбинации периндоприла аргинина/амлодипина (престанс, «Сервье») у больных АГ 1–2-й степени, не достигших контроля АД на фоне предшествующей терапии сартанами в свободных комбинациях.

### Материалы и методы

Проведена многоцентровая открытая неконтролируемая наблюдательная программа в 53 городах Российской Федерации. Участие в Программе приняли 203 врача, которые включили 658 пациентов. Программа проводилась с сентября 2016 г. по апрель 2017 г.

Критерии включения: возраст пациентов 18–79 лет; эссенциальная АГ; недостаточная эффективность (офисное АД  $140–179/90–109$  мм рт. ст.) проводимой ранее антигипертензивной терапии с применением свободной комбинации двух препаратов, один из которых – сартан; решение врача назначить комбинацию периндоприла аргинина/амлодипина безилата в связи с неэффективностью предшествующей комбинированной терапии и согласно показаниям; отсутствие противопоказаний к приему комбинации периндоприла аргинина/амлодипина безилата, указанных в инструкции по применению лекарственного препарата для медицинского назначения.

Критерии не включения: АД  $\geq 180/110$  мм рт. ст.; прием 3 и более антигипертензивных препаратов, содержащих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в составе свободных или фиксированных комбинаций; перенесенные недавно (менее 1 года назад) инфаркт миокарда или нарушение мозгового кровообращения; нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность III–IV функционального класса по классификации NYHA; сахарный диабет 1-го типа или декомпенсация сахарного диабета 2-го типа; любые тяжелые со-

путствующие заболевания в стадии декомпенсации, при которых требуется регулярная медикаментозная терапия. Не включали также пациентов, имеющих противопоказания к назначению ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или антагонистов кальция (периндоприла/амлодипина) или известную непереносимость, пациентов, неспособных понять суть программы и следовать рекомендациям.

Использованный препарат: фиксированная комбинация периндоприла аргинина и амлодипина безилата. Стандартные дозы исследуемого препарата – 5/5, 5/10, 10/5 и 10/10 мг.

Этапы наблюдения. Всего было предусмотрено 4 визита: включение (В1), через 2 нед (В2), через 1 мес (В3) и через 3 мес (В4) после включения.

Критерии эффективности: изменение систолического и диастолического АД (САД и ДАД) в ходе терапии по данным офисного и домашнего измерения; изменение в ходе терапии числа пациентов, достигших целевых уровней АД по данным офисного и домашнего измерения.

По дневникам пациентов оценивали:

- частоту предъявляемых жалоб на такие симптомы, как голов-

ная боль, одышка, головокружение, повышенная утомляемость, раздражительность, шум в ушах, нарушения сна, сердцебиение и боль за грудиной;

- динамику АД, измеренного дома утром и вечером; вариабельность АД, измеренного дома утром и вечером; среднесуточную вариабельность АД, как среднее значение утреннего и вечернего САД и ДАД;
- жалобы и домашнее АД фиксировали в дневниках в течение 6 дней, предшествующих очередному визиту, начиная с визита В2.

Оценивали демографические параметры, пол, возраст, статус работы, статус курения, ожирения, наличие раннего проявления сердечно-сосудистой патологии в семейном анамнезе (перенесенный инсульт или инфаркт миокарда у мужчин моложе 55 лет и у женщин моложе 65 лет), наличие предиабета, дислипидемии, поражения органов-мишеней и сочетанных заболеваний, частоту обращений к врачу в течение 2 нед до включения, факт выявления повышенного АД, наличие листков нетрудоспособности. Безопасность препарата оценивали для каждого пациента при условии получения как минимум одной дозы комбинированного препарата периндоприла аргинина/амлодипин.

Динамику САД и ДАД ( $M \pm SD$ ) оценивали в выборке пациентов, выполнивших протокол. Для анализа данных в случае их нормального распределения использован критерий t Стьюдента для парных измерений, а в противном случае – непараметрический критерий Вилкоксона. Рассчитывали процент больных, у которых нормализовалось АД, а также процент больных, ответивших на лечение.

### Результаты

Клиническая характеристика включенных пациентов представлена в табл 1. Всего включены 658 человек: 246 мужчин (37,4 %) и 412 (62,6 %) женщин. Возраст в среднем составил  $59,1 \pm 9,8$  года. Почти

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с АГ, включенных в наблюдение

Параметр	Абс. число	%
Мужчины	246	37,4
Женщины	412	62,6
<b>Возраст, годы</b>	59,1±9,8	
Для мужчин возраст старше 55 лет и для женщин возраст старше 65 лет	308	46,81
Работающие	338	51,4
<b>Имели листки нетрудоспособности</b>		
Менее 7 дней	291	44,22
7 дней и более	172	26,14
<b>Визиты к врачу последние 3 мес</b>		
1-2 визиты	398	60,49
3 визита и более	234	35,56
Отмечали чрезмерное повышение АД в течение 2 нед до включения	615	95,6
Курение	177	26,90
Неблагоприятный семейный анамнез	233	35,41
Дислипидемия	469	71,28
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 моль/л	171	25,99
Нарушение толерантности к глюкозе	113	17,17
Абдоминальное ожирение	368	55,93
Наличие поражения органов-мишеней		
Гипертрофия левого желудочка	508	77,20
Ангиопатия сетчатки	411	62,46
Микроальбуминурия	61	9,27
<b>Сочетанные с АГ заболевания и осложнения</b>		
Инфаркт миокарда	42	6,38
Инсульт/ТИА в анамнезе	35	5,32
ХСН II ФК по NYHA	226	34,35
ХОБЛ/бронхиальная астма	27	4,10

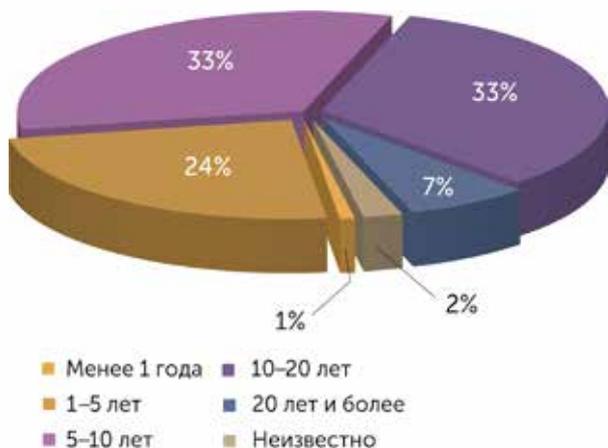
АГ – артериальная гипертония; АД – артериальное давление; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ФК – функциональный класс; ТИА – транзиторная ишемическая атака; ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких.

50 % из этих пациентов относились к категории работающих, и 70 % в ближайшее время имели листки нетрудоспособности. В течение ближайших 2 нед 95,6 % пациентов отмечали эпизоды высокого АД. В среднем продолжительность АГ составила  $8,5 \pm 5,8$  года (медиана 7 лет).

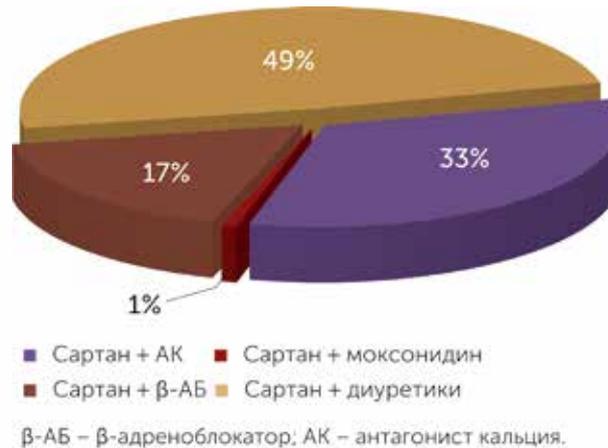
Как видно из представленных данных, у  $\frac{2}{3}$  пациентов длительность АГ составила от 5 до 20 лет (рис. 1). Анализ частоты выявления различных факторов риска

позволил установить, что каждый 4-й пациент курит и имеет нарушенную толерантность к глюкозе, у  $\frac{1}{3}$  пациентов имеется неблагоприятный семейный анамнез сердечно-сосудистых заболеваний, у каждого второго диагностирован висцеральный тип ожирения, у  $\frac{3}{4}$  пациентов – дислипидемия.

У большинства пациентов выявлены признаки поражения органов-мишеней. Так, гипертрофия левого желудочка обнаружена бо-



**Рисунок 1.** Распределение обследованных пациентов по длительности артериальной гипертензии



**Рисунок 2.** Распределение пациентов по характеру предшествующей наблюдению терапии

лее чем у 2/3 пациентов, ангиопатия сетчатки – у 2/3, и у 9 % – микроальбуминурия. Несмотря на относительно небольшую длительность заболевания, 6 человек из 100 перенесли инфаркт миокарда и 5 из 100 – инсульт, более 1/3 пациентов имели признаки сердечной недостаточности.

### Антигипертензивная терапия до включения в программу

Проведен анализ терапии, предшествующей включению в наблюдение. На рис. 2 представлена частота назначения различных комбинаций, из которой видно, что чаще всего (почти 50 % больных) рекомендовалась комбинация сартанов с диуретиками, затем по частоте назначения (почти 30 % пациентов) назначались сартаны с антагонистами кальция, еще 17% пациентов получали сартаны с β-адреноблокаторами и лишь 1 % – комбинацию с моксонидином.

Из использовавшихся сартанов 2/3 составлял лозартан, еще 35 % – валсартан и остальные сартаны (кандесартан, ирбесартан, телми-сартан, олмесартан, азилсартан и эпросартан) составили 4 %. Из назначенных антагонистов кальция 90 % составил амлодипин, около 10 % – нифедипин, фелодипин, лерканидипин и верапамил.

Из β-адреноблокаторов 69,4 % пациентов получали бисопролол, метопролол – 22,5 % и 9 % – небиволлол, карведилол и бетаксоллол.

Таблица 2. Динамика САД, ДАД и ЧСС в ходе наблюдения

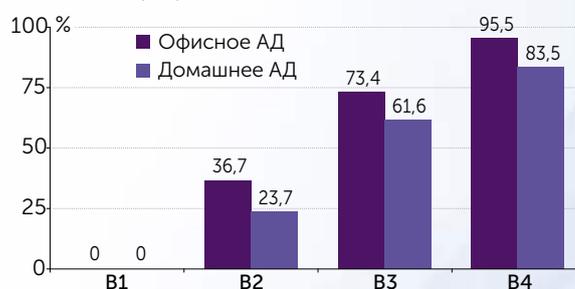
Визиты	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.	ЧСС, уд/мин
В1	159,9±8,5 (160)	92,1±7,4 (92,5)	73,9±7,3 (73)
В2	141,3±11,0 (142)	83,7±7,5 (82,5)	71,2±5,8 (71)
В3	131,7±9,2 (130)	79,5±6,0 (80)	69,9±5,3 (70)
В4	125,8±7,1 (125)	77,4±5,5 (80)	68,9±5,0 (69)

Данные представлены как М±SD (медиана). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление; ЧСС – частота сердечных сокращений.

Таблица 3. Достижение целевого значения САД и ДАД по данным офисного измерения

Визит	САД <140 мм рт. ст.		ДАД <90 мм рт. ст.		САД/ДАД <140/90 мм рт. ст.	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
В1	0	0	165	25,50	0	0
В2	249	38,49	443	68,47	234	36,17
В3	495	76,51	586	90,57	475	73,42
В4	621	95,98	624	96,45	605	93,51

САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.



АД – артериальное давление.

**Рисунок 3.** Частота достижения целевого АД по данным офисного (<140/90 мм рт. ст.) и домашнего (<135/85 мм рт. ст.) измерения

Из мочегонных препаратов индапамид составил 2/3 назначений и гидрохлоротиазид – 35,4 %, остальные 3 % – фуросемид, торасемид, спиронолактон.

**Анализ эффективности назначения комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин**

Как видно из данных, представленных в табл. 2, в ходе наблюдения САД и ДАД, измеренное на визитах к врачу, статистически значимо снижалось ( $p < 0,001$ ), причем на каждом следующем визите статистически значимо по сравнению с предыдущим ( $p < 0,001$ ).

Аналогично в ходе наблюдения частота сердечных сокращений статистически значимо снижалась ( $p < 0,001$ ), причем на каждом следующем визите статистически значимо по сравнению с предыдущим ( $p < 0,001$ ).

В течение 3 мес терапии достигли целевого уровня САД 96% пациентов, ДАД – 96 % пациентов, обоих показателей – 93,51 % (табл. 3, рис. 3).

По данным дневников пациентов также отмечено статистически значимое ( $p < 0,001$ ) снижение САД и ДАД, как в утреннее, так и в вечернее время (табл. 4).

Целевого уровня АД по данным домашнего измерения (среднее САД утром и вечером меньше 135 мм рт. ст., и среднее ДАД утром и вечером меньше 85 мм рт. ст.) достиг каждый 5-й пациент к визиту 2, 2/3 пациентов – к визиту 3 и 83,5 % пациентов – к концу наблюдения (см. рис. 3).

**Вариабельность АД по дневникам пациентов**

Вариабельность САД и ДАД утром была больше, чем вечером (табл. 5). Под влиянием терапии вариабельность и САД, и ДАД достоверно снижалась на каждом последующем визите ( $p < 0,001$ ) и ста-

Таблица 4. Утреннее и вечернее САД по дневникам пациентов

Визит	Утреннее САД	Вечернее САД	Утреннее ДАД	Вечернее ДАД
B2–B1	143,0±11,0 (143,1)	141,9±11,6 (141,9)	83,7±7,0 (83,4)	83,2±7,2 (83,0)
B3–B2	132,6±9,3 (131,8)	132,7±9,3 (132,0)	79,5±5,9 (80,0)	79,3±5,8 (79,6)
B4–B3	127,1±7,3 (126,6)	127,6±7,5 (127,0)	77,8±4,9 (78,7)	77,7±4,9 (78,5)

Данные представлены как  $M \pm SD$  (медиана). САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое артериальное давление.

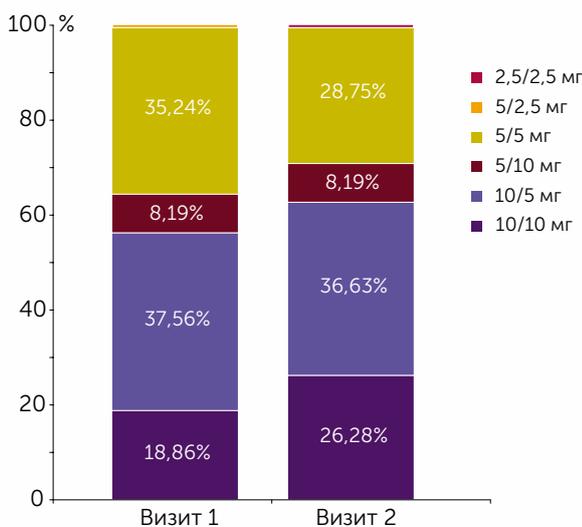


Рисунок 4. Динамика распределения частоты назначаемых доз препарата периндоприла аргинин/ амлодипин на визите включения и заключительном визите

новилась одинаковой в утренние и вечерние часы.

**Влияние изменения терапии на самочувствие пациентов**

За время терапии отмечено существенное улучшение самочувствия пациентов. Так, число людей, предъявляющих жалобы на головную боль, уменьшилось в 2,9 раза, на головокружение – в 2,8 раза, на повышенную утомляемость – в 2,3 раза, на раздражительность – в 3,0 раза, на нарушение сна – в 2,3 раза, на одышку – в 3,8 раза, на

сердцебиение – в 2,7 раза, на боли в сердце – в 4,6 раза. Исползованные дозы комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин представлены на рис. 4. Видно, что к концу наблюдения каждый 4-й пациент получал препарат в дозе 10/10 мг, каждый третий – в дозе 5/5 мг и 37 % – в дозе 10/5 мг. Изменения от первого к последнему визиту заключались в некотором увеличении числа пациентов, получавших полную дозу комбинированного препарата периндоприла аргинин/амлодипин, и уменьшении числа пациентов, получавших дозу 5/5 мг.

Таблица 5. Вариабельность САД и ДАД по дневникам пациентов

Визит	САД, мм рт. ст.			ДАД, мм рт. ст.		
	утреннее	вечернее	дневное	утреннее	вечернее	дневное
B2	5,2±3,5 (4,6)	4,9±3,5 (4,2)	4,4±2,9 (3,9)	3,6±2,5 (3,2)	3,5±2,4 (3,2)	3,0±2,0 (2,7)
B3	4,2±3,1 (3,5)	4,0±2,8 (3,4)	3,4±2,3 (2,8)	3,0±2,2 (2,6)	3,1±2,3 (2,7)	2,5±1,7 (2,2)
B4	3,7±3,1 (3,0)	3,6±2,8 (2,9)	3,0±2,2 (2,4)	2,8±2,2 (2,5)	2,9±2,3 (2,6)	2,2±1,7 (2,0)

Данные представлены как  $M \pm SD$  (медиана). Под дневным САД и ДАД в данном случае подразумевается среднее значение утреннего и вечернего САД.

## Нежелательные явления

Из включенных 658 пациентов 11 (1,67 %) досрочно выбыли из исследования. Остальные 647 пациентов завершили наблюдательное исследование в соответствии с протоколом. Причины досрочного выбывания представлены в табл. 6 (в таблице представлены только те пациенты, у которых терапия была отменена). В ходе исследования отмечено серьезное нежелательное явление у 1 (0,07 %) пациента: смерть от рака молочной железы (рецидив), который был до включения в наблюдения. Нежелательные явления отмечены еще у 4 (0,28 %) пациентов, которым не потребовалось прекращение терапии: у 2 (0,14 %) отмечены отеки нижних конечностей и еще у 2 (0,14 %) – кашель.

## Обсуждение

В данное наблюдательное исследование были включены пациенты из 53 регионов Российской Федерации, у которых не было достигнуто целевое АД на фоне комбинированной терапии двумя антигипертензивными препаратами, один из которых был сартаном. Полученные данные свидетельствуют, что среди пациентов с неэффективной терапией сохраняется большая частота факторов риска, таких как курение, висцеральный тип ожирения, нарушенная толерантность к глюкозе. Следует также обратить внимание, что более чем у 70 % больных имелась дислипидемия, которая не только нарушает функцию эндотелия [11–16], но и препятствует адекватному снижению АД [12, 17–19]. При этом повышенная масса тела и ожирение в значительной степени препятствуют достижению целевого АД. Среди наших пациентов у 55 % имелось абдоминальное ожирение. Поражение органов-мишеней и наличие сочетанных заболеваний также препятствуют снижению АД и достижению целевого АД [20].

Несомненно, что большая длительность существования повышенного АД у наблюдавшихся нами пациентов (у 77 % длительность за-

Таблица 6. Причины преждевременного выбывания пациентов из исследования

Параметр	Абс. число	% от общего числа пациентов	% от числа выбывших
Утрата контакта	3	0,46	27,27
Отказ пациента	3	0,46	27,27
Серьезные нежелательные явления	1	0,16	9,09
Причина не указана	1	0,16	9,09
Нежелательные явления	1	0,16	9,09
АД в норме	1	0,16	9,09
Неэффективность терапии	1	0,16	9,09
Всего преждевременно выбыли	11	1,67	100,00

болевания более 5 лет, из них у 40% более 10 лет) также могла влиять на исходно неудовлетворительный контроль АД. Хотя изменение терапии на прием периндоприла аргинина/амлодипина привело к снижению АД и у больных этой категории.

Большее влияние на неэффективность лечения, по-видимому, оказал характер исходной терапии. Как видно из критериев включения, базовыми препаратами были сартаны, которые в основном были представлены лозартаном, имеющим короткий период действия. Кроме того, почти 50 % больных получали сартаны в комбинации с диуретиками, из которых более ½ составил гидрохлоротиазид; лишь ½ пациентов получали сартаны в комбинации с антагонистами кальция и 17 % – сартаны в комбинации с β-адреноблокаторами.

Замена этой терапии на фиксированную комбинацию периндоприл/амлодипин привела к достижению целевого клинического АД у 98,3% пациентов и домашнего АД у 83 % пациентов. С нашей точки зрения, этот результат может быть объяснен несколькими причинами. Во-первых, периндоприл является длительно действующим препаратом, который может оказывать выраженное ингибирующее действие на гуморальную, тканевую и внутриклеточную ренин-ангиотензиновую систему [21]. Во-вторых, периндоприл доказал возможность

эффективно снижать АД у пациентов самого разного профиля – имеющих множественные факторы риска, у пациентов с ишемической болезнью сердца, метаболическим синдромом, сахарным диабетом, у пациентов с неэффективностью другой антигипертензивной терапии [22, 23]. В-третьих, успех может быть связан и со вторым компонентом фиксированной комбинации – амлодипином. Как уже указывалось, на момент начала наблюдения лишь ½ пациентов в комбинации получали антагонисты кальция. Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность лечения АД периндоприлом в комбинации с амлодипином у разных категорий пациентов: как у ранее не леченных, так и при переводе с монотерапии или других комбинаций антигипертензивных препаратов [11, 15, 24, 25]. В исследовании PEARL показана большая степень снижения АД при применении периндоприла/амлодипина по сравнению с комбинацией сартана с амлодипином [26, 27].

Таким образом, мы получили результаты, свидетельствующие, что при замене неэффективной комбинированной терапии сартанами на периндоприл замена приводит к увеличению частоты достижения целевых уровней АД.

Вторым важным результатом, который получен в исследовании АВАНГАРД, является достижение целевых уровней АД в домашних

условиях у 83 % пациентов. В настоящее время считают, что самостоятельное измерение АД в домашних условиях очень полезно для достижения целевых уровней АД [28], так как увеличивает приверженность к терапии больных и снижает терапевтическую инертность врачей. Важность домашнего измерения АД и достижение целевых уровней АД обусловлены также тем, что это связано с поражением органов-мишеней и частотой сердечно-сосудистых осложнений в большей степени, чем АД, измеренное на визитах к врачу [29, 30].

Третий важный аспект – снижение вариабельности АД под

влиянием терапии с применением фиксированной комбинации периндоприл/амлодипин. Вариабельность АД, как краткосрочная, так и длительная – между разными днями или визитами, определяет прогноз у пациентов с АГ [31].

Ранее было показано, что в долгосрочной перспективе затраты на терапию АД и сопутствующих инсультов при применении фиксированной комбинации периндоприла аргинин/амлодипин могут быть более чем в 1,3 раза меньше, чем при применении обычной терапии, несмотря на исходно большую стоимость терапии [32].

### Заключение

В клинической практике получены данные, свидетельствующие о высокой эффективности терапии с применением фиксированной комбинации периндоприла аргинина с амлодипином в отношении снижения артериального давления, измеренного на визитах к врачу и в домашних условиях, у пациентов с ранее неэффективной терапией, основанной на использовании сартанов. При неэффективной терапии сартанами с любыми другими антигипертензивными препаратами следует рассмотреть перевод пациентов на прием фиксированной комбинации периндоприла и амлодипина.

### Список литературы:

1. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT et al. Systematic Review for the 2017 ACC/ AHA/AAPA/ ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71(6):e116–35. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000067
2. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet* (London, England). 2012;380(9859):2224–60. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61766-8
3. Forouzanfar MH, Liu P, Roth GA, Ng M, Biryukov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. DOI: 10.1001/jama.2016.19043
4. Boytsov S.A., Balanova Yu.A., Sha'nova S.A., Deev A.D., Artamonova G.V., Gatagonova T.M. et al. Arterial hypertension among persons aged 25–64: prevalence, awareness, treatment and control. By the data from ECCD. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2014;13(4):4–14. [Russian: Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А., Деев А.Д., Артамонова Г.В., Гагамонова Т.М. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль по материалам исследования ЭССЕ. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014;13(4):4–14]. DOI: 10.15829/1728-8800-2014-4-4-14
5. Hall JE, do Carmo JM, da Silva AA, Wang Z, Hall ME. Obesity- Induced Hypertension: Interaction of Neurohumoral and Renal Mechanisms. *Circulation Research*. 2015;116(6):991–1006. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.305697
6. Skibitsky V.V., Fendrikova A.V., Opolskaya S.V. Antihypertensive and vasoprotective effectiveness of the chronopharmacotherapy in patients with arterial hypertension after acute cerebrovascular accident. *Kardiologiya*. 2019;59(1S):25–33. [Russian: Скибицкий В.В., Фендрикова А.В., Опольская С.В. Антигипертензивная и вазопротективная эффективность хронофармакотерапии у больных артериальной гипертонией, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения *Кардиология*. 2019;59(1S):25–33]. DOI: 10.18087/cardio.2537
7. Hermida RC, Ayala DE, Fernández JR, Mojón A, Smolensky MH. Hypertension: New perspective on its definition and clinical management by bedtime therapy substantially reduces cardiovascular disease risk. *European Journal of Clinical Investigation*. 2018;48(5):e12909. DOI: 10.1111/eci.12909
8. Palmer MJ, Barnard S, Perel P, Free C. Mobile phone-based interventions for improving adherence to medication prescribed for the primary prevention of cardiovascular disease in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2018;6:CD012675. DOI: 10.1002/14651858.CD012675.pub2
9. Etebari F, Pezeshki MZ, Fakour S. Factors related to the non- adherence of medication and nonpharmacological recommendations in high blood pressure patients. *Journal of Cardiovascular and Thoracic Research*. 2019;11(1):28–34. DOI: 10.15171/jcvtr.2019.05
10. Hedna K, Hakkarainen KM, Gyllenstein H, Jönsson AK, Andersson Sundell K, Petzold M et al. Adherence to Antihypertensive Therapy and Elevated Blood Pressure: Should We Consider the Use of Multiple Medications? *PLOS ONE*. 2015;10(9):e0137451. DOI: 10.1371/journal.pone.0137451
11. Glezer M.G. The Use of Fixed Perindopril A/Amlodipine Combination Provides High Compliance to Therapy, Effective and Safe Arterial Pressure Lowering in Patients With Previous Ineffective Therapy. The POTENTIAL Program. *Kardiologiya*. 2015;55(12):17–24. [Russian: Глезер М.Г. Использование фиксированной комбинации периндоприла А/амлодипина обеспечивает высокую приверженность к терапии, эффективное и безопасное снижение артериального давления у пациентов с ранее неэффективной комбинированной терапией. Программа ПОТЕНЦИАЛ. *Кардиология*. 2015;55(12):17–24]
12. Glezer M.G., Deev A.D. How to Increase the Effectiveness of Antihypertensive Therapy in Clinical Practice: Results of the Russian Observational Program FORSAZH. *Kardiologiya*. 2016;56(1):18–24. [Russian: Глезер М.Г., Деев А.Д. от имени участников программы ФОРСАЖ. Как увеличить эффективность антигипертензивной терапии в реальной клинической практике: результаты российской наблюдательной программы ФОРСАЖ. *Кардиология*. 2016;56(1):18–24]. DOI: 10.18565/cardio.2016.1.13-24
13. Kotovskaya Yu.V., Villevalde S.V., Tigai Zh.G., Kobalava Zh.D. Hypertensive patients' adherence, motivation, and awareness during fixed-dose perindopril A and amlodipine combination treatment (Results of the CONSTANT trial). *Terapevticheskii Arkhiv*. 2015;87(2):64–9. [Russian: Котовская Ю.В., Виллевалде С.В., Тигай Ж.Г., Кобалава Ж.Д. Приверженность, мотивация и осведомленность боль-

- ных артериальной гипертензией при лечении фиксированной комбинацией периндоприла А и амлодипина (результаты исследования КОНСТАНТА). *Терапевтический архив*. 2015;87(2):64-9]. DOI: 10.17116/terarkh201587264-69
14. Druzhirov M.A., Kuznetsova T.Yu. Internal obesity as a risk factor for arterial hypertension. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;4:7-12. [Russian: Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Висцеральное ожирение как фактор риска артериальной гипертензии. *Российский кардиологический журнал*. 2019;4:7-12]. DOI: 10.15829/1560-4071-2019-4-7-12
  15. Dobrynina N.V., Yakushin S.S. Effective blood pressure reduction: results of the regional program “DOVERIE.” *Russian Journal of Cardiology*. 2018;12:57-63. [Russian: Добрынина Н.В., Якушин С.С. Эффективное снижение артериального давления: результаты региональной программы «ДОВЕРИЕ». *Российский кардиологический журнал*. 2018;12:57-63]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-12-57-63
  16. Ivanovic B, Tadic M. Hypercholesterolemia and Hypertension: Two Sides of the Same Coin. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2015;15(6):403-14. DOI: 10.1007/s40256-015-0128-1
  17. Chopra I, Kamal KM. Factors Associated With Therapeutic Goal Attainment in Patients With Concomitant Hypertension and Dyslipidemia. *Hospital Practice*. 2014;42(2):77-88. DOI: 10.3810/hp.2014.04.1106
  18. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *The Lancet*. 2003;361(9364):1149-58. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12948-0
  19. Di Martino M, Esposti LD, Filigheddu F, Veronesi C, Salerno G, Saragoni S et al. Use of antihypertensive and lipid-lowering drugs: the management of cardiovascular risk in clinical practice. *Journal of Human Hypertension*. 2007;21(1):53-9. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002102
  20. Tanabe A, Asayama K, Hanazawa T, Watabe D, Nomura K, Okamura T et al. Left ventricular hypertrophy by electrocardiogram as a predictor of success in home blood pressure control: HOMED-BP study. *Hypertension Research*. 2017;40(5):504-10. DOI: 10.1038/hr.2016.176
  21. Astashkin E.I., Glezer M.G. Mechanisms of combined action of ace inhibitors and calcium antagonists in arterial hypertension. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2013;12(3):72-7. [Russian: Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Механизмы комбинированного действия ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента и антагонистов кальция при артериальной гипертензии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2013;12(3):72-7]. DOI: 10.15829/1728-8800-2013-3-72-77
  22. Ogilvie RI, Anand S, Roy P, De Souza S. Perindopril for Control of Blood Pressure in Patients with Hypertension and Other Cardiovascular Risk Factors: An Open-Label, Observational, Multicentre, General Practice-Based Study. *Clinical Drug Investigation*. 2008;28(11):673-86. DOI: 10.2165/00044011-200828110-00001
  23. Ionescu D-D. Antihypertensive Efficacy of Perindopril 5–10 mg/day in Primary Health Care: An Open-Label, Prospective, Observational Study. *Clinical Drug Investigation*. 2009;29(12):767-76. DOI: 10.2165/11319700-000000000-00000
  24. Bahl VK, Jadhav UM, Thacker HP. Management of hypertension with the fixed combination of perindopril and amlodipine in daily clinical practice: results from the STRONG prospective, observational, multicenter study. *American Journal of Cardiovascular Drugs: Drugs, Devices, and Other Interventions*. 2009;9(3):135-42. DOI: 10.2165/00129784-200909030-00001
  25. Degli Esposti L, Perrone V, Veronesi C, Gambera M, Nati G, Perone F et al. Modifications in drug adherence after switch to fixed-dose combination of perindopril/amlodipine in clinical practice. Results of a large-scale Italian experience. The amlodipine-perindopril in real settings (AMPERES) study. *Current Medical Research and Opinion*. 2018;34(9):1571-7. DOI: 10.1080/03007995.2018.1433648
  26. Mancía G, Asmar R, Amodeo C, Mourad J-J, Taddei S, Gamba MAA et al. Comparison of single-pill strategies first line in hypertension: perindopril/amlodipine versus valsartan/amlodipine. *Journal of Hypertension*. 2015;33(2):401-11. DOI: 10.1097/HJH.0000000000000409
  27. Poulter NR, Dolan E, Gupta AK, O'Brien E, Whitehouse A, Sever PS. Efficacy and Safety of Incremental Dosing of a New Single-Pill Formulation of Perindopril and Amlodipine in the Management of Hypertension. *American Journal of Cardiovascular Drugs*. 2019;19(3):313-23. DOI: 10.1007/s40256-018-00314-4
  28. Satoh M, Maeda T, Hoshida S, Ohkubo T. Is antihypertensive treatment based on home blood pressure recommended rather than that based on office blood pressure in adults with essential hypertension? (meta-analysis). *Hypertension Research*. 2019;42(6):807-16. DOI: 10.1038/s41440-019-0221-y
  29. Shimbo D, Abdalla M, Falzon L, Townsend RR, Muntner P. Studies comparing ambulatory blood pressure and home blood pressure on cardiovascular disease and mortality outcomes: a systematic review. *Journal of the American Society of Hypertension*. 2016;10(3):224-234. e17. DOI: 10.1016/j.jash.2015.12.013
  30. Breaux-Shropshire T, Judd E, Vucovich L, Shropshire T, Singh S. Does home blood pressure monitoring improve patient outcomes? A systematic review comparing home and ambulatory blood pressure monitoring on blood pressure control and patient outcomes. *Integrated Blood Pressure Control*. 2015;8:43-9. DOI: 10.2147/IBPC.S49205
  31. Parati G, Ochoa JE, Salvi P, Lombardi C, Bilo G. Prognostic Value of Blood Pressure Variability and Average Blood Pressure Levels in Patients With Hypertension and Diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(Supplement\_2):S312-24. DOI: 10.2337/dcS13-2043
  32. Dyakov I.N., Glezer M.G. Evaluation of the pharmaco-economic efficacy of prestance in the treatment of hypertensive patients on the basis of the results of the POTENTIAL program. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):83-90. [Russian: Дьяков И.Н., Глезер М.Г. Оценка фармакоэкономической эффективности препарата Престанс при лечении больных артериальной гипертензией на основе результатов программы ПОТЕНЦИАЛ. *Терапевтический архив*. 2016;88(11):83-90]. DOI: 10.17116/terarkh2016881183-90

## Инфаркт миокарда левого желудочка у пациента с миокардиальным мостиком коронарной артерии



А.Ю. Мартынов, к.м.н., С. Байрамов, М.М. Иркабаева, Д.О. Черенкова  
РУДН, Москва

В статье представлено клиническое наблюдение трансмурального переднеперегородочного с переходом на верхушку инфаркта миокарда (ИМ) левого желудочка у пациента 56 лет с миокардиальным мостиком и факторами риска ишемической болезни сердца (возраст, мужской пол, курение, повышение артериального давления и наследственная отягощенность по сердечно-сосудистым заболеваниям). Данный случай характеризовался типичной клинической картиной ИМ в виде выраженного болевого синдрома, классическими изменениями на ЭКГ и повышением уровня кардиоспецифических ферментов. В то же время по данным коронароангиографии отсутствовало атеросклеротическое и тромботическое поражение коронарных артерий, но был выявлен миокардиальный мостик в среднем сегменте передней нисходящей артерии, который стенозировал просвет сосуда менее чем на 50 %. Данный сосуд является инфаркт-зависимой артерией, что позволило рассматривать миокардиальный мостик коронарной артерии как причину развития ИМ. Однако сужение просвета сосуда <50 % расценивается как гемодинамически незначимый стеноз, что требовало объяснения механизма развития ИМ. В связи с этим рассмотрены такие возможные причины развития ИМ, как спазм коронарной артерии на фоне эндотелиальной дисфункции, снижение диастолического коронарного резерва на фоне повышения артериального давления и тахикардии.

**Ключевые слова:** инфаркт миокарда, миокардиальный мостик, инфаркт-зависимая коронарная артерия, коронарный спазм, эндотелиальная дисфункция, коронарный резерв

Для цитирования: Мартынов А.Ю., Байрамов С., Иркабаева М.М., Черенкова Д.О. Инфаркт миокарда левого желудочка у пациента с миокардиальным мостиком коронарной артерии. РМЖ. 2023;4:22–27.

### Left ventricular myocardial infarction in a patient with a myocardial bridge of the coronary artery

A.Yu. Martynov, S. Bayramov, M.M. Irkabayeva, D.O. Cherenkova  
RUDN University, Moscow

The article describes a clinical case of transmural anteroseptal and apical myocardial infarction (MI) in a 56-year-old male patient with a myocardial bridge and risk factors for coronary heart disease (age, male sex, smoking, increased blood pressure and hereditary burden of cardiovascular diseases). This case was characterized by a typical clinical presentation of MI with a pronounced chest pain, distinctive ECG changes and an increase in cardiac enzymes. At the same time, according to coronary angiography, there was no atherosclerotic and thrombotic lesion of the coronary arteries, but a myocardial bridge was detected in the middle segment of the anterior descending artery, which stenosed the vessel lumen by less than 50 %. This vessel was an infarction-dependent artery, which allowed to regard the myocardial bridge of the coronary artery as the cause of the MI development. However, narrowing of the vessel lumen <50 % was regarded as hemodynamically insignificant stenosis, which required an explanation of MI pathogenetic mechanism. Possible causes of myocardial infarction, such as spasm of the coronary artery against the background of endothelial dysfunction, a decrease in diastolic coronary reserve against the background of increased blood pressure and tachycardia, are discussed.

**Keywords:** myocardial infarction, myocardial bridge, infarct-related artery, coronary spasm, endothelial dysfunction, coronary reserve

For citation: Martynov A.Yu., Bayramov S., Irkabayeva M.M., Cherenkova D.O. Left ventricular myocardial infarction in a patient with a myocardial bridge of the coronary artery. RMJ. 2023;4:22–27.

#### Введение

Коронарные артерии, в норме располагающиеся на поверхности эпикарда, на определенном участке могут «погружаться» в миокард и «появляться» из него («ныряющие» или «туннельные» артерии). Мышца, прикрывающая венечную артерию, получила название «миокардиальный мостик» (ММ) [1]. В зависимости от метода диагностики ММ распространенность в популяции варьирует [2]. По дан-

ном коронароангиографии (КАГ) встречаемость аномалии составляет 1,5–16 %, а при использовании провокационных тестов во время проведения КАГ из-за сдавливания коронарной артерии в систолу выявляется еще у 40 %. По данным аутопсии встречаемость ММ превышает 80 % [3].

По данным литературы, ММ могут потенцировать развитие атеросклероза в коронарных артериях. Сдавление коронарной ар-

терии ММ в систолу приводит к изменению ламинарного тока крови на турбулентный и даже ретроградный в проксимальной ее части. Данное изменение кровотока сопровождается снижением касательной силы, возникающей в результате воздействия потока движущейся крови на поверхность эндотелия, и характеризуется таким показателем, как пристеночное напряжение сдвига (ПНС) [4, 5]. Считается, что участок артериальной стенки,

подверженный воздействию низкого ПНС, имеет эндотелиальные клетки плоской и многоугольной формы, обладает повышенной проницаемостью эндотелия и, следовательно, повышенным риском инфильтрации клеток, а также характеризуется эндотелиальной дисфункцией [3]. Это проявляется снижением образования таких атеропротективных и антитромботических агентов, как оксид азота (NO) и простагландин, которые вызывают вазодилатацию, снижают адгезию моноцитов к эндотелию и агрегацию тромбоцитов. Данная структурная и эндотелиальная дисфункция приводит к развитию атеросклероза в пораженном участке артерии, а также характеризуется повышенной спастической реакцией на различные раздражители. Поэтому в проксимальной части коронарной артерии пациентов с ММ, где выявляется низкое ПНС, отмечается формирование атеросклеротических бляшек чаще, чем в остальных ее участках [4–6].

В области самого ММ выявляется истончение стенки сосуда, интима состоит в основном из гладкомышечных клеток сократительного типа и интерстициального спиралевидного коллагена. Отмечается повышение ПНС, что рассматривается как защитный механизм от формирования атеросклеротической бляшки в этой области. В то же время многочисленные исследования говорят о повышенной вазоспастической реакции туннелированной области коронарного сосуда. Спазм может выявляться не только в области ММ, но и в проксимальном и дистальном отделах коронарной артерии. Описываются случаи развития тромбоза в различных областях туннелированных коронарных артерий [6–9].

Клиническими проявлениями изолированных ММ могут быть стенокардия, аритмии, а также развитие диссекции коронарных артерий, инфаркты миокарда (ИМ) и внезапная сердечная смерть [3, 7, 10, 11].

Чаще всего при жизни ММ остаются недиагностированными. Для выявления аномального располо-

жения коронарной артерии оптимальным методом является КАГ, в ходе которой отмечается типичный эффект «доения» («milking effect») – феномен, обусловленный компрессией в систолу туннелированного сегмента коронарной артерии и характеризующийся ее систолическим сужением и полным или частичным диастолическим расправлением. Также наблюдается другой феномен – эффект «ступеньки» («step up – step down»), заключающийся в двухфазном «пошаговом» заполнении контрастным веществом «ныряющей» артерии [12]. Другим эффективным методом диагностики ММ является мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), которая позволяет выяснить протяженность и глубину залегания туннелированного сегмента коронарной артерии, а также диаметр и уровень компрессии в систолу и диастолу [1, 3]. Самым информативным методом является внутрисосудистое ультразвуковое исследование (ВСУЗИ) в сочетании с доплерофлоуметрией, которое выявляет феномен «кончика пальца» – удлинение времени нарастания скорости диастолического кровотока; феномен «полумесяца» (ореола) – поперечную площадь ММ, которая изменяется на протяжении систолы и диастолы [12]. Оптическая когерентная томография, принцип действия которой основан на световой интерферометрии с разрешающей способностью 10–15 мкм, позволяет увидеть в диастолу неоднородную низкой интенсивности веретенообразную сферу с четко очерченными границами, указывающую на проходящую через миокард туннельную артерию, напоминающую феномен «полумесяца», выявляемый при ВСУЗИ, которая непосредственно представляет миокард, окружающий артерию. Тяжесть систолической компрессии ММ связана с изменением размера веретенообразной сферы.

При увеличении компрессии размеры сферы уменьшаются, и наоборот. Также данный метод позволяет выявить атеросклеротические бляшки в проксимальной области коронарной артерии, истончение

стенки артерии и отсутствие vasa vasorum адвентиции в области ММ [13, 14].

При ангиографически подтвержденных и клинически значимых ММ лечение начинается с медикаментозной терапии  $\beta$ -блокаторами, блокаторами кальциевых каналов и антитромботическими препаратами. При безуспешности консервативного подхода, ишемии миокарда, доказанной инструментально, систолической компрессии коронарной артерии более 75 % применяется стентирование туннелированного сегмента или открытые хирургические вмешательства, такие как аортокоронарное шунтирование или супра-артериальная миотомия [1].

Представляем клиническое наблюдение пациента с ИМ и ММ в инфаркт-зависимой артерии.

#### Клиническое наблюдение

Пациент С., 56 лет, поступил в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ» по скорой медицинской помощи (СМП) из поликлиники, предъявляя жалобы на жгучие боли за грудиной, выраженную слабость.

Анамнез заболевания: с 2015 г. пациент периодически отмечал повышение артериального давления (АД) до 160/100 мм рт. ст. При обычных цифрах АД 125/80 мм рт. ст. Регулярно гипотензивную терапию не принимал. 14.01.2020 в 05:00 у пациента впервые в жизни развились интенсивные жгучие боли за грудиной, которые он расценил как изжогу, терпел и безуспешно пытался купировать смектой. Вечером того же дня появилась слабость. Боли за грудиной продолжались в течение 2 сут. 16.01.2020 утром жгучие боли за грудиной усилились, сохранялась выраженная слабость, в связи чем пациент обратился в поликлинику ФБУЗ «Лечебно-реабилитационный центр» Минэкономразвития России. Был осмотрен терапевтом, снята ЭКГ, на которой были выявлены изменения. С направительным диагнозом: ОКС с подъемом сегмента ST по СМП

госпитализирован в отделение реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ «ГКБ им. С.С. Юдина ДЗМ».

Анамнез жизни: употребление алкогольных напитков и наркотиков отрицает. Курение на протяжении 33 лет по 5 сигарет в день (индекс курильщика – 8,25 пачка/лет). Редкие острые респираторные вирусные инфекции. Поллиноз в весенне-летний период. Семейный

анамнез по сердечно-сосудистым заболеваниям отягощен: гипертоническая болезнь у матери. Работает инженером. Профессиональных вредностей не имел.

Результаты физикального обследования при поступлении. Состояние тяжелое. Сознание ясное. Кожные покровы обычного цвета. Пастозность нижних конечностей. Дыхание ровное, ритмичное, ЧДД 22 в 1 мин. При аускультации дыха-

ние везикулярное усиленное, хрипов нет. Границы сердца расширены влево. Тоны сердца приглушены, ритмичны. Сердечные шумы не выслушиваются. АД 160/100 мм рт. ст., ЧСС 95 в 1 мин. Живот симметричный, мягкий, безболезненный. Печень не увеличена, не пальпируется. Стул оформленный, регулярный, обычного цвета и консистенции. Мочеиспускание свободное, произвольное.

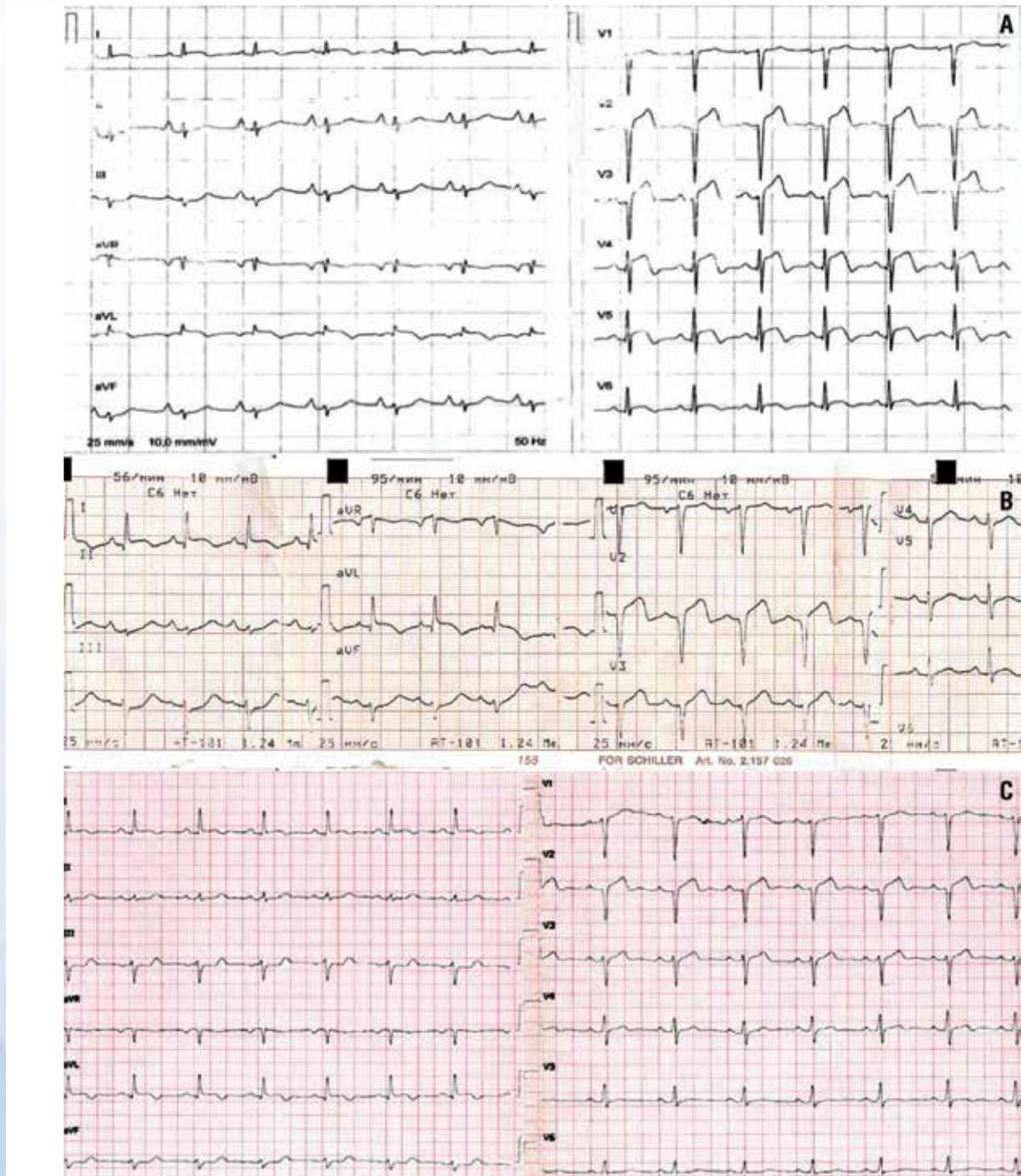


Рисунок 1. Данные ЭКГ амбулаторные (А), при поступлении (В) и при выписке (С)

Данные ЭКГ амбулаторные (16.01.2020 в 11:52; рис. 1А): ритм синусовый, правильный, ЧСС 84 в 1 мин.

ЭОС отклонена влево. Остроко-нечный и увеличенный по амплитуде до 4 мм зубец Р в отведениях II, III, avf. Подъем сегмента ST до 3–4 мм в отведениях I, avl, V1–V4. Заключение: острая перегрузка правого предсердия. Острая стадия переднеперегородочного с переходом на верхушку ИМ левого желудочка (ЛЖ).

Данные ЭКГ при поступлении (16.01.2020 в 13:22; рис. 1В): ритм синусовый, правильный, ЧСС 95 в 1 мин. ЭОС отклонена влево. Подъем сегмента ST в отведениях I, avl, V2–V3. Заключение: отсутствуют признаки острой перегрузки правого предсердия. Острая стадия переднеперегородочного ИМ ЛЖ.

Данные ЭКГ при выписке (25.01.2020; рис. 1С): ритм синусовый, правильный, ЧСС 78 в 1 мин. Электрическая ось сердца отклонена влево. Сохраняется незначительный подъем ST с уменьшением амплитуды зубца Т в I, avl, V2, V3. Заключение: замедленная динамика переднеперегородочного ИМ ЛЖ.

Данные КАГ (16.01.2020; рис. 2): тип кровоснабжения сердца правый. Ствол левой коронарной артерии обычно развит, неровности контуров. Передняя нисходящая артерия – неровности контуров, в среднем сегменте – гемодинамически незначимый миокардиальный мостик (<50 % стеноза). В диагональной ветви – неровности контуров, без гемодинамически значимых стенозов. Огибающая ветвь – неровности контуров, без гемодинамически значимых стенозов. Ветвь тупого края – неровности контуров, без гемодинамически значимых стенозов. Правая коронарная артерия – неровности контуров, без гемодинамически значимых стенозов.

После удаления интродьюсера наложена давящая повязка, пациент переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии.

Данные ЭхоКГ в В- и М-режимах с доплеровским анализом (17.01.2020): аорта не изменена, раз-

Таблица 1. Результаты общего анализа крови

Показатель	16.01.2020	17.01.2020
Гемоглобин, г/л	158,0	150,0
Гематокрит, %	45,9	44,6
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,85	4,85
Среднее содержание гемоглобина в эритроците, пг	32,5	31,9
Средний объем эритроцита, фл	95,0	95,0
Средняя концентрация гемоглобина в эритроците, г/л	343,0	336,0
Ширина распределения эритроцитов по объему, %	10,1	10,2
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	294	295
Средний объем тромбоцитов, фл	8,0	8
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	13,1	11,5
Сегментоядерные нейтрофилы, %	56	–
Эозинофилы, %	3	–
Лимфоциты, %	30	–
Моноциты, %	11	–

Таблица 2. Результаты биохимического анализа крови

Показатель	Норма	16.01.2020	17.01.2020
Глюкоза, ммоль/л	3,5–6,10	5,8	4,7
Мочевина, ммоль/л	2,5–7,4	2,0	4,7
Креатинин, мкмоль/л	71,0–106,0*	99,2	115,5
СКФ, мл/мин/1,73 м2	68–123*	74	62
Креатинфосфокиназа, Ед/л	24,0–195,0	453	412
КФК МВ, Ед/л	10,0–25,0	46	30
АсАТ, Ед/л	0,0–45,0	–	52
АлАТ, Ед/л	0,0–45,0	–	42
ЛДГ, Ед/л	130,0–235,0	–	318
Триглицериды, ммоль/л	0,4–1,8	–	0,8
Холестерин, ммоль/л	3,1–5,5	–	5,2

Примечание. \* – норма для мужчин 50–60 лет.

мер 3,5 см. Форма раскрытия аортального клапана правильная, размер раскрытия 2,2 см. Подвижность створок не ограничена, клапан не изменен. Митральный клапан уплотнен, движения створок разнонаправленные. Трикуспидальный клапан и клапан легочной артерии не изменены. Левое предсердие 4,0×4,9 см (норма <4,4×4,8 см), правое предсердие 3,5×4,6 см (норма <4,4×4,8 см). Правый желудочек: переднезадний размер 2,5 см (норма 2,1–3,5 см).

Межжелудочковая перегородка (МЖП) 1,2 см (норма 0,6–1,0 см). Задняя стенка ЛЖ 1,2 см (норма 0,6–1,0 см). ЛЖ: конечный диастолический размер 5,0 см (норма у мужчин 4,2–5,8 см), конечный систолический размер 3,5 см (норма у мужчин 3,1–4,3 см). Фракция выброса ЛЖ 55 %. Асинхронное движение МЖП и незначительный гипокинез ее верхушечной трети. Разделения листков перикарда нет. Нижняя полая вена коллабирует >50 %. Допплеровский

анализ: аортальный клапан – не выявлено регургитации, митральный клапан, трикуспидальный клапан – регургитация 1-й степени. Систолическое давление в легочной артерии – 27 мм рт. ст. Клапан легочной артерии: 1-я степень регургитации.

Заключение: камеры сердца не увеличены. Умеренная гипертрофия миокарда ЛЖ. Асинхронное движение МЖП и незначительный гипокинез ее верхушечной трети. Глобальная сократимость миокарда ЛЖ удовлетворительная. Диастолическая дисфункция ЛЖ 1-го типа. Недостаточность митрального клапана 1-й степени, недостаточность трикуспидального клапана 1-й степени, недостаточность клапана легочной артерии 1-й степени.

Данные рентгенографии органов грудной клетки в прямой проекции стоя (19.01.2020): очагово-инфильтративной патологии не определяется. Легочные поля воздушные. Легочный рисунок не усилен и не деформирован. Корни легких не расширены, структурные. Тень средостения не смещена. Тень сердца не расширена. Диафрагма с четкими и ровными контурами. Наружный синус затемнен, с четким верхним уровнем. Возможно наличие небольшого количества жидкости в плевральной полости справа.

Результаты лабораторных методов исследования в динамике наблю-

дения представлены в таблицах 1, 2.

Общий анализ мочи (17.01.2020): цвет желтый, прозрачность неполная, относительная плотность 1,015 г/л, рН мочи 8,0 Ед, уробилиноиды 1,6 мкмоль/л, белок мочи 0,3 г/л, реакция на кровь 10 количество/мкл; глюкоза мочи, кетоновые тела, билирубин мочи, лейкоциты, нитриты – не обнаружены.

Коагулограмма (16.01.2020): фибриноген 2,69 г/л (норма 2,0–4,0), D-димер 240 нг/мл (норма <250), МНО 0,99 (норма 0,8–1,3), протромбиновое время 14,4 с (норма 12,0–17,0), протромбиновый тест по Квику 105% (норма 70–120).

Кардиоспецифические ферменты: тропонин I: 16.01.2020 – 5,22 нг/мл, 17.01.2020 – 4,67 нг/мл (норма <0,200).

На основании типичной клинической картины ИМ в виде интенсивных жгучих болей за грудиной длительностью до 2 сут; характерных данных ЭКГ: подъема сегмента ST в отведениях I, avl, V1–V3 с замедленной динамикой; повышения уровня кардиоспецифических ферментов – тропонина I до 5,22 нг/мл; выявленных при ЭХОКГ асинхронного движения МЖП и незначительного гипокинеза ее верхушечной трети; данных КАГ об отсутствии признаков обструкции коронарных артерий и наличия ММ в среднем сегменте передней нисходящей артерии был выставлен клинический диагноз: ос-

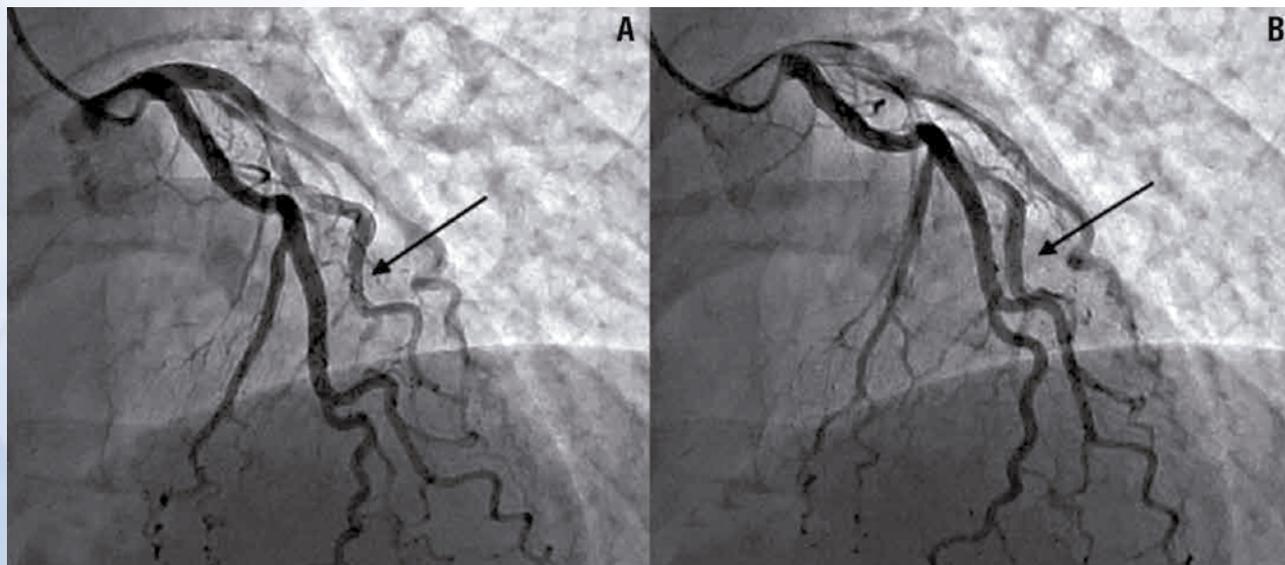
новное заболевание: ИБС. Трансмуральный переднеперегородочный с переходом на верхушку инфаркт миокарда левого желудочка с подъемом сегмента ST от 14.01.2020. Гемодинамически незначимый ММ среднего сегмента передней нисходящей артерии (стеноз <50 %) по данным КАГ от 16.01.2020. Фоновый: гипертоническая болезнь, 2-я степень, III стадия, риск 4. Осложнение основного заболевания: острая аневризма межжелудочковой перегородки левого желудочка. Хроническая болезнь почек С2А2 по классификации KDIGO. Сопутствующие заболевания: поллиноз.

Лечение. Ввиду отсутствия окклюзии коронарных артерий и выявления ММ, провоцирующего вазоспазм, чрескожное коронарное вмешательство не проводилось. Медикаментозная терапия с 16.01.2020 по 25.01.2020: эналаприл 5 мг 2 р/сут утром и вечером, амлодипин 2,5 мг утром, аторвастатин 40 мг вечером, ацетилсалициловая кислота 100 мг вечером, тикагрелор 90 мг утром и вечером, омепразол 20 мг 2 р/сут.

### Обсуждение

В представленном наблюдении у пациента выявлены следующие факторы риска ИБС: мужской пол, возраст 56 лет, наличие повышения АД и отягощенная наследственность по ССЗ.

Больной курит на протяжении 33 лет по 5 сигарет в день; индекс



**Рисунок 2.** Данные интраоперационной КАГ: А – в систолу ЛЖ: стрелкой указано место сужения передней нисходящей артерии, В – в диастолу ЛЖ: передняя нисходящая артерия контрастируется полностью

курильщика – 8 пачка/лет, который формально не является значимым для развития ИБС, но, возможно, способствует эндотелиальной дисфункции и повышению чувствительности коронарных сосудов к спастическим влияниям [15].

При КАГ не было выявлено атеросклеротических изменений и тромботической обструкции коронарной артерии, которые служат причиной развития ИМ с окклюзией коронарной артерии, но был обнаружен изолированный ММ в среднем сегменте передней нисходящей артерии. Эта артерия кровоснабжает переднеперегородочную область ЛЖ, где и произошёл ИМ. При отсутствии признаков острой коронарной окклюзии наличие ММ в инфаркт-зависимой артерии может рассматриваться как одна из вероятных причин развития переднеперегородочного ИМ ЛЖ. С учетом того, что ММ (<50 % стеноза) по данным КАГ расценивался как гемодинамически незначимый, необходимо рассмотреть другие патогенетические механизмы ИМ.

По данным литературы, в проксимальной части коронарной артерии на фоне низкого ПНС у пациентов с ММ отмечается развитие эндотелиальной дисфункции, которая в большинстве случаев сопровождается развитием эпикардиальной дисфункции и клинически проявляется вазоспазмом. Длительное курение табака пациентом могло способствовать развитию более выраженной эндотелиальной дисфункции, снижению выработки оксида азота (NO) и потенцировать развитие спазма

коронарных артерий, вероятнее всего, в проксимальной части [5, 7, 16].

Механизм ишемии при ММ сложен и заключается в нарушении тока крови как в систолу, так и в диастолу.

В норме лишь 15 % коронарного кровотока наблюдается в систолу, поэтому более значимыми являются изменения в диастолу. Характерные проявления диастолических нарушений при ММ в коронарной артерии – частичное диастолическое расправление, удлинение времени нарастания скорости диастолического кровотока, снижение диастолического потока и диастолического коронарного резерва [3, 12].

При поступлении пациента в больницу отмечено повышение АД до 160/100 мм рт. ст. и ЧСС. Это могло быть как ответом на ишемию, болевой синдром, так и фактором, способствовавшим ишемии миокарда. Подъем АД сопровождается повышением тонуса коронарных сосудов, нарушением диастолического расслабления, увеличением нагрузки на миокард и потребности миокарда в кислороде. Данные изменения на фоне ММ могли привести к значительной ишемии миокарда.

На первой ЭКГ пациента на фоне развития болевого синдрома ЧСС составила 84 в 1 мин, что расценивается как норма. При поступлении ЧСС 95 в 1 мин. Известно, что увеличение ЧСС сопровождается укорочением диастолы, нарушением релаксации желудочков, а при ММ приводит к еще большему снижению основного диастолического потока и диастолического коронарного

резерва потока. В итоге сочетание повышения АД и ЧСС со спазмом коронарной артерии могло привести к длительной ишемии, а затем к некрозу миокарда. Клинически это проявилось затяжным, около 2 сут, болевым синдромом и развитием трансмурального с аневризмой ИМ ЛЖ. В патогенезе ИМ у данного пациента, особенно вначале, полностью нельзя исключить образование нестойкого тромба [2, 11, 17].

### Заключение

Особый клинический интерес данного наблюдения заключается в том, что у пациента с гемодинамически незначимым (<50 % стеноз) ММ при отсутствии атеросклеротического и тромботического поражения коронарных артерий развился инфаркт миокарда без окклюзии коронарных артерий (ИМБОКА), чему, вероятнее всего, способствовал ишемический потенциал ММ в сочетании с факторами риска ИБС и ИМ. В связи с этим наличие ММ может быть рассмотрено как фактор риска развития ИМБОКА. Это свидетельствует о необходимости наблюдения за пациентами с ММ и модификации факторов риска развития ИБС.

Существует противоречие между данными различных исследований, показывающих, что наличие ММ не приводило к увеличению риска ИМ, и значительным количеством клинических случаев ИМБОКА у пациентов с ММ, что требует дальнейшего изучения аномалии и прояснения патогенетических механизмов ИМ у данной группы пациентов [10, 11, 18, 19].

### Список литературы:

1. Бокерия Л.А., Бокерия О.Л., Можина А.А. и др. Клиника, диагностика, возможности лечения миокардиальных мышечных «мостиков». Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. 2010;11(6):71–79. [Bokeria L.A., Bokeria O.L., Mozhina A.A. et al. Clinic, diagnostics, possibilities of treatment of myocardial muscular “bridges”. The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases. 2010;11(6):71–79 (in Russ.)].
2. Lee M.S., Chen C.H. Myocardial Bridging: An Up-to-Date Review. J Invasive Cardiol. 2015;27(11):521–528. PMID: 25999138.
3. Corban M.T., Hung O.Y., Eshtehardi P. Et al. Myocardial bridging: contemporary understanding of pathophysiology with implications for diagnostic and therapeutic strategies. J Am Coll Cardiol. 2014;63(22):2346–2355. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.01.049.
4. Zhang B., Gu J., Qian M. Et al. Correlation between quantitative analysis of wall shear stress and intima-media thickness in atherosclerosis development in carotid arteries. Biomed Eng Online. 2017;16(1):137. DOI: 10.1186/s12938-017-0425-9.
5. Siasos G., Sara J.D., Zaromytidou M. Et al. Local Low Shear Stress and Endothelial Dysfunction in Patients With Nonobstructive Coronary Atherosclerosis. J Am Coll Cardiol. 2018;71(19):2092–2102. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.073.
6. Tanaka S., Yamada R., Tremmel J.A. et al. Impact of Myocardial Bridging on Coronary Endothelial Dysfunction and Atherosclerotic Plaque Formation. Circulation. 2013;128: A17154.
7. Kim J.W., Seo H.S., Na J.O. et al. Myocardial bridging is related to endothelial dysfunction but not to plaque as assessed by intracoronary ultrasound. Heart. 2008;94(6):765–769. DOI: 10.1136/hrt.2007.115980.

Полный список литературы находится в редакции  
Впервые опубликовано в журнале «РМЖ», 2023;4:22–27

## Эффективность статинов в профилактике сердечно-сосудистых нарушений: опыт и перспективы

Е.Ж. Ертай

врач кардиолог, координатор по атеросклерозу и нарушениям липидного обмена Северо-Казахстанской области. Кардиологический центр КГП на ПХВ «Многопрофильная областная больница» КГУ «Управление здравоохранения акимата Северо-Казахстанской области»

*Тысячи путей уводят от цели, и лишь один-единственный ведет к ней*  
Мишель де Монтень

Актуальной проблемой современной медицины является неуклонный рост показателей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые во многих экономически развитых странах превышают 55% от общей смертности. Одним из основных решений проблемы предупреждения смертности от ССЗ специалисты считают профилактику факторов риска – первичную и вторичную. Первичная профилактика устраняет причины болезни и тем самым предупреждает ее возникновение. В кардиологии первичная профилактика может быть направлена на определенные группы людей, имеющих отдельные факторы риска или их комбинации и соответственно разный уровень риска ССЗ, а также на все население в целом. Вторичная профилактика осуществляется у уже заболевших людей, в том числе у лиц с доклиническими признаками заболевания.

В основе большинства ССЗ, таких как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт, заболевания периферических артерий, лежит прогрессирующий атеросклероз. Атеросклероз – многофакторное заболевание, при котором развивается очаговое поражение артерий, характеризующееся отложением в интима липопротеидов и доставляемого ими холестерина.

Использованные сокращения:  
АГ – артериальная гипертония  
АД – артериальное давление  
ГМГ-КоА – гидроксиг-3-метилглутарил-кофермент А  
ГХС – гиперхолестеринемия  
ИБС – ишемическая болезнь сердца  
ИМ – инфаркт миокарда  
ЛПВП – липопротеины высокой плотности  
ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности  
ЛПНП – липопротеины низкой плотности  
ОХС – общий холестерин  
СД – сахарный диабет  
ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания  
ССО – сердечно-сосудистые осложнения  
ССР – сердечно-сосудистый риск  
ТГ – триглицериды  
ФР – фактор/факторы риска  
ХС – холестерин

Следствием этого является формирование атеросклеротической бляшки, суживающей просвет артерии, что приводит к ишемии, некрозу и фиброзным изменениям в органе, питаемом данной артерией. Поэтому профилактика ССЗ предполагает комплекс мероприятий по влиянию на факторы риска (ФР) атеросклероза, такие как низкая физическая активность, ожирение, повышенное артериальное давление (АД), курение, липидные нарушения или дислипидемия.

Дислипидемия диагностируется при нарушении соотношения в плазме крови одного или нескольких классов липопротеинов. При этом их общее содержание может быть нормальным или повышенным. Взаимодействия липопротеинов с большим числом ферментов, транспортных белков и рецепторов являются сложными процессами, равновесие которых определяется как внешними, так и внутренними факторами. В случае нарушения липидного обмена изменяются уровень и функция липопротеидов в плазме крови, что при взаимодействии с другими факторами приводит к патофизиологическому каскаду реакций и увеличивает риск возникновения и прогрессирова-

ния атеросклероза. Особо значимым является увеличение холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и снижение ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).

К липидам плазмы крови относятся: ХС, триглицериды (ТГ), фосфолипиды, жирные кислоты. ХС может быть свободным и этерифицированным. Свободный ХС участвует в синтезе стероидных гормонов, образовании жирных кислот, входит в состав нервной ткани и клеточных мембран. Этерифицированный ХС является результатом соединения с жирными кислотами, обнаруживается преимущественно в коре надпочечников, плазме крови, атеросклеротических бляшках. Триглицериды представляют собой эфиры жирных кислот, глицерина, входят в состав липопротеинов (ЛП), в основном хиломикронов и липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП). Содержание жирных кислот и фосфолипидов в крови не связано с риском развития ИБС, поэтому они не обладают диагностической ценностью. Липопротеины представляют собой липид-белковые образования, состоящие из апобелков, ХС, триглицеридов и жирных кислот.

Наибольшее значение в развитии атеросклероза имеют ЛПНП (атерогенные ЛП) и ЛПВП (антиатерогенные ЛП). Формирование атеросклеротической бляшки в артериях напрямую связано с повышением в крови концентрации ЛПНП, способных модифицироваться в мелкие и плотные частицы, подвергаться перекисному окислению и накапливаться в субэндотелиальном пространстве сосудистой стенки. Исследования показали, что именно ХС является единственным липидом, который не метаболизируется в артериальной стенке и оказывает на нее повреждающее действие. Установлено, что содержание этерифицированного ХС в фиброзной бляшке выше в 20-26 раз, а неэтерифицированного – в 6-7 раз, чем статинов в неповрежденных участках артерий.

Вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) увеличивается в 1,6 раза при повышении уровня ХС в крови, но если гиперхолестеринемия (ГХС) выявляется у пациента с сердечно-сосудистыми заболеваниями, то риск ССО возрастает в 6 раз. Заметное снижение показателей заболеваемости и смертности от патологии, обусловленной атеросклерозом, в таких развитых странах, как США, Финляндия и Германия, стало возможным благодаря существенному сокращению распространенности ГХС у населения. ГХС выявляется у 84% больных, перенесших ИМ, что увеличивает риск преждевременной смерти в 6 раз. Доказано, что снижение ХС ЛПНП на 1% снижает риск развития ИБС также на 1%. Поэтому ЛПНП являются главной мишенью гиполипидемической терапии.

### История появления статинов

Еще в середине 50-х гг. XX века производился широкий скрининг химических соединений, которые могли бы оказать влияние на уровень холестерина крови. При этом было найдено вещество, снижающее уровень холестерина на 20-25% и действующее на последней ста-

дии синтеза холестерина. Препарат под торговым названием трипаранол умеренно снижал уровень холестерина, но приводил к накоплению предшественника в плазме крови, способствуя дальнейшему развитию атеросклероза; к тому же, он обладал серьезными побочными эффектами. Многие фармацевтические компании тогда вообще отказались от поиска препаратов, снижающих уровень холестерина.

Если окунуться в историю в начало XX века, можно вспомнить выдающееся «случайное» открытие Флеминга. В одной из чашек Петри на агаре с бактериями выросла колония плесневых грибов. Далее Флеминг обнаружил, что колонии бактерий вокруг плесневых грибов стали прозрачными из-за разрушения клеток. Логично было предположить, что грибы выделили что-то, что может убивать бактерии, а, соответственно, это что-то и можно использовать как оружие в борьбе с бактериями. Флемингу удалось выделить активное вещество, разрушающее бактериальные клетки, – пенициллин. В 70-х гг. множество фармацевтических компаний, вдохновленные примером Флеминга, занимались изучением производства антибиотиков и глубоко изучали синтезируемые грибами и другими микроорганизмами новые соединения в поиске новых антибактериальных средств.

В 1971 г. доктор Akira Endo, работавший в Токио (Япония), предположил, что продукты жизнедеятельности грибов, которые растут на питательной среде (для получения пенициллина лучшего качества), должно быть, также содержат естественные ингибиторы синтеза холестерина. Исследовательская работа длилась 2 года, было проведено около 6 000 тестов. Поначалу результаты казались неопределенными, однако позже было обнаружено, что среда культуры *Penicillium citrinum* содержала поразительно мощный ингибитор синтеза холестерина, который был выделен и назван ML 236B, позже – компактином. Именно этот препарат стал родона-

чалником статинов. Endo и его помощники показали, что соединение блокирует включение ацетата, но мевалонат в холестерин не превращался. Было выяснено, что молекула ML236B включает домен гомолога к гидроксиметилглутарату и, предположительно, с его помощью связывается с редуктазой. Так был выведен специфичный ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А-редуктазы (ГМГ-КоА-редуктазы).

Каждая более-менее значимая фармацевтическая компания вскоре начала проводить скрининг культур микроорганизмов не только на антибиотики, но и на ингибиторы синтеза холестерина. В компании Merck в 1978 г. начался поиск собственного статина, и уже через 2 недели был выделен свой ингибитор – соединение, синтезируемое грибами (*Aspergillus terreus*), отличными от тех, что использовал A. Endo. Вещество получило название мевинолин (позднее замененное на ловастатин). Структуры монаколина К, полученного A. Endo, и ловастатина, полученного Alberts, оказались совершенно идентичными. Одно и то же соединение, синтезируемое двумя разными видами микроорганизмов, было независимо открыто в двух разных лабораториях практически одновременно. С этого времени, с некоторыми серьезными остановками, началось победное шествие статинов.

Базовыми исследованиями, на которых основывается современная доказательная практика применения статинов, можно считать семь крупнейших рандомизированных исследований. В хронологическом порядке они выглядят следующим образом.

- 1994 г. – 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study) – первое исследование такого масштаба, в котором продемонстрировано 42% снижение коронарной летальности в группе из 4444 больных ИБС (с общим холестерином (ОХС) плазмы 5,5-8,0 ммоль/л) на фоне более чем 5-летнего приема симвастатина в суточной дозировке 20-40 мг.
- 1995 г. – WOSCOPS (West of

Scotland Coronary Prevention Study). На фоне 5-летнего (4,9 года) приема правастатина (40 мг в сутки) в группе из 6595 мужчин, не переносивших ИМ и страдающих гиперхолестеринемией (средний уровень ОХС – 7,0 ммоль/л), отмечено уменьшение частоты развития нефатального ИМ и смерти от ИБС на 31%.

- 1996 г. – CARE (Cholesterol and Recurrent Events). Продемонстрировано 24% уменьшение частоты развития нефатального ИМ и летального исхода от ИБС в группе из 4159 больных ИБС, перенесших ИМ (уровень ОХС <6,2 ммоль/л), на фоне 5-летнего приема правастатина в суточной дозировке 40 мг.

- 1997 г. – Post CABG (Post Coronary Artery Bypass Graft). Отмечено замедление прогрессирования коронарного атеросклероза (на 31%) в группе из 1351 больного, которые перенесли операцию аортокоронарного шунтирования. Эффект наступал на фоне 4-летнего (4,3 года) приема ловастатина (40 мг в сутки), обеспечивающего стойкое снижение уровня ХС ЛПНП до 2,5 ммоль/л.

- 1997 г. – LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study). В группе из 429 больных с ангиографически документированной ИБС и умеренной гиперхолестеринемией отмечено замедление роста атеросклеротических бляшек в коронарных артериях. Эффект получен на фоне приема флувастатина (по 40 мг в сутки в течение 2,5 лет). При этом частота развития тяжелых клинических проявлений коронарной недостаточности на фоне приема препарата достоверно не менялась.

- 1998 г. – AFCAPS/TexCAPS (Air Force / Texas Atherosclerosis Prevention Study). В группе из 6805 мужчин и женщин (средний уровень ОХС – 5,71 ммоль/л), получавших на протяжении 5 лет ежедневно 20-40 мг ловастатина, отмечено 37% снижение риска развития таких проявлений ИБС, как ИМ, нестабильная стенокардия и внезапная коронарная смерть.

- 1998 г. – LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Isch-

emic Disease). В группе из 9014 больных ИБС, перенесших в прошлом ИМ или эпизоды нестабильной стенокардии (уровень ОХС – от 4 до 7 ммоль/л), отмечено 24% снижение коронарной летальности. Эффект получен на фоне 6-летнего (6,1 года) приема правастатина (40 мг в сутки).

Со времени появления на рынке первого статина – ловастатина в 1987 г. – прошло немало времени. За это время целевые значения уровней ОХС и ХС ЛПНП постоянно снижались на основании все новых клинических данных. Одновременно проводились поиски и исследования все более эффективных статинов. После природного ловастатина были получены полусинтетические правастатин и симвастатин (первое поколение статинов). Затем наступил черед полностью синтетических статинов: флувастатина (второе поколение), аторвастатина и церивастатина (третье поколение), а затем розувастатина и питавастатина (четвертое поколение).

### Эффекты статинов

Статины являются основным классом липидснижающих препаратов, используемых в лечении ИБС и других ССЗ. Это структурные ингибиторы фермента 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А (ГМГ-КоА), основного фермента, регулирующего биосинтез ХС в гепатоцитах. В результате печеночная клетка испытывает недостаток ХС и, чтобы его преодолеть, экспрессирует на своей поверхности дополнительное число рецепторов для ЛПНП, повышая при этом их активность. Рецепторы связывают и выводят из кровотока атерогенные частицы ЛПНП, что ведет в итоге к снижению концентрации ХС ЛПНП в плазме крови. При назначении в высоких дозах (более 80 мг/сут.) гипохолестеринемический эффект статины могут реализовать также за счет снижения в печени синтеза ЛПОНП, которые являются предшественниками ЛПНП.

Статины обладают **ангиопротекторной** активностью. На уровне сосудистой стенки за счет

уменьшения образования холестерина и ЛПНП они увеличивают соотношение ЛПВП/ЛПНП, снижают включение холестерина в субинтиму сосудов, способствуют стабилизации уже существующих атеросклеротических бляшек за счет уменьшения липидного ядра и, таким образом, снижают риск разрыва бляшки и тромбообразования. Улучшение функционального состояния эндотелия сосудов на фоне терапии статинами связывают не только с их основным действием, но и с плеiotропными эффектами.

**Плеiotропными** называются клинические эффекты, не связанные с основным механизмом действия, или иначе, с основным назначением данного лекарства. К таким эффектам относятся: сохранение и восстановление барьерной функции эндотелия, увеличение выработки оксида азота (NO) и, как следствие, вазодилатация, уменьшение агрегации тромбоцитов, тромбогенности, активация фибринолиза, уменьшение гипертрофии левого желудочка, антипролиферативный (по отношению к гладкомышечным клеткам), противовоспалительный (снижают уровень С-реактивного протеина – маркера воспалительной реакции в сосудистой стенке), антиаритмический, антихолелитиазный и некоторые другие эффекты. Многие из этих свойств являются общими для всех статинов, хотя и существуют индивидуальные различия как в числе плеiotропных эффектов, так и в степени их выраженности. Некоторые свойства обусловлены и гипополипидемическим, и плеiotропными механизмами действия статинов.

Не последнюю роль в формировании дисфункции эндотелия наряду с уже известными факторами риска ИБС и ССЗ играет гипергомоцистеинемия, в том числе в увеличении риска развития острых коронарных событий. Статины способны уменьшать дисфункцию эндотелия, вызванную гипергомоцистеинемией, что может рассматриваться как еще один, нелипидный, эффект статинов.

Результаты клинических исследований подтверждают, что по сравнению с другими сугубо гиполипидемическими методами лечения статины имеют более значимую и более раннюю эффективность. Также доказано, что прекращение прогрессирования коронарного атеросклероза, предотвращение новых случаев атероматоза и даже частичный регресс атероматозных бляшек в венечных и других крупных артериях на фоне терапии статинами также происходит на 2 года раньше, чем при применении чисто гиполипидемических воздействий.

В настоящее время на рынке доступен целый ряд препаратов группы статинов: ловастатин, правастатин, симвастатин, флувастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин. Их подразделяют на гидрофильные (розувастатин и правастатин) и липофильные (ловастатин, аторвастатин, флувастатин, симвастатин, питавастатин) статины. Липофильные статины могут несколько чаще вызывать побочные эффекты, особенно связанные с гепатотоксичностью.

**Розувастатин** представляет собой ингибитор ГМГ-КоА-редуктазы последнего поколения и является одним из наиболее сильнейших и широко назначаемых статинов. В сравнительных исследованиях терапия розувастатином приводила к существенно большему снижению уровня ЛПНП и ОХС, чем при использовании других статинов, таких как аторвастатин, симвастатин и правастатин, и к значительному более выраженному уменьшению концентрации ТГ в сравнении с лечением симвастатином и правастатином. У клинически здоровых лиц с нормальным уровнем ЛПНП и повышенным С-реактивным белком (СРБ) прием розувастатина ассоциируется с уменьшением частоты сердечно-сосудистых событий. Его химические и фармакокинетические свойства (низкая липофильность и низкая способность ингибировать цитохромы семейства

P450) обуславливают крайне ограниченное проникновение во внепеченочные ткани, меньший риск миотоксичности и лекарственных взаимодействий.

Розувастатин проявляет высокую аффинность к активному центру ГМГ-КоА-редуктазы – в 4 раза большую, чем аффинность естественного субстрата этого фермента. Таким образом, розувастатин является существенно более мощным ингибитором синтеза стиролов в гепатоцитах, чем другие доступные на сегодня статины. Кроме того, розувастатин существенно менее липофилен, чем другие ингибиторы ГМГ-КоА-редуктазы, что определяет низкую миотоксичность препарата.

**Фармакокинетика.** Биодоступность розувастатина при приеме внутрь составляет 20%, что сравнимо с другими статинами, однако, пиковая концентрация препарата в плазме достигается к 5-му часу, что существенно дольше, чем у других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, у которых время достижения максимальной концентрации в плазме менее 3 часов. Прием пищи снижает скорость всасывания розувастатина на 20%, но не его количество, поэтому препарат можно принимать независимо от приема пищи и времени суток. Он лишь в незначительной степени метаболизируется системой цитохрома P450, без какого-либо существенного участия фермента 3A4, что определяет отсутствие у него клинически значимого лекарственного взаимодействия с препаратами, ингибирующими ферменты цитохрома P450. Период полужизни розувастатина составляет 19 часов, что значительно больше, чем у остальных статинов, включая аторвастатин (15 часов). Приблизительно 72% абсорбированного розувастатина удаляется с желчью, а 28% выводится почками.

**Безопасность.** Частота побочных эффектов при лечении розувастатином сравнима с таковой для других статинов. Побочные эффекты, связанные с приемом розувастатина, обычно умеренно

выраженные и краткосрочные. Безопасность и переносимость розувастатина оценивали, основываясь на данных 16 876 пациентов, которые получали препарат в дозе 5-40 мг/сут. Побочные эффекты встречались у 52,1% пациентов, которые получали розувастатин, а среди получавших плацебо – у 51,8%. Во всех сравнительных контролируемых исследованиях профиль безопасности розувастатина в дозе 5-40 мг был аналогичным таковому для других статинов (аторвастатин – 10-80 мг, симвастатин – 10-80 мг, правастатин – 10-40 мг). Клинически значимые повышения АЛТ были нетипичны в группе розувастатина и препаратов сравнения, а повышение КФК в 10 раз и более от верхней границы нормы имело место у 0,3% пациентов, получавших розувастатин и другие статины.

**Клиническая эффективность.** В кратко- и долгосрочных исследованиях была показана высокая эффективность розувастатина в отношении снижения уровня ЛПНП и модификации других показателей липидного обмена у пациентов с дислипидемией. При терапии розувастатином в дозе до 80 мг в течение 6 недель удавалось достичь снижения уровня ЛПНП на 34-65% от исходного. Более того, при парных сравнениях эквивалентных (мг) доз статинов липидснижающие эффекты розувастатина оказались наиболее мощными по сравнению с другими препаратами.

**Розувастатин в первичной профилактике.** Многочисленные исследования показали, что розувастатин является самым эффективным статином в отношении снижения уровня ХС ЛПНП, также значительно повышающим уровень ХС ЛПВП и замедляющим прогрессирование атеросклеротического процесса – основной причины сердечно-сосудистых заболеваний. Исследование JUPITER (*Justification for the Use of statins in Primary prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin*) – длительное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое крупное клиническое исследование

с участием 17 802 пациентов (мужчины 50 лет и старше, женщины 60 лет и старше) без явного сердечно-сосудистого или воспалительного заболевания. Исследование было спланировано для изучения гипотезы, может ли применение розувастатина в дозе 20 мг 1 раз/сут. приводить к снижению риска инфаркта миокарда, инсульта и других крупных сердечно-сосудистых событий у пациентов с низким или нормальным уровнем ХС ЛПНП (менее 130 мг/дл или 3,36 ммоль/л) и повышенным сердечно-сосудистым риском, связанным с высоким уровнем С-реактивного белка (2,0 мг/л или выше). С-реактивный белок признан маркером воспаления и ассоциируется с возможностью повышать риск атеросклеротических сердечно-сосудистых событий. Большинство пациентов имели еще один фактор риска, включая артериальную гипертензию (АГ), низкий уровень ХС ЛПВП, метаболический синдром, семейный анамнез ранней ИБС или курение. Результаты исследования у пациентов, принимавших розувастатин, показали: 1) комбинированный риск инфаркта миокарда, инсульта или сердечно-сосудистой смерти снизился почти в 2 раза (47%,  $p < 0,00001$ ); 2) риск инфаркта миокарда уменьшился более чем в 2 раза (54%,  $p = 0,0002$ ); 3) риск инсульта снизился практически в 2 раза (48%,  $p = 0,002$ ); общая смертность значительно снизилась (на 20%,  $p = 0,02$ ). Эти результаты сопровождалось достоверным снижением уровня ХС ЛПНП в среднем на 50% ( $p < 0,0001$ ) с достижением среднего уровня ХС ЛПНП 1,42 ммоль/л (55 мг/дл). На 37% снизился уровень С-реактивного белка, измеренного методом высокой чувствительности. Частота нежелательных побочных эффектов в сравниваемых группах достоверно не различалась, за исключением новых случаев сахарного диабета, которые достоверно чаще наблюдались у получавших розувастатин (3,0% против 2,4%;  $p = 0,01$ ). Предполагалось, что исследование продлится 5 лет, однако оно было досрочно приостановлено

после того, как исследователи обнаружили значительные различия в частоте исходов между сравниваемыми группами больных в пользу розувастатина. Медиана наблюдения составила 1,9 года (максимально 5,0). Таким образом, исследование JUPITER показало, что у практически здоровых мужчин и женщин без гиперлипидемии, но с повышенными концентрациями высокочувствительного С-реактивного белка, длительная терапия розувастатином в дозе 20 мг/сут. значительно снижает риск развития ССЗ.

**Розувастатин во вторичной профилактике.** Монотерапия розувастатином оправдана для достижения новых целей по ХС ЛПНП ( $< 1,8$  ммоль/л) у лиц очень высокого риска коронарной болезни сердца: пациенты, перенесшие инфаркт миокарда, операции реваскуляризации на сосудах, имеющие сочетание нескольких ФР, пациенты с СД и др. В ряде сравнительных исследований розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. В ряде сравнительных исследований розувастатин превосходил другие статины по своей гиполипидемической активности. Так, в 6-недельном открытом рандомизированном исследовании STELLAR (*Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin*) изучалась гиполипидемическая эффективность розувастатина в дозах 10, 20, 40 или 80 мг/сут. по сравнению с аторвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут., симвастатином 10, 20, 40 или 80 мг/сут. и правастатином 10, 20 или 40 мг/сут. у пациентов с гиперхолестеринемией. Розувастатин в дозе 40 мг снижал уровень ХС ЛПНП на 55%, аторвастатин в дозе 80 мг – на 50%, симвастатин в дозе 40 мг – на 47% и правастатин в дозе 40 мг – на 29%. В среднем снижение ХС ЛПНП при приеме розувастатина составляло 52-63% для доз 10-40 мг соответственно. В дозе 40 мг розувастатин снижал содержание триглицеридов (ТГ) на 34% и повышал уровень ХС ЛПВП на 10%, т.е. превосходил по этим показателям все другие статины.

В исследовании MERCURI (*Measuring Effective Reductions in Cholesterol Using Rosuvastatin therapy*) – в двух (MERCURI I и MERCURI II) сравнительных открытых рандомизированных 16-недельных исследованиях с перекрестным дизайном у пациентов высокого риска было показано преимущество розувастатина в дозе 10-20 мг/сут. по сравнению с эквивалентными дозами аторвастатина, симвастатина и правастатина в достижении целевого уровня ХС ЛПНП, согласно критериям NCEP ATP III – (National Cholesterol Education Program. Adult Treatment Panel III – Национальная образовательная программа США по снижению холестерина, III пересмотр по терапии у взрослых) и EAS (Европейского общества по атеросклерозу).

В 6-недельном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании EXPLORER (*EXamination of Potential Lipid-modifying effects Of Rosuvastatin in combination with Ezetimibe versus Rosuvastatin alone*) в параллельных группах оценивались потенциальные липидмодулирующие эффекты розувастатина 40 мг в комбинации с эзетимибом 10 мг по сравнению с монотерапией розувастатином 40 мг у 469 пациентов высокого риска (с ИБС или ее эквивалентами) и с исходным уровнем ХС ЛПНП 160-250 мг/дл. Комбинированная терапия снижала уровень ХС ЛПНП (до цифр  $< 100$  мг/дл) соответственно у 94 и 79,1% пациентов ( $p < 0,001$ ) и до целевого уровня ( $< 70$  мг/дл) у 79,6 и 35,0% пациентов ( $p < 0,001$ ). Переносимость лечения было хорошей.

**Розувастатин у больных с сердечной недостаточностью.** Исследование CORONA (*COntrolled ROsuvastatin in multiNAtional Trial in Heart Failure*) – первое крупное долговременное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое проспективное исследование статинов у больных с тяжелой сердечной недостаточностью ишемической этиологии. Основной целью исследования была оценка влияния розувастатина в дозе 10 мг/сут. на сердечно-сосу-

дистую и общую смертность. Более 5000 пожилых пациентов с хронической сердечной недостаточностью (средний возраст 73 года) были рандомизированы на прием розувастатина в суточной дозе 10 мг или плацебо. Исследование продолжалось чуть меньше трех лет. Достоверных различий по смертности в группах активной терапии и плацебо получено не было, однако количество «атеросклеротических» событий при приеме розувастатина снижалось достоверно. Была отмечена хорошая переносимость и безопасность длительного приема розувастатина в дозе 10 мг/сут. в популяции больных с сердечной недостаточностью III-IV классов по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца.

Подтверждена целесообразность применения розувастатина в высоких дозах перед чрескожными коронарными вмешательствами у больных с острым коронарным синдромом (CENTAURUS – *Comparison of the Effects Noted in The ApoB:ApoA-I ratio Using rosuvastatin or Atorvastatin in patients with Acute Coronary Syndrome*), а также при остром инфаркте миокарда (GEOSTAT – *Hepatic Metabolism and Transporter Gene variants Enhance response to rosuvastatin in patients with Acute Myocardial Infarction*).

Данные о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина относительно других препаратов подтверждены и для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (исследования ANDROMEDA, CORALL, URANUS).

**Влияние розувастатина на регрессию атеросклероза.** В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании METEOR (*Measuring Effects on Intima-Media Thickness: an Evaluation of Rosuvastatin*) показана возможность обратного развития толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (с помощью ультразвукового исследования в В-режиме) под влиянием терапии розувастатином 40 мг/сут. в течение 24 мес. у лиц с умеренным повышением уровня ЛПНП и бессим-

птомным атеросклерозом сонных артерий, относящихся к группе относительно низкого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. По данным измерения толщины интима-медиа (ТИМ) до лечения и к концу исследования, было отмечено прогрессирование ТИМ в группе плацебо и тенденция к обратному развитию ТИМ в группе лечения розувастатином. Исследование показывает возможность первичной профилактики у пациентов с низким риском развития ИБС.

В 24-месячном рандомизированном двойном слепом исследовании ORION (*Outcome of Rosuvastatin treatment on carotid artery atheroma: a magnetic resonance Imaging Observation*) при лечении розувастатином в дозах 5 и 40 мг/сут. изучались размер и качественное состояние атером в сонных артериях с помощью ультразвукового исследования и магнитно-ядерного резонанса у пациентов с повышенным уровнем ХС и бессимптомным течением болезни. Было получено уменьшение количества «опасных» (богатых липидами) атеросклеротических бляшек в сонных артериях более чем на 40%.

Препарат розувастатин обладает выраженным гиполипидемическим действием. По данным исследования ASTEROID (*A Study to Evaluate the Effect of Rosuvastatin on Intravascular Ultrasound-Derived Coronary Atheroma Burden*) показана его возможность вызывать умеренную регрессию коронарного атеросклероза. В этом открытом несравнительном исследовании показано, что значительное уменьшение содержания ХС ЛПНП (в среднем до 1,6 ммоль/л) с помощью розувастатина в дозе 40 мг в течение 2 лет вызывало статистически значимую регрессию атеросклеротической бляшки. В исследовании ASTEROID в качестве контроля применялся метод внутрикоронарного УЗИ высокого разрешения. У 507 больных из 53 центров США, Канады, Европы и Австралии исследования проводились с интервалом в 24 мес. Было отмечено

снижение уровня ХС ЛПНП с 130,4 мг/дл до 60,8 мг/дл (снижение на 53,2%,  $p < 0,001$ ), значительно выросло содержание ХС ЛПВП (на 14,7%,  $p < 0,001$ ). Относительный объем атероматозных бляшек в оцениваемом сегменте коронарной артерии через 24 мес. у 349 пациентов в среднем уменьшился на 0,79% (медиана) ( $p < 0,001$ ). В месте наибольшего сужения артерии объем бляшки уменьшился на 6,1 мм<sup>3</sup> ( $p < 0,001$ ), а средний нормализованный общий объем атеромы снизился на 6,8% (медиана) ( $p < 0,001$ ). Таким образом, розувастатин оказался достаточно эффективным антиатеросклеротическим средством. Эффект препарата не зависел от возраста и пола пациентов, отмечена хорошая переносимость препарата при длительном приеме.

В исследованиях со статинами как при первичной, так и при вторичной профилактике, расхождение кривых выживаемости между больными основной и контрольной групп выявлялось уже через 1,5 года. Иначе говоря, статины обладают гораздо более значимым влиянием, чем просто гиполипидемическим эффектом на липиды низкой плотности. Эти эффекты, не связанные со снижением уровня липидемии, называются плеiotропными, т.е. дополнительными и, как выясняется, играют существенную роль в формировании ранних и поздних эффектов статинов.

Если приведенными выше результатами клинических исследований удалось показать, что статины по сравнению с другими сугубо гиполипидемическими методами лечения имеют большую и более раннюю эффективность, то с помощью исследований с динамическим коронарографическим контролем удалось установить, что прекращение прогрессирования коронарного атеросклероза, предотвращение новых случаев атероматоза и даже частичный регресс атероматозных бляшек в венечных и других крупных артериях также происходит на 2 года раньше, чем при применении чисто гиполипидемических воздействий.

Плейотропные свойства розувастатина обусловлены разными, не совсем еще изученными механизмами, но главные из них определенно связаны с улучшением под влиянием статинов функций эндотелия, нарушенных при атеросклерозе. На фоне розувастатина уменьшается выраженность асептического воспаления в атероме, может происходить укрепление покрышки фиброзной бляшки за счет подавления секреции металлопротеиназ, активность которых дестабилизирует атерому и разрушает коллаген фиброзной капсулы.

Данные о более высокой гиполипидемической эффективности розувастатина относительно других препаратов подтверждены и для пациентов с сахарным диабетом 2 типа (исследования ANDROMEDA, CORALL, URANUS).

Антиатерогенное действие статинов, установленное в указанных выше исследованиях, приводит в конце концов к самому главному эффекту лечения больных атеросклерозом – к достоверному снижению смертности от ишемической болезни сердца и головного мозга. В настоящее время розувастатин является единственным препаратом из группы статинов, доказавшим способность вызывать обратное развитие атеросклероза и стабилизировать атеросклеротическую бляшку по данным самых современных методов визуализации. Причем розувастатин эффективен как при первичной профилактике у людей с факторами риска, так и при вторичной профилактике, т.е. у больных с манифестированными заболеваниями атеросклеротического характера.

#### **Фармакоэкономические особенности применения розувастатина**

Очень часто врачи испытывают трудности при выборе препарата из группы статинов. Как известно, при выборе препарата врач должен учитывать такие показатели, как высокая эффективность, безопасность и экономичность длительной терапии.

Принципиально важным является вопрос дозирования статинов.

Статины эффективно снижают уровень ЛПНП и это действие является дозозависимым. Каждое удвоение дозы статина приводит к дополнительному снижению уровня ЛПНП на 6% («правило шести процентов»). Согласно рекомендациям Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), целевые уровни липидов для пациентов с ИБС следующие: ОХС <4,5 ммоль/л, ХС ЛПНП <2,5 ммоль/л, холестерин ЛПВП для мужчин 1 ммоль/л, для женщин 1,2 ммоль/л. При лечении гиперлипидемий следует назначать оптимальную, эффективную дозу статина, которая позволит не только добиться целевых значений ХС ЛПНП, но и в значительной мере предупредить развитие сердечно-сосудистых осложнений, включая смертельные исходы. При выборе дозы статина у каждого конкретного пациента врачу следует руководствоваться простым правилом: чем выше исходный риск сердечно-сосудистого осложнения, тем более интенсивной должна быть липидснижающая терапия с обязательным достижением целевого уровня ХС ЛПНП, который должен составлять для больных с высоким риском <2,5 ммоль/л, а для больных с очень высоким риском <2,0 ммоль/л. Однако во многих клинических случаях по данным различных авторов дозировка статинов является недостаточной – только 1/3 пациентов с ИБС, получающих статины, достигают целевого уровня ХС ЛПНП.

В некоторой мере это объясняется назначением низких, зачастую малоэффективных доз препарата из-за опасения врачей (в большинстве случаев необоснованном) получить побочные эффекты. Текущие рекомендации по диагностике и лечению дислипидемий предписывают назначение высокоинтенсивной статинотерапии в максимально переносимых дозах, к которой относятся такие препараты (в порядке убывания гиполипидемического эффекта), как розувастатин (в дозах 5, 10, 15, 20 и 40 мг/сут), аторвастатин (в дозах 10, 20, 30, 40 и 80 мг/сут), пита-

вастатин (в дозах 1, 2 и 4 мг/сут), симвастатин (в дозах 10, 20 и 40 мг/сут) и флувастатин (в дозах 40 и 80 мг/сут), с целью достижения более низкого уровня ХС ЛПНП для лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском, поскольку снижение ХС ЛПНП ниже целевых значений, установленных в предыдущих рекомендациях, связано с меньшим числом случаев атеросклеротических ССЗ.

Для достижения максимального эффекта терапия статинами должна быть длительной, порой пожизненной. Одной из причин неоправданно редкого применения статинов является их высокая стоимость, особенно при длительном использовании. Особо актуальной становится проблема доступности лечения статинами для лиц пожилого возраста.

Высокая стоимость является значимым недостатком оригинальных препаратов, в которой 20% затрат приходится на работы, связанные с синтезом нового лекарственного вещества, а 80% – на его последующее экспериментальное и клиническое изучение. Однако для многих стран с невысокой покупательной способностью населения именно стоимость оригинальных препаратов ограничивает масштабное проведение вторичной медикаментозной профилактики ССЗ.

Оптимизировать эту ситуацию возможно путем использования препаратов-генериков. Генерические препараты – эквивалентные и альтернативные – имеют такое же действующее вещество, что и оригинальный лекарственный препарат, но являются его воспроизведением (т.е. копией) после истечения срока патентной защиты оригинального препарата. Стоимость генериков существенно отличается от оригинальных препаратов, так как не включает расходы, связанные с длительными клиническими испытаниями. Имеются различные точки зрения на вопросы учета биоэквивалентности и значения для клинической практики оригинальных препаратов и генериков. Однако эксперты Управления по

контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) указывают на отсутствие документально подтвержденных данных о том, что конкретный генерик не может заменить соответствующий запатентованный оригинальный препарат. Таким образом, врачам не приходится беспокоиться, если пациент отказывается от оригинального лекарственного средства и переходит на прием генерического (или меняет один генерик на другой).

В клинической практике используется более 30 дженериков статинов, но несмотря на их широкую распространенность, в медицинской среде до сих пор действует устойчивый стереотип, что оригинальные препараты безопаснее, эффективнее и надежнее дженериков. Статины-дженерики применяются в тех же дозах, что и оригинальные статины. Как правило, по гипохлипидемической активности они не уступают оригинальным препаратам, но являются менее дорогостоящими, более экономически привлекательными, что помогает решить проблему их доступности более широкому кругу пациентов. Важным показателем качества лекарства является наличие у завода-изготовителя сертификата GMP (Good Manufacturing Practice) – свидетельства о том, что производство организовано согласно международным стандартам. Это означает, что при выпуске лекарства досконально соблюдались требования к температуре, влажности, условиям хранения, чистоте помещений и другим параметрам, в него не попадают посторонние примеси, оно упаковывается должным образом и сохраняет все свои свойства. Также производитель подтверждает, что генерик биоэквивалентен оригиналу, то есть не отличается от него по степени и скорости всасывания и достижения максимальной концентрации в крови, характеру распределения по тканям и жидкостям организма.

Появление на фармацевтическом рынке Казахстана высококачественных генериков розува-

статина, характеризующихся более низкой стоимостью по сравнению с референтным препаратом, позволяет существенно повысить доступность терапии статинами. Одним из генериков розувастатина с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату является Кливас (Держатель регистрационного удостоверения ООО «Асино Украина», Украина, производитель – ООО «Фарма Старт», Украина). Его очевидным преимуществом является социально адаптированная стоимость, что повышает доступность современной высокоэффективной гипохлипидемической терапии и позволяет расширить применение розувастатина для проведения первичной и, особенно, вторичной медикаментозной профилактики ССЗ и их осложнений.

Показаниями к применению розувастатина (Кливас) являются первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или гомозиготная семейная в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение веса) оказываются недостаточными, а также профилактика сердечно-сосудистых нарушений с целью предотвращения значительных сердечно-сосудистых нарушений у пациентов, которым, по оценкам, угрожает высокий риск развития первого случая сердечно-сосудистого нарушения, как дополнение к коррекции других факторов риска.

Для снижения риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы суточная доза розувастатина (Кливас) составляет 20 мг. Перед началом лечения гиперхолестеринемии пациенту следует назначить стандартную холестеринснижающую диету, которой необходимо придерживаться и в течение лечения. Дозу розувастатина (Кливас®) требуется подбирать индивидуально, в зависимости от целей терапии и эффективности лечения, принимая во внимание текущие рекомендации.

Рекомендуемая начальная доза составляет 5 или 10 мг перорально 1 раз в сутки как для пациентов, ранее не применявших статины, так и для пациентов, которые были переведены на лекарственное средство с приема другого ингибитора ГМГ-КоА-редуктазы. При подборе начальной дозы, следует учитывать индивидуальный уровень содержания холестерина у пациентов и возможный сердечно-сосудистый риск, а также потенциальный риск развития побочных реакций. При необходимости через 4 недели дозу можно повысить. В связи с тем, что при применении дозы 40 мг побочные реакции возникают чаще, чем при более низких дозах, титровать дозу до максимального уровня 40 мг следует лишь пациентам с тяжелой гиперхолестеринемией и высоким риском сердечно-сосудистых нарушений (в частности пациентам с семейной гиперхолестеринемией), у которых не удалось достичь желаемого результата при применении дозы 20 мг, и которые должны находиться под регулярным наблюдением.

Кливас можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи, что делает его использование удобным и простым для пациентов. Удобная упаковка, рассчитанная на 1 мес. приема (30 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, содержащих 10 мг и 20 мг розувастатина) повышает приверженность пациента к лечению, а доступность цены имеет большое значение для долгосрочного применения препарата.

Заслуживают особого внимания результаты скрининговой программы «Чистые сосуды» (2016), согласно которой в реальной клинической практике доктора избегают больших доз и пациенты далеко не всегда достигают целевых значений ХС и ХС ЛПНП: только 10,4% пациентов (программа включила 9317 участников) достигали целевых значений ЛПНП на фоне принимаемой статинотерапии. Целью данной программы было изучение эффективности перевода больных с других статинов (при их

недостаточной эффективности) на Кливас (розувастатин 20 мг компании «ACINO -Фарма Старт»).

В исследовании принимали участие 435 кардиологов как амбулаторной, так и стационарной практики. Исследование охватывало все регионы, за исключением Донецкой, Луганской обл. и АР Крым. Включено было в скрининг 17490 пациентов, преобладали мужчины (72,6%), у 64,4% участников наблюдали сочетание ИБС и АГ. Средний возраст пациентов составил  $60,5 \pm 9,5$  лет. В рамках программы исследования производили первичный осмотр, который включал оценку результативности предыдущей статинотерапии (регулярность приема, название препарата, переносимость терапии) и определение показателей липидного спектра крови на фоне приема статинов. В случае неэффективности ранее принимаемых статинов пациентов переводили на розувастатин (Кливас) в дозе 20 мг/сут. Выбор дозы базировался на рекомендациях Американской коллегии кардиологов/Американской ассоциации сердца (2019), в которых больным ИБС с целью вторичной профилактики рекомендовано применять высокоинтенсивную статинотерапию (в случае розувастатина – 20-40 мг). Оценка эффективности и переносимости терапии розувастатином (Кливас) проводилась через 4 нед. лечения.

По результатам анализа предыдущей статинотерапии, большинство (68,5%) пациентов применяли аторвастатин, розувастатин использовали 19,4% больных, симвастатин – 12,1% участников. Чаще всего врачи выбирали для лечения больных ИБС умеренно интенсивную статинотерапию: аторвастатин в дозе 20 мг (в 58,5% случаях), розувастатин в дозе 10 мг (в 74,8% лиц); высокие дозы статинов применяли всего у 16,4% участников группы аторвастатина (40 мг – 13,2%; 80 мг – 3,4%) и 25,2% пациентов группы розувастатина (20 мг – 19,8%; 40 мг – 5,4%). При этом, согласно результатам опроса, 79,6% больных принимали статины регулярно

(критерием регулярного употребления считали длительность приема 9 месяцев на протяжении года), однако 3,3% пациентов связывали с терапией статинами такие побочные явления, как тошнота, вздутие, дискомфорт в эпигастрии и правом подреберье.

Обследование пациентов после 4 недель лечения розувастатином (Кливас) показало позитивную динамику показателей липидного спектра за счет снижения содержания атерогенных фракций и роста уровня ХС ЛПВП. На фоне применения Кливаса наблюдали дополнительное уменьшение уровня общего ХС на 13,2% ( $5,09 \pm 0,84$ ) до ( $4,42 \pm 0,78$ ) ммоль/л;  $p < 0,001$ ) с выраженным снижением уровня ХС ЛПНП (на 20,6%: с ( $3,13 \pm 0,89$ ) до ( $2,47 \pm 0,87$ ) ммоль/л;  $p < 0,001$ ). Количество лиц, которые достигли целевого уровня ХС ЛПНП, существенно выросло: при первичном обследовании часть таких пациентов представляла 10,4%, после 4 недель терапии она увеличилась до 68,3%. Большинство пациентов отметили хорошую переносимость лечения препаратом Кливас. Количество зарегистрированных побочных эффектов составило лишь 1,2%, при этом нежелательные явления имели преимущественно общий характер (тошнота, головная боль, слабость) и не нуждались в отмене лечения.

Проведенная скрининговая программа предоставляет четкие доказательства целесообразности использования у больных ИБС розувастатина (Кливас) в дозе 20 мг, что обеспечивает рост липидснижающего эффекта и количества лиц, которые достигают целевого уровня ХС ЛПНП. Безусловно, часть пациентов очень высокого риска нуждается в более интенсивной статинотерапии, однако розувастатин (Кливас) в дозе 20 мг/сутки предоставляет возможность эффективного контроля ХС ЛПНП на уровне  $\leq 1,8$  ммоль/л у 68% больных ИБС. Результаты программы по оценке использования розувастатина (Кливас) «Чистые сосуды» сопоставимы с данными ис-

следования STELLAR, результаты которого показали преимущество розувастатина над аторвастатином и симвастатином относительно липидснижающего эффекта и, как следствие, относительно количества пациентов с целевым снижением ХС ЛПНП.

Результаты скрининговой программы «Чистые сосуды» убедительно подтверждают в случае неэффективной статинотерапии целесообразность перевода пациентов с ИБС на терапию розувастатином (Кливас) в дозе 20 мг. Эксперты считают, что его мощный липидснижающий потенциал и хороший профиль безопасности будут способствовать повышению приверженности больных к терапии и росту количества лиц с эффективным контролем ХС ЛПНП.

Таким образом, ни одна из существующих медикаментозных стратегий в первичной и вторичной профилактике ССО не может по эффективности и безопасности конкурировать с терапией статинами. Следовательно, применение этой группы препаратов должно стать широкомасштабным. Это обусловлено рядом объективных причин: статины эффективно снижают уровень атерогенного ХС ЛПНП, нормализуют концентрацию атерогенных триглицеридов и антиатерогенного ХС липопротеидов высокой плотности. Большая доказательная база подтверждает их клиническую пользу: они снижают риск развития атеросклероза, предотвращая его серьезные последствия и увеличивая продолжительность жизни; позитивно влияют на несердечную патологию.

Исследования последнего десятилетия демонстрируют некоторые четкие закономерности при применении статинов:

- гипохолестеринемическая активность статинов определяется дозой (чем она выше, тем больше снижение уровня ХС ЛПНП в крови);
- плейотропные эффекты статинов могут быть дозозависимы-

# СОКРАЩЕННАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

## ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Кливас

## МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Розувастатин

## ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Кливас, 10 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Кливас, 20 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

## ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Сердечно-сосудистая система. Липид-модифицирующие препараты. Липид-модифицирующие препараты, простые. Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы. Розувастатин.

Код АТХ С10АА07

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

### Терапия гиперхолестеринемии

- первичная гиперхолестеринемия (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемию) или смешанная дислипидемия (тип IIb) у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными
- семейная гомозиготная гиперхолестеринемия у взрослых, подростков и детей в возрасте от 6 лет и старше в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия не подходит пациенту

### Профилактика сердечно-сосудистых заболеваний

- профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с высоким риском возникновения сердечно-сосудистых событий как дополнение к коррекции/терапии других факторов риска.

**Противопоказания** гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сывороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы), выраженные нарушения функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин), миопатии, одновременный прием софосбувира/велпатасвира/воксилапревира, одновременный прием циклоспорина, период беременности и кормления грудью, при отсутствии адекватных методов контрацепции.

**Доза 40 мг:** противопоказана лицам с наличием факторов предрасположенности к развитию миопатии и рабдомиолизу, такие как почечная недостаточность средней степени тяжести (клиренс креатинина менее 60 мл/мин), гипотиреоз, мышечные заболевания в анамнезе, индивидуальная или генетическая предрасположенность к врожденным мышечным расстройствам, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА редуктазы или фибратов в анамнезе, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациенты монголоидной расы, злоупотребление алкоголем.

## РЕЖИМ ДОЗИРОВАНИЯ

До начала и во время терапии препаратом Кливас пациент должен соблюдать стандартную гипохолестеринемическую диету.

### Режим дозирования

Доза препарата должна подбираться индивидуально в зависимости от целей терапии и ответа на лечение. Лечение гиперхолестеринемии

Рекомендуемая начальная доза для пациентов, начинающих принимать препарат, или для пациентов, переведенных с приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, должна составлять 5 или 10 мг препарата Кливас 1 раз в сутки. При выборе начальной дозы следует руководствоваться уровнем содержания холестерина и принимать во внимание возможный риск сердечно-сосудистых осложнений, а также необходимо оценивать потенциальный риск развития побочных эффектов. В случае необходимости, доза может быть увеличена после 4 недель приема препарата.

Дозу препарата повышать постепенно.

В связи с возможным развитием побочных эффектов при приеме дозы 40 мг, повышение дозы до максимальной 40 мг может рассматриваться только у пациентов с тяжелой гиперхолестеринемией и с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений (особенно у пациентов с семейной гиперхолестеринемией), у которых не был достигнут желаемый результат терапии при приеме дозы 20 мг. Рекомендуется наблюдение за пациентами, получающими препарат в дозе 40 мг. Профилактика сердечно-сосудистых осложнений у взрослых пациентов с повышенным риском развития сердечно-сосудистого заболевания в качестве вспомогательной терапии

Рекомендуемая доза - 20 мг один раз в сутки.

Не рекомендуется назначение дозы 40 мг пациентам, ранее не принимавшим препарат. После 2-4 недель терапии и/или при повышении дозы Кливас необходим контроль показателей липидного обмена (при необходимости требуется коррекция дозы).

### Метод и путь введения

Препарат Кливас можно принимать в любое время суток, независимо от приема пищи.

Таблетку не следует разжевывать, но можно делить с целью облегчения проглатывания. Запивать водой.

### Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

Побочные реакции, которые наблюдаются при приеме розувастатина, обычно легкие и временные. Известно, что в контролируемых клинических исследованиях менее 4 % пациентов, применявших розувастатин, выявил из исследования из-за нежелательных реакций.

Ниже представлен профиль нежелательных реакций на розувастатин по данным клинических исследований и большого опыта послерегистрационного применения.

Часто сахарный диабет, головная боль, головокружение, запор, тошнота, боль в области живота, миалгия, астенический синдром.

Нечасто зуд, сыпь, крапивница.

Редко тромбоцитопения, реакции гиперчувствительности, включая ангионевротический отек, панкреатит, повышенный уровень печеночных трансаминаз, миопатия (включая миозит), рабдомиолиз, волчаночноподобный синдром, разрыв мышц. Как и в случае применения других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения нежелательных реакций зависит от дозы.

(Полная информация содержится в инструкции по медицинскому применению препарата.)

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

### Особые популяции пациентов

#### Возраст и пол

Клинически важное влияние возраста или пола взрослых пациентов на фармакокинетику розувастатина не наблюдалось. Воздействие на детей и подростков с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией, по-видимому, аналогично или ниже, чем у взрослых пациентов с дислипидемией.

#### Раса

В ходе фармакокинетических исследований наблюдалось примерно двукратное повышение медианы AUC и C<sub>max</sub> у пациентов азиатского происхождения (японцы, китайцы, филиппинцы, вьетнамцы и корейцы) по сравнению с европеоидной расой. У пациентов азиатско-индийского происхождения наблюдалось увеличение медианы AUC и C<sub>max</sub> в 1,3 раза. Фармакокинетический анализ популяции выявил отсутствие клинически значимых различий в фармакокинетике между группами европеоидной и негроидной рас.

#### Беременность

Препарат Кливас противопоказан женщинам в период беременности.

### Кормление грудью

Препарат Кливас противопоказан женщинам в период грудного вскармливания.

### Фертильность

Женщины детородного возраста должны использовать соответствующие методы контрацепции.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

**активное вещество** - розувастатин кальция 10,4 мг (в пересчете на розувастатин 10 мг) или розувастатин кальция 20,8 мг (в пересчете на розувастатин 20 мг), **вспомогательные вещества:** маннит (Е 421), натрия кроскармеллоза, магнезия гидроксид, кальция карбонат, натрия карбонат безводный, кремния диоксид коллоидный гидрофобный, кремния диоксид коллоидный водный, магнезия стеарат, **состав пленочной оболочки Opadry II Pink:** железа оксид красный (Е 172), железа оксид желтый (Е 172), железа оксид черный (Е 172), полиэтиленгликоль, спирт поливиниловый, тальк, титана диоксид (Е 171).

### ОПИСАНИЕ ВНЕШНЕГО ВИДА, ЗАПАХА, ВКУСА

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с риской. На поперечном разломе видны два слоя.

### ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в картонную пачку для потребительской тары.

### СРОК ХРАНЕНИЯ

2 года. Не применять по истечении срока годности.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте!

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

### НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО СВИДЕТЕЛЬСТВА

РК-ЛС-5№024409, РК-ЛС-5№024399 Дата внесения изменений: 25.09.2023г., №N067678, N067677

### ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Асино Украина», Украина, г. Киев, бул. В. Гавела, 8  
Тел./факс: +38044 2812333  
e-mail: office@phs.ua, office\_ua@acino.swiss

### СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ООО «Фарма Старт», Украина, г. Киев, бул. В. Гавела, 8  
Тел./факс: +38044 2812333  
e-mail: office@phs.ua, office\_ua@acino.swiss

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

ТОО «Асино Каз», Казахстан, 050047, город Алматы, Бостандыкский район, проспект Нұрсұлтан Назарбаев, дом 223, н.п. 243  
Телефон: 8 (727) 364-56-61  
e-mail: PV-KAZ@acino.swiss

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

**Информация для медицинских и фармацевтических работников, для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, а также для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике.**

ми (например, противовоспалительный);

- клиническая польза статинов напрямую связана с исходной величиной сердечно-сосудистого риска пациента (выше ССР - ярче клинический эффект) и более выражена во вторичной профилактике;
- терапевтический эффект статинов в полном объеме заметен при достижении оптимальных (целевых) уровней ХС ЛПНП (ниже ХС ЛПНП – лучше эффект);
- проявление позитивного действия статинов сопряжено со сроками начала терапии (раннее назначение – более быстрый эффект);
- клиническая эффективность статина не зависит от исходного уровня ХС ЛПНП (эффект наступает и при высоких, и при низких концентрациях ХС ЛПНП);
- прием статина не определяется полом пациента, возрастом, сопутствующей терапией; если статин показан пациенту, его следует назначить.

Таким образом, сердечно-сосудистые заболевания остаются важной проблемой современной медицины, занимая первое место в структуре смертности и инвалидности взрослого населения развитых стран. Для предупреждения таких показателей смертности от ССЗ необходима

полноценная и своевременная профилактика как комплекс мероприятий по влиянию на факторы риска атеросклероза, такие как низкая физическая активность, ожирение, повышенное АД, курение, липидные нарушения или дислипидемия. В настоящее время пациенты с выявленными ССЗ, СД типа 2, хронической болезнью почек с единственным, но четко выраженным ФР, сразу относятся к группам очень высокого и высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений, а значит для них коррекция липидного профиля при помощи статинов оказывает благоприятный эффект как первичной, так и вторичной профилактики.

В настоящее время в медицинской практике широко используются различные группы статинов, среди которых особое внимание уделяется препарату последнего поколения – розувастатину. Механизм действия розувастатина заключается в блокировании активности фермента 3-гидрокси-3-метилглутарилкофермента А (ГМГ-КоА) редуктазы. Этот фермент уменьшает образование мевалоновой кислоты из ГМГ-КоА. Ингибирование ГМГ-КоА-редуктазы также снижает уровень высокочувствительного С-реактивного белка (СРБ).

В отличие от остальных статинов, являющихся липофильными, молекула розувастатина гидрофильна, что делает ее более высокоселективной по отношению к

гепатоцитам, чем к другим тканям (прежде всего к мышцам), и позволяет считать розувастатин потенциально более безопасным, чем другие препараты из группы статинов. При этом розувастатин имеет лучший клинический профиль в сравнении с другими статинами и уменьшает сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность даже у пациентов с умеренным риском, отсутствует неблагоприятное влияние препарата на течение СД, хронической болезни почек, а также хронической сердечной недостаточности. Доказано, что Розувастатин обладает дезагрегантным действием, нормализует функцию эндотелия, снижает уровень провоспалительных цитокинов и С-реактивного белка, тем самым оказывая дополнительный антиишемический и противовоспалительный эффекты. На фармакокинетические характеристики розувастатина не влияют возраст, пол, время приема лекарства или пищи, а также наличие умеренно выраженной печеночной недостаточности. Таким образом, розувастатин отличается от других статинов своими фармакологическими свойствами, высокой липидснижающей активностью и клинической эффективностью, особенно у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, что делает его препаратом выбора в профилактике органических поражений у больных атеросклерозом на всех стадиях развития процесса.

# КОНГРЕСТЕР ЖОСПАРЫ 2024

*Человек и  
Лекарство-  
Казахстан*

V «Гастроэнтерология – 2024»  
халықаралық гастроэнтерологиялық конгресі

Астана, 1–2 наурыз

«SALES FORCE CONFERENCE – 2024»  
мамандандырылған конференция-практикумы

NEW!

Алматы, 27 наурыз

«Адам және Дәрі-дәрмек-Қазақстан» XVII өңірлік конгресі - 2024

Қостанай  
5 сәуір

Шымкент  
12 сәуір

Семей  
17 сәуір

Өскемен  
19 сәуір

Павлодар  
24 сәуір

Қарағанды  
26 сәуір

Ақтөбе  
3 мамыр

«Дербестендірілген психиатрия және неврология»  
IV Республикалық ғылыми-практикалық конференциясы

31 мамыр

«Орфандық аурулар: дербестендірілген тәсіл»  
III Республикалық ғылыми-практикалық конференциясы

28 маусым

«Фармацевт академиясы»  
VII Халықаралық фармацевтикалық форумы

Астана  
7 тамыз

Шымкент  
9 тамыз

Өскемен  
14 тамыз

Алматы  
16 тамыз

«Адам және Дәрі-дәрмек-Қазақстан»  
XVII халықаралық конгресі – 2024

Алматы, 11–12 қыркүйек

«PRODUCT MANAGEMENT CONFERENCE – 2024»  
фармацевтикалық компаниялардың өнім-менеджерлеріне  
арналған практикалық конференциясы

NEW!

Алматы, 14 қараша

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-35-39

## Выявление аффективных нарушений в период установления диагноза «рассеянный склероз»



Н.В. Зарубина  
ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Ярославль

**Цель исследования:** изучить эмоциональные нарушения и способы реагирования на стресс у больных рассеянным склерозом (РС) на диагностическом этапе.

**Дизайн:** сравнительное проспективное исследование.

**Материалы и методы.** Обследованы 30 больных РС, которые не получали препараты, изменяющие течение заболевания. Возраст пациентов –  $34 \pm 9$  лет, оценка по расширенной шкале инвалидизации Дж. Куртцке –  $1,7 \pm 1,3$  балла.

Применялись шкала депрессии А. Бека и шкала самооценки депрессии НИИ им. В.М. Бехтерева, шкала оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина, шкала астенического состояния Л.Д. Малковой, методика для психологической диагностики копинг-механизмов Э. Хейма, опросник «Способы совладания со стрессом».

**Результаты.** Больные РС были распределены на группы с симптомами и без симптомов депрессии ( $n = 18$  и  $n = 12$  соответственно).

В группе с депрессией статистически значимо чаще ( $p < 0,05$ ) регистрировались астенические проявления и тревожные расстройства, выражение эмоциональных реакций в виде «эмоциональной разрядки» с фиксацией на негативных проявлениях. Для сокращения стрессовых воздействий пациенты выбирали «поведенческий уход от проблемы».

**Заключение.** Выявленные аффективные нарушения ухудшают общее состояние больных РС, снижают уровень устойчивости к стрессу и способность к социальной адаптации, ведут к усложнению симптоматики и возможному прогрессированию болезни.

**Ключевые слова:** рассеянный склероз, депрессия, тревога, копинг-механизмы, способы совладания со стрессом

Для цитирования: Зарубина Н.В. Выявление аффективных нарушений в период установления диагноза «рассеянный склероз». Доктор.Ру. 2023;22(6):35–39. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-35-39

### Identification of affective disorders during the diagnosis of multiple sclerosis

Zarubina N.V.

Yaroslavl State Medical University; 5 Revolutionary Str., Yaroslavl, Russian Federation 150000

Aim: To study emotional disorders and response to stress in patients with multiple sclerosis (MS) at the diagnostic stage.

Design: Comparative prospective study.

Materials and methods. We examined 30 MS patients who were not taking any disease-modifying drugs. The age of patients was  $34 \pm 9$  years; Kurtzke Expanded Disability Status Scale:  $1.7 \pm 1.3$  points.

Beck Self-Rating Depression Inventory and V.M. Bekhterev Self-Rating Depression Inventory, State-Trait Anxiety Inventory, Asthenic State Scale, Psychological Diagnostics of Coping Mechanisms, Coping Strategies questionnaire, were used. Results. MS patients were divided into groups depending on the presence/absence of symptoms of depression ( $n = 18$  and  $n = 12$ ).

The patients with depression had statistically higher ( $p < 0.05$ ) number of asthenic manifestations and anxiety disorders, emotional releases with fixation on negative events. In order to reduce stress, patients chose to avoid the problem.

Conclusion. Identified emotional disorders aggravate the overall condition of MS patients, reduce stress tolerance and ability to social adaptation; they lead to more complex symptoms and possible disease progression.

**Keywords:** multiple sclerosis, depression, anxiety, copin mechanisms, ways of coping with stress

For citation: Zarubina N.V. Identification of affective disorders during the diagnosis of multiple sclerosis. Doctor.Ru. 2023;22(6):35–39. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-35-39

### Введение

Рассеянный склероз (РС) является хроническим демиелинизирующим заболеванием, в основе которого лежат аутоиммунные и нейродегенеративные процессы, приводящие к множественному

очаговому и диффузному поражению ЦНС [1–4].

Первые симптомы РС носят непостоянный характер и неспецифичны: пациенты предъявляют жалобы на выпадение полей зрения, двоение в глазах, нарушение

походки, повышенную утомляемость, а также снижение чувствительности в конечностях. С момента появления первых симптомов до возникновения устойчивых неврологических нарушений проходит несколько лет. Больные в первую

очередь обращаются за помощью к врачам соматической практики и только потом к врачам-неврологам. Диагноз РС устанавливается согласно критериям В.И. Макдональда (2010, 2017) и требует тщательной дифференциальной диагностики с другими демиелинизирующими и системными заболеваниями [2, 5].

В период, когда пациент находится в ожидании установления диагноза, на первое место по степени выраженности и значимости для него выходят неврологические нарушения, тогда как проявления тревоги, колебания настроения, общая слабость, усталость, сниженные трудоспособности и раздражительность, снижение массы тела, головные боли, нарушение сна уходят на второй план [6–10].

Более углубленное психологическое исследование уже на начальном этапе выявляет у 60–80 % больных РС тревожные и у 63 % – депрессивные нарушения, при этом в 35 % случаев регистрируются проявления агрессивного поведения [11, 12]. Сочетание данных видов эмоциональных нарушений у больных РС приводит к выраженной дезадаптации личности и снижению качества жизни больных [13], в то время как при наличии одного вида эмоциональных нарушений личностных дефектов такого рода не отмечается [14]. Считается, что симптомы депрессии наблюдаются у больных РС как реакция на инвалидизирующее заболевание или как проявление очагового поражения головного мозга [3, 11, 15]. Существуют также данные, свидетельствующие о возможности прямой связи между возникновением или обострением РС и психологической травмой или стрессом [16–20].

Целью исследования было изучение эмоциональных нарушений и способов реагирования на стресс у больных рассеянным склерозом на диагностическом этапе.

Работа проведена на базе кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией Ярославского государственного

медицинского университета Минздрава России.

### Материалы и методы

В исследовании принимали участие 30 больных РС, которые не получали препараты, изменяющие течение РС (ПИТРС). На момент обследования возраст пациентов составлял от 15 до 45 лет (в среднем  $34 \pm 9$  лет), средняя оценка по расширенной шкале инвалидизации Дж. Куртцке (англ. Expanded Disability Status Scale, EDSS) –  $1,7 \pm 1,3$  балла, средняя длительность заболевания –  $7 \pm 5$  лет. Перед включением в исследование все больные подписывали информированное согласие на участие.

Набор пациентов происходил с учетом критериев включения: достоверного диагноза РС по критериям В.И. Макдональда (2010, 2017); готовности больного к сотрудничеству и способности выполнять задачи в рамках исследования. Критериями исключения были: отказ в дальнейшем принимать назначенные ПИТРС; прием антидепрессантов на протяжении последних 6 месяцев (на момент опроса).

Изучение эмоциональной сферы проведено методами экспериментально-психологической диагностики. Для выявления депрессии применялись шкала депрессии А. Бека и шкала самооценки депрессии, разработанная в НИИ им. В.М. Бехтерева [21, 22]. Диагноз депрессивного расстройства устанавливался врачом-психиатром в соответствии с критериями МКБ-10, клинические симптомы соответствовали выставленным диагнозам с шифрами F32, F33, F34, F43.

Обследование включало анкетирование по шкале оценки уровня реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера – Ю.Л. Ханина, шкале астенического состояния (ШАС), созданной Л.Д. Малковой и адаптированной Т.Г. Чертовой на основе Миннесотского многоаспектного личностного опросника (англ. Minnesota Multiphasic Personality Inventory).

Совладающее поведение исследовано с помощью методики для психологической диагностики копинг-механизмов Э. Хейма и опросника «Способы совладания со стрессом» (англ. Coping Orientation to Problems Experienced Inventory, COPE), созданного на основе опросника «Способы совладающего поведения» (англ. Ways of Coping Questionnaire) и предложенного в качестве модели саморегуляции поведения [18, 23–25].

Сравнение по количественным признакам выполнено с применением U-критерия Манна – Уитни. Направление и теснота корреляции между двумя количественными показателями с распределением, отличным от нормального, оценены с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена (rs). Различия средних абсолютных и относительных величин, коэффициентов ассоциации считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

У участников исследования диагностировался ремитирующий РС (РРС). В процессе изучения эмоционального состояния были выделены две группы пациентов – с симптомами и без симптомов депрессии.

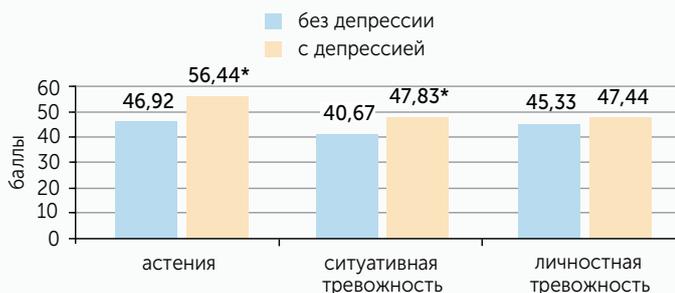
Больные РС без депрессии (группа РРС) составили 40,0 % ( $n = 12$ ), из них мужчин было 41,7 % ( $n = 5$ ), женщин – 58,3 % ( $n = 7$ ). Средний возраст при установлении диагноза пришелся на  $32 \pm 10$  лет, возраст появления первых клинических симптомов – на  $26 \pm 10$  лет. Уровень инвалидизации по EDSS в данной группе оценивался в среднем в  $1,4 \pm 0,9$  балла.

Пациенты с РС и депрессивными нарушениями (группа РРСД) составили 60,0 % ( $n = 18$ ), мужчины и женщины были представлены в равном количестве – по 9 человек. Средний возраст установления диагноза пришелся на  $35 \pm 10$  лет, первые неврологические нарушения отмечались к возрасту  $32 \pm 10$  лет. Уровень инвалидизации по EDSS на момент постановки диагноза составлял  $1,9 \pm 1,6$  балла.

У пациентов группы РРСД регистрировались состояния от расстройств адаптации (МКБ-10: F43.2) в 16,7 % случаев (n = 3) до аффективных нарушений в виде депрессивных эпизодов (77,8 %; n = 14) и рекуррентной депрессии (5,6 %; n = 1) в рамках диагностической рубрики МКБ-10 F3 «Расстройства настроения (аффективные расстройства)». Степень тяжести депрессий находилась в диапазоне от легкой (33,3 %; n = 6) до умеренной (66,7 %; n = 12). Начальные проявления депрессии включали в себя эмоциональные нарушения в виде сниженного фона или колебания настроения, раздражительности и вегетативную неустойчивость, проявляющуюся общей слабостью, усталостью, головными болями, нарушением сна с тревожными колебаниями и снижением массы тела. Несмотря на выраженность эмоциональных нарушений, пациенты практически не придавали значения данным проявлениям.

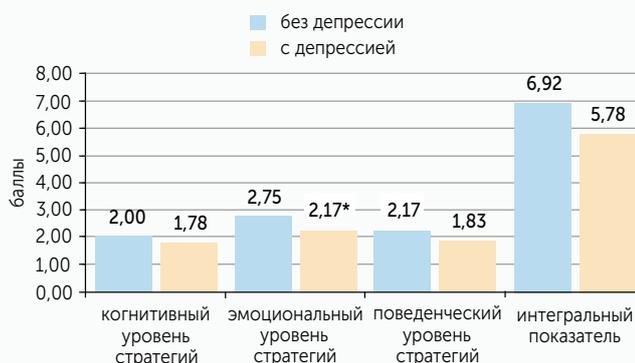
Тестирование пациентов группы РРСД по шкале самооценки депрессии показало, что на начальном этапе заболевания такие больные не идентифицируют свое эмоциональное состояние с депрессивным расстройством (средний результат –  $39 \pm 10$  баллов, что соответствует отсутствию депрессии), но в то же время испытуемые связывали появление первых неврологических симптомов со стрессом, перенесенным ими в диапазоне предшествующих 6 месяцев ( $r_s = 0,53$ ). По данным сравнительного анализа выделенных групп, пациенты с депрессией были несколько старше больных РС без депрессии: 35,33 и 31,92 года соответственно. Первые симптомы болезни у них возникали к 30 годам (средний показатель составил 31,83 года против 25,8 года в группе РС), что приближено к кризисному возрастному периоду, когда человек чаще надеется только на себя и начинает подводить первые итоги, оценивая свои достижения и неудачи и сравнивая себя со сверстниками [14].

При проведении диагностики астенических нарушений по ШАС у пациентов исследуемых групп



Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые отличия от группы без депрессии:  $p < 0,05$

**Рисунок 1.** Больные рассеянным склерозом в период установления диагноза, баллы



Примечание. Знаком (\*) отмечено статистически значимое отличие от группы без депрессии:  $p < 0,05$

**Рисунок 2.** Копинг-механизмы у больных рассеянным склерозом, баллы

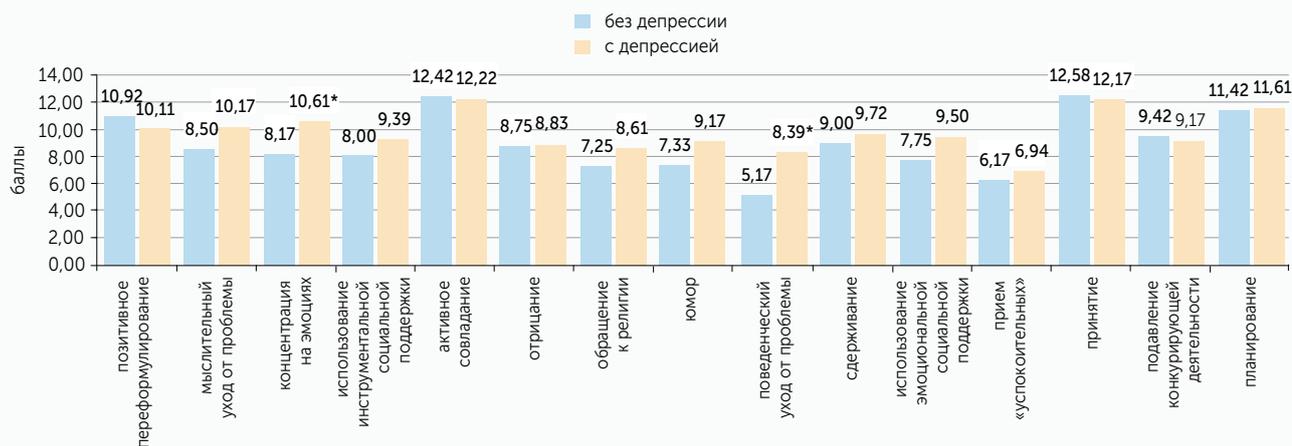
выявлены симптомы повышенной утомляемости. Отмечено, что в группе РРСД больные чаще предъявляли жалобы на повышенную утомляемость и усталость. Получены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) различия групп РРСД и РС по степени выраженности астенических проявлений уже на этапе установления диагноза. Уровень астении у больных РС с депрессией определялся клинически подтвержденными легкими (слабыми) астеническими проявлениями (рис. 1).

Оценка тревожности по тесту Спилбергера – Ханина выявила статистически значимую ( $p < 0,05$ ) разницу в реагировании на болезнь у больных двух групп. Высокая личностная тревожность (47,44 балла), а также повышение ситуативной тревожности (47,83 балла,  $p < 0,05$ ) в группе РРСД отражают реакцию личности на болезнь и готовность к формированию тревожно-депрессивных состояний (см. рис. 1). Установлена умеренная положительная корреляция между

личностной тревожностью и прогрессирующим течением заболевания. Такие больные эмоционально напряжены, испытывают ощущение непонятной угрозы, неуверенность в себе, прослеживается направленность страхов в будущее.

Остаются недостаточно исследованными способы реагирования больных РС на стрессовые ситуации и формирование копинг-стратегий. Тест Э. Хейма помогает выявить способы реагирования в когнитивной, эмоциональной и поведенческой сферах психической деятельности, определить копинг-механизмы.

С применением методики Э. Хейма у больных РС с депрессией установлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) снижение эмоционального уровня. Такие пациенты чаще прибегают к использованию относительно адаптивных и неадаптивных стратегий поведения, проявляющихся в виде «эмоциональной разрядки», или к передаче ответственности за принятие решений в трудных ситуациях другим



Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые отличия от группы без депрессии:  $p < 0,05$

**Рисунок 3.** Данные опросника «Способы совладания со стрессом» у больных рассеянным склерозом

лицам из-за невозможности справиться со стрессом, что говорит о снижении адаптационных механизмов (рис. 2).

Уровни продуктивных и непродуктивных копинг-стратегий исследованы у больных РС с депрессией и без депрессии с помощью опросника CORE. В группе РРСД выявлены статистически значимые ( $p < 0,05$ ) изменения в разделе копинга «Концентрация на эмоциях», где больные фиксируются на негативных проявлениях и эмоциях, воспоминания связаны с возложением вины на себя или на окружающих. Кроме того, больные РС с депрессией статистически значимо ( $p < 0,05$ ) отличались от больных без депрессии в части выбора стратегии поведенческого ухода от проблемы, которая выражается в отказе от планов и действий, чтобы избежать стрессового воздействия. Следование такой стратегии приводит к снижению удовлетворенности и ограничительному поведению (рис. 3).

### Обсуждение

Аффективные нарушения у больных РС появляются задолго до обращения к врачу-психиатру. На этапе установления диагноза отсутствует связь выявленных депрессивных нарушений с депрессией в анамнезе, что не подтверждает

затяжного характера депрессивного расстройства. Аффект чаще носит смешанный характер с доминированием тревоги. У пациентов выявляется высокая личностная тревожность, отмечена связь заболевания с предшествующим стрессом.

Существует мнение, что усталость не связана с выраженностью неврологического дефицита, но влечет за собой значительное снижение работоспособности больных РС и часто является причиной депрессии [10, 26]. В то же время разделить влияние депрессии и хронической утомляемости практически невозможно, из-за того, что, при разных причинах, у них имеются общие клинические проявления [27, 28].

Больные РС, имеющие аффективные проявления, уже на ранних этапах заболевания чаще используют относительно адаптивные и неадаптивные стратегии поведения [5], фиксируются на негативных эмоциях и переживаниях, используют ограничительные формы поведения из-за невозможности справиться со стрессом.

### Заключение

Выявленные аффективные нарушения заметно ухудшают общее состояние больных рассеянным склерозом (РС), снижают уровень

их устойчивости к стрессу и способность к социальной адаптации, способствуют усложнению симптоматики и возможному прогрессированию болезни.

Наличие аффективных нарушений, а также сложность их выявления в силу маскирования неврологических симптомами обуславливают необходимость нейropsychологической диагностики эмоциональной сферы и консультации, динамического наблюдения, проведения персонализированной терапии врачом-психиатром уже на этапе постановки диагноза демиелинизирующего заболевания.

### Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии возможных конфликтов интересов.

### Финансирование

Автор заявляет об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

### Этическое утверждение

Исследование проводилось при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. Клиническое исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Список литературы находится в редакции

# Эффективность и безопасность флурбипрофена при лечении головной и зубной боли



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,  
г. Харьков, Украина

*Счастье – это чувство свободы от боли*

Артур Шопенгауэр

**Во всем мире боль (алгия) – острая или хроническая – является главной и наиболее частой причиной обращаемости пациентов к врачу и последующего назначения лекарственных препаратов. По мнению экспертов ВОЗ, с болью связаны 90% всех заболеваний, каждый пятый трудоспособный человек страдает от нее и в связи с этим от 11,3 до 40% населения обращается к врачам. Пациенты с хронической болью в 5 раз чаще обращаются за медицинской помощью, чем остальные люди.**

Боль всегда нарушает обычный ритм жизни, вызывает ограничение движений и проблемы с функционированием различных органов и систем, а также тягостные переживания как у самого пациента, так и его ближайшего окружения. Боль является индивидуальным субъективным ощущением, и включает сенсорные, эмоциональные и поведенческие аспекты, вызванным имеющимся или вероятным повреждением тканей. Понимание физиологии боли важно для выбора адекватного метода ее купирования. Официальное определение Международной Ассоциации по Изучению Боли (IASP) характеризует боль как «неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с имеющимся или вероятным повреждением тканей, или же описываемое пациентом терминами, характеризующими состояния при подобных повреждениях» (IASP, 1979). При этом существует значительная индивидуальная вариабельность восприятия боли, которая определяется полом и возрастом пациентов, генетическими, а также социокультурными факторами, по-

Используемые сокращения:

ГБ – головная боль

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ЦОГ – циклооксигеназа

этому индивидуальные особенности пациента играют большую роль в определении им интенсивности болевого синдрома (БС).

Итак, боль представляет собой сложный субъективный феномен, включающий неприятные ощущения и эмоции, связанные с действительным или возможным повреждением болевых рецепторов тканей. Неприятные ощущения приводят к специфическому поведению больного и появлению вегетативных реакций, а эмоциональная реакция больного вызывает страдания, которые в зависимости от длительности болевого ощущения имеют разную клиническую характеристику. С этой точки зрения боль разделяется на соматическую и висцеральную. Соматическая боль вызывается раздражением болевых рецепторов в костях, суставах и на коже. В случае висцеральных болевых ощущений различные патологические механизмы (механические повреждения, воспаление, рентгеновское облучение, токсичные вещества) раздражают болевые рецепторы в тканях внутренних органов. Эти различия между висцеральной и соматической болью не всегда четко выражены, так как многие модели боли могут включать в себя несколько механизмов.

С патофизиологической точки зрения выделяют боль ноцицептивную, нейропатическую и психоген-

ную. Боль воспринимается болевыми рецепторами (ноцицепторами), раздражение которых запускает систему перцепции боли. Ноцицептивная боль (син.: соматическая) возникает при любом повреждении ткани, вызывающем возбуждение периферических болевых рецепторов или висцеральных афферентных волокон. Она, как правило, транзиторная или острая; болевой раздражитель очевиден; боль обычно четко локализована и хорошо описывается самим больным. Основным патофизиологическим механизмом этой боли является воспаление, что оправдывает применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Нейропатическая (син.: неврогенная) боль обусловлена поражением нервной системы (центральной или периферической), вовлекающей структуры, воспринимающие, проводящие или модулирующие боль – соматосенсорную систему. Нейропатическая боль может сохраняться и развиваться при отсутствии явного первичного болевого раздражителя.

## Головная боль

Головная боль является одним из нежелательных, но регулярно возникающих «спутников жизни». Она может настичь вас в любом месте – в офисе, по дороге на работу, дома. Головная боль в домашних условиях может отравить любой отдых и на-

долго испортить настроение каждому человеку, как молодому, так и пожилому.

Головной болью (ГБ), или цефалгией, называют субъективные неприятные болевые ощущения в области головы, а именно сверху от бровей и до нижней затылочной области, которые вызываются различными причинами, – от элементарной перемены погоды до стрессовых ситуаций и переутомления. С ГБ сталкивался каждый хотя бы раз в жизни. Это одна из самых предьявляемых жалоб на приемах терапевтов и врачей практически любой специальности. Она отражает признаки проблем не только в самой голове, но и в других органах, например, почках или кишечнике.

Международное общество по изучению ГБ – International Headache Society (IHS) в 1988 г. предложило международную классификацию ГБ (цефалгий), в которой все ГБ разделяются на первичные и вторичные. В 2004 г. вышло второе дополненное издание международной классификации ГБ, которая выделяет более 160 разновидностей цефалгий. Первичные ГБ наблюдаются значительно чаще и являются следствием идиопатических расстройств вазомоторной и нервной регуляции при отсутствии анатомических изменений структур черепа. Это самостоятельные нозологические формы, в которых головная боль – это первичная и основная жалоба. Вторичные или симптоматические ГБ, причиной которых являются какие-либо специфические заболевания, возникают вследствие поражения краниальных или черепных структур (черепно-мозговая травма, сосудистая патология мозга, опухоли и инфекции головного мозга). Диагноз вторичной ГБ устанавливается в том случае, если ГБ впервые появляется в тесной связи с другим заболеванием и облегчается при лечении или спонтанной ремиссии этого заболевания. Первичные ГБ в амбулаторной практике составляют 95-98%, в то время как вторичные ГБ отмечаются значительно реже, т. е. в 2-5% случаев.

Если с головной болью, которая является симптомом болезни, все

достаточно понятно (она проявляется, когда человек болен, и проходит при излечении болезни), то с головной болью как самостоятельным заболеванием все сложнее.

К такой форме болей относят:

- головные боли, возникающие от напряжения;
- приступы мигрени;
- кластерные боли;
- пароксизмальные гемикрании.

**Головные боли, возникающие вследствие напряжения**, могут проявляться в молодом возрасте. Обычно они формируются ближе к тридцатилетию. Эти боли умеренные по интенсивности, длятся от нескольких часов до пары суток, не зависят от физических нагрузок.

Боли при этом явлении практически всегда двусторонние, основная их локализация – область затылка, височная или лобная зоны. Боли по характеру сжимающего или сдавливающего характера, нет тошноты и рвоты, однако иногда могут возникать отказ от еды, раздражительность от звука или света. Обычно такие боли усугубляются при тревожности и депрессии, проблемах с позвоночником, приеме кофеина, анальгетиков или снотворных.

**Кластерные боли** чаще бывают у мужчин, хотя женщина тоже может с ними встретиться. Это мучительная боль в одной зоне, иногда вызывающая желание даже к суициду, локализуется преимущественно вокруг глаз или висках, на лбу, может отдавать в шею или затылок.

Боль возникает резко, приступом и длится от четверти часа до трех часов подряд. Обычно она случается приступами по несколько раз в сутки, особенно по ночам, и длится до месяца. При приступах на стороне боли могут возникать специфичные симптомы – краснота глаз, слезы, заложенность носа с обильным образованием слизи.

Подобно кластерной проявляет себя **пароксизмальная гемикrania**, но она чаще преследует женщин и менее продолжительна, хотя приступы бывают чаще. Кроме того, эта боль купируется приемом противовоспалительных средств.

**Мигрень** – это хроническое состояние с непредсказуемыми, остро возникающими приступами головной боли. По распространенности мигрень занимает второе место после ГБ напряжения. Мигренозная боль чаще носит пульсирующий и давящий характер, обычно захватывает половину головы и локализуется в области лба и виска, вокруг глаза.

В целом для мигрени в отличие от других форм ГБ характерны высокая интенсивность боли и наличие множества сопровождающих симптомов, с чем и связано ограничение физического, психического и эмоционального функционирования, как в приступе, так и в межприступный период. Так, 76% пациентов с мигренью беспокоятся, что будут страдать от мигреней всю оставшуюся жизнь, а 37% испытывают постоянное напряжение в ожидании возникновения приступа. Многие из них отказываются из-за этого от развлечений, путешествий и даже не выезжают из дома одни. Только 43% пациентов считают, что они полностью восстанавливаются между приступами. Углубленный анализ жалоб пациентов показывает, что даже во время свободных от головной боли периодов большинство из них испытывают множество субъективных симптомов, которые мешают им чувствовать себя здоровыми. Тревога и ожидание последующей мигренозной атаки заставляют многих пациентов с мигренью принимать противоболевые препараты до появления каких-либо признаков надвигающегося приступа, что в результате ведет к избыточному потреблению лекарственных средств.

К осложнениям мигрени относят мигренозный статус и мигренозный инсульт. Мигренозный статус – это серия тяжелых, следующих друг за другом приступов, сопровождающихся многократной рвотой, со светлыми промежутками, длящимися не более 4 ч, или 1 тяжелый и продолжительный приступ, продолжающийся более 72 ч, несмотря на проводимую терапию. Риск возникновения инсульта у пациентов, страдающих мигренью без ауры, не от-

личается от такового в популяции, однако при мигрени с аурой мозговой инсульт возникает в 10 раз чаще, чем в популяции. При мигренозном инсульте один или более симптомов ауры не исчезают полностью через 7 дней, а нейрорадиологические методы исследования выявляют картину ишемического инсульта.

**Зубная боль**

Зубная боль – основной клинический симптом, заставляющий пациентов обращаться к врачу при стоматологических заболеваниях. При этом все известные типы боли – ноцицептивная, нейропатическая, психогенная – могут принимать участие в формировании болевого синдрома у одного пациента (табл. 1). Наибольшее значение в формировании боли при стоматологических заболеваниях принадлежит ноцицептивному типу. Боль, возникающую в связи с активацией ноцицепторов при воспалении, травме, в послеоперационном периоде, относят к соматогенному болевому синдрому.

Наиболее востребованным инструментом анальгетической терапии являются НПВП. Их отличают ясный механизм действия, доказанная эффективность, удобство применения и доступность. НПВП способны подавлять воспаление, снижать температуру тела и уменьшать интенсивность болей. По масштабам и частоте применения НПВП занимают 1-е место в мире. Они являются самыми популярными препаратами среди населения при лечении боли, воспаления и гипертермии. Более 30 млн людей в мире применяют НПВП, причем в возрасте после 60 лет – более 40%. В условиях стационара НПВП получают более 20% больных. В настоящее время в мире ежегодно выписывается более 480 млн рецептов на НПВП. В действительности НПВП применяются значительно шире, поскольку эти лекарства отпускаются без рецепта и используются для лечения разных болевых синдромов. **Считается, что ежедневно НПВП принимают более 30 млн людей.** На сегодняшний день НПВП представляют собой обшир-

Таблица 1. Типы боли при стоматологических заболеваниях

Ноцицептивная боль		Нейропатическая боль	Психогенная боль
Пульпит	Артрит	Невралгия тройничного нерва	Фибромиалгия Невроз Депрессия Фобический синдром
Периодонтит	Остеоартроз		
Пародонтит	Флегмона		
Периостит	Абсцесс		
Стоматит	Перелом челюсти		
Гингивит	Миалгия		
Остеомиелит			
Лекарственные препараты: НПВС		Лекарственные препараты: антиконвульсанты	Лекарственные препараты: антидепрессанты, нейролептики

ный класс, насчитывающий более 60 наименований.

В основе обезболивающего и противовоспалительного действия НПВП лежит их ингибирующее влияние на локальный синтез простагландинов в травмированной ткани, а также в спинном мозге. Фундаментальными исследованиями в области биохимии и фармакологии установлено, что **анальгетический эффект** НПВП обусловлен подавлением синтеза провоспалительных простагландинов из арахидоновой кислоты путем ингибирования активности фермента ЦОГ-2. Предотвращение синтеза простагландинов в поврежденных тканях и в спинном мозге нестероидными препаратами препятствует возникновению, усилению и проведению болевых импульсов, а также ослабляет аномально повышенное восприятие боли. Принципиально важным отличием НПВП от всех других средств, применяемых для обезболивания, является выраженная **противовоспалительная активность** нестероидных препаратов, основанная на описанном выше ингибировании ЦОГ-2 и редукции синтеза простагландинов воспаления и проявляющаяся выраженным снижением процессов экссудации в поврежденных тканях, например, в операционной ране. НПВП подавляют активность провоспалительных факторов, снижая агрегацию тромбоцитов, уменьшая проницаемость капилляров, стабилизируя лизосомальные мембраны, тормозя синтез или инактивируя медиаторы воспаления (простагландины, гистамин, брадикинин, лим-

фокины, факторы комплемента и другие неспецифические эндогенные повреждающие факторы). Так, доказано положительное влияние НПВП на выживаемость пациентов, перенесших обширные хирургические вмешательства, в том числе и осложненные абдоминальной хирургической инфекцией.

Препараты этой группы занимают ведущее место в арсенале для симптоматического лечения болевых синдромов различного происхождения. Наиболее широко НПВП применяются при лечении воспалительных и дегенеративных заболеваний суставов и позвоночника, диффузных заболеваниях соединительной ткани, болезнях внесуставных мягких тканей, большой группы заболеваний, сопровождающихся болями в нижней части спины, при остеопорозе и других заболеваниях костей, сопровождающихся болями, а также при острых состояниях – головных и зубных болях.

Кратность приема НПВС зависит от фармакокинетики препарата. Анальгетический эффект прямо пропорционален величине разовой и суточной дозы. Большинство НПВС назначают 3-4 раза в сутки (короткодействующие препараты: ибупрофен, кеторолак, кетопрофен, салицилат натрия, диклофенак натрия). Ряд препаратов назначают 1-2 раза в сутки (кетонал, напроксен, пироксикам, сулиндак, релифекс, ксефокам).

Существует устойчивое мнение, что в/м введение НПВП обеспечивает более быстрый и выраженный обезболивающий эффект по срав-

нению с пероральным приемом этих препаратов. Однако данные клинических исследований опровергают это представление. Данный вопрос рассматривался в систематическом обзоре 26 РКИ (n=2225), в которых сравнивали эффект различных методов введения НПВП: в/в и в/м инъекций, ректальных свечей, внутриваневого введения и перорального приема. Показания для назначения НПВП включали скелетно-мышечные заболевания, послеоперационную боль, почечную колику и дисменорею. Существенных различий в анальгетическом действии различных лекарственных форм НПВП отмечено не было. Единственное достоверное преимущество было показано для в/в введения НПВП, в сравнении с пероральным приемом, при купировании почечной колики.

### Классификация НПВП

По селективности к изоформам ЦОГ НПВП разделяют на селективные (с-НПВП, или коксибы, от аббревиатуры «COX-2 inhibitor») и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и ЦОГ-1, что отражается на устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных факторов. Этим определяется различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ.

По анальгетической активности НПВП разделяют на 4 группы:

- 1) с относительно низкой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения;
- 2) с высокой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения;
- 3) с умеренной анальгетической активностью и средним периодом полувыведения;
- 4) с высокой анальгетической активностью и длительным периодом полувыведения.

Первая группа (салицилаты и мефенамовая кислота) используется при ноцицептивной боли малой интенсивности. Ко второй группе относятся диклофенак, индометацин,

лорноксикам и кетопрофен, которые отличаются высокой анальгетической активностью. Третья группа – производные фенилпропионовой кислоты – ибупрофен, напроксен, флурбипрофен, кетопрофен, декс-кетопрофен, характеризующийся умеренной анальгетической активностью. Четвертую группу составляют оксикамы (кроме лорноксикама, имеющего короткий период полувыведения): мелоксикам, пироксикам и теноксикам, их используют в качестве препаратов выбора для лечения острых непродолжительных болевых синдромов.

Выбор препарата для купирования боли определяется в первую очередь выраженностью его противоболевого действия. Следует, однако, принимать во внимание, что анальгезирующий эффект у многих НПВП или анальгетиков в принципе сопоставим или различия между их эффективностью не носят принципиального характера. В этой связи серьезными аргументами в пользу выбора конкретного препарата являются переносимость, характер возможных нежелательных побочных эффектов.

Различным НПВП присущи две основные группы побочных эффектов – язвобогенные и протромботические, что связано с особенностями их фармакологических эффектов в организме. Первые в большей степени характерны для неселективных ингибиторов ЦОГ-1 и ЦОГ-2, вторые – для селективных ингибиторов ЦОГ-2. Кроме того, следует иметь в виду, что многие представители НПВП могут оказывать нефро- и гепатотоксический эффекты, негативно влияя на систему кроветворения.

**Для лечения острого болевого синдрома** предпочтительней использовать препараты, отличающиеся высокой анальгетической активностью и коротким периодом полувыведения ( $T_{1/2}$ ). В период между введениями доз возможно как восстановление протекторных физиологических уровней ПГ, необходимых для защиты слизистой желудка, так и восстановление рав-

новесия простаглицлин-тромбоксан. Одним из препаратов группы НПВП, в котором быстрый обезболивающий эффект сочетается с низким относительным риском, является флурбипрофен.

Флурбипрофен, (RS)-2-(2-фторбифенил-4-ил) пропионовая кислота, был создан в Великобритании (в исследовательском отделе компании Boots pharmaceuticals) в 1965 г. и является достаточно хорошо изученным представителем группы производных пропионовой кислоты. Клиническое применение препарата разрешено с 1977 г. Опыт применения флурбипрофена в мире насчитывает более 30 лет. За этот период были изучены его анальгезирующий, противовоспалительный эффект, переносимость и безопасность при кратковременном и длительном применении.

Флурбипрофен обладает мощными противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим свойствами (Wu H. et al., 2009). Исследования показали, что анальгезия наступает быстро, уже через 30 мин, эффект сохраняется около 12 ч. Противовоспалительный эффект препарата выявляется уже через 24-48 ч, максимально он выражен на 2-3-й неделе лечения, в то время как у ибупрофена, этодолака он наступает на 7-е сутки, у напроксена – на 14-е сутки. Флурбипрофен – один из наиболее мощных ингибиторов синтеза простаглицлинов среди основных НПВП. В этом отношении он не уступает диклофенаку, пироксикаму, напроксену, кетопрофену (Каневская М.З. и соавт., 1995). В кратковременных клинических испытаниях (при длительности лечения больных ОА от 1 до 12 нед) в 30% случаев он был эффективнее и в 70% случаев был равен по эффективности другим НПВП (диклофенак, фенилбутазон). По данным С.А. Саундерс и соавт. (1995), ни в одном случае препарат сравнения не превосходил флурбипрофен.

Кроме противовоспалительного действия, флурбипрофен обладает выраженным анальгезирующим эффектом, который был многократно продемонстрирован на таких стан-

дартных моделях, как зубная боль, дисменорея, послеоперационная боль. В клинических исследованиях обезболивающий эффект флурбипрофена в дозе 100 мг наступал через 30 мин и был сопоставим с таковым при внутримышечном введении 10 мг морфина сульфата (De Lia J.E., et al., 1986). Первый опыт применения препарата в России подтвердил выраженное анальгезирующее действие препарата в дозе 300-400 мг/сут. В отдельных случаях флурбипрофен устранял боль «подобно действию наркоза» (Сигидин Я.А., 1995). На большом клиническом материале показано, что флурбипрофен в дозе 150–300 мг/сут по эффективности сопоставим с ацетилсалициловой кислотой 3600–4000 мг/сут, индометацином 75-150 мг/сут, диклофенаком 150 мг/сут. По наблюдению Я.А. Сигидина и соавт. (1988), наиболее выраженный клинический эффект флурбипрофена отмечали именно при ОА.

Флурбипрофен, наряду с ибупрофеном, диклофенаком, напроксеном, относится к группе НПВП с умеренной селективностью в отношении к ЦОГ-1. Он ингибирует ЦОГ-2, ответственную за синтез простагландинов, регулирующих развитие воспаления и восприятие боли, а также умеренно блокирует ЦОГ-1, постоянно активный фермент, ответственный за множество физиологических функций. Механизм действия флурбипрофена обусловлен повышением синтеза эндоканнабиноидов в центральной нервной системе, ингибированием ЦОГ-2 и снижением синтеза простагландинов E<sub>2</sub> в спинном мозге, а также в месте повреждения (Seidel K. et al., 2003; Bishay P. et al., 2010).

Флурбипрофен уменьшает проявления не только ноцицептивной, но и нейропатической боли. Если ингибирование ЦОГ-2 и простагландина E<sub>2</sub> является основным механизмом для ингибирующего действия флурбипрофена, анальгезирующий эффект препарата в значительной степени связан с его воздействием на афферентные нервы и снижением выраженности центростремительных болевых импульсов. Таким

образом, флурбипрофен уменьшает проявления как ноцицептивной, так и нейропатической боли, этот эффект является дозозависимым и сопоставим с эффектом габапентина. При этом флурбипрофен лишен побочных эффектов (привыкание, нарушение памяти и др.), характерных для каннабиноидов и антиконвульсантов (Ates M. et al., 2003; Seidel K. et al., 2003; Bishay P. et al., 2010). Нейропротекторное действие обусловлено свойством флурбипрофена блокировать глутамат-кальциевый каскад и ингибировать процесс апоптоза. Подавление возбуждения нейронов в ответ на ноцицептивные стимулы предотвращает переход боли в хроническую форму.

Одной из важнейших проблем, возникающих при лечении НПВП, являются НПВП-гастропатии, частота которых, по данным Института ревматологии РАМН (Российская Федерация, Москва), достигает 39% (Насонов Е.Н., 1996). Хотя флурбипрофен, являясь неселективным ингибитором ЦОГ, и, как и другие НПВП, может вызывать развитие гастропатии, на практике, однако, она отмечается достаточно редко. Серьезные неблагоприятные реакции со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) при лечении флурбипрофеном развивались в 2 раза реже, чем при лечении ацетилсалициловой кислотой, а частота отмены из-за неблагоприятных реакций была приблизительно в 2 раза ниже, чем при лечении индометацином и была сопоставимой с таковой ибупрофена и напроксена (Richy F., 2007). Флурбипрофен – один из самых безопасных НПВП относительно риска развития желудочно-кишечных кровотечений (García R.L.A. et al., 1994). Вероятно, это можно объяснить отсутствием выраженного местного повреждающего действия флурбипрофена на слизистую оболочку ЖКТ с разобщением окислительного фосфорилирования и нарушением энергетического обмена в клетках, которые являются начальным звеном НПВП-гастропатии.

Лекарственные поражения печени при применении НПВП являются

проявлением иммунных, аллергических, метаболических и смешанных реакций и наблюдаются с частотой 1 на 10 тыс. (Althall G.P. et al., 1998) как при применении селективных, так и неселективных препаратов. В целом флурбипрофен, в отличие от ряда других распространенных НПВП (ацетилсалициловая кислота, индометацин, фенилбутазон, пироксикам), реже вызывает серьезные побочные реакции как со стороны ЖКТ, так и нервной системы, почек, печени, костного мозга, а также аллергические реакции, и относится к наиболее безопасным препаратам среди НПВП. Частота отмены флурбипрофена из-за непереносимости (5,4%) была ниже, чем препаратов сравнения (7,1%).

В связи с этим на территории Республики Казахстан большой интерес вызывает препарат МАПРОФЕН – таблетки, покрытые пленочной оболочкой, содержащие 100 мг флурбипрофена (производитель АО «Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика», Республика Казахстан), производство которого осуществляется по всем требованиям стандарта надлежащей производственной практики – GMP. МАПРОФЕН показан к применению:

- для лечения ревматоидного артрита, остеоартроза, анкилозирующего спондилоартрита, заболеваний опорно-двигательного аппарата и травм, таких как периаартрит, бурсит, тендинит, тендосиновит, боли в пояснице, ушибы и растяжения;
- для облегчения легкой и умеренной боли при таких состояниях, как зубная боль, послеоперационная боль, дисменорея и мигрень.

Рекомендуемые дозы для взрослых составляют по 150-200 мг в 2-4 приема в сутки в зависимости от остроты симптомов. У пациентов с тяжелыми симптомами, после недавно перенесенного заболевания, во время обострений общая суточная доза может быть увеличена до 300 мг в несколько приемов. Нежелательные эффекты можно свести к минимуму, используя самую низкую эффективную дозу в течение как

# МАПРОФЕН®

ФЛУРБИПРОФЕН 100мг



**ПРИ  
ОСТРОЙ БОЛИ**



**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Головная боль, зубная боль, невралгия, симптоматическая терапия при ревматоидном артрите, остеоартрите, анкилозирующем спондилите, остром подагрическом артрите, артралгиях, артрозах, люмбаго, остром радикулите, облегчение симптомов боли и воспаления при состояниях после хирургического вмешательства и травмах мягких тканей (бурситы, тендиниты), в отоларингологии, стоматологии.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Рекомендуемые дозы для взрослых 100 мг 1-3 раза в сутки в зависимости от остроты симптомов. Продолжительность курса терапии определяет лечащий врач. Максимальная разовая доза 100 мг. Максимальная суточная доза 300 мг.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** диспепсия, изжога, тошнота, рвота, диарея, запоры, НПВС-гастропатии, абдоминальные боли, изменение массы тела, нарушение функции печени, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, кровотечения (желудочно-кишечное, геморроидальное, из десен), холестатическая желтуха (при длительном применении в больших дозах), головная боль, головокружение, шум в ушах, сонливость или бессонница, астения, депрессия, амнезия, тремор, возбуждение, гематурия, тубулоинтерстициальный нефрит, отечный синдром, нарушение функции почек, повышение АД, тахикардия, сердечная недостаточность, кожная сыпь, зуд, крапивница, бронхоспазм, фотосенсибилизация, отек Квинке, анафилактический шок, расстройство зрения, ринит, снижение слуха, усиление потоотделения.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к флурбипрофену, пациенты в анамнезе с реакциями гиперчувствительности (бронхиальная астма, ринит, крапивница) в ответ на прием флурбипрофена, аспирин или других НПВС, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Возможно снижение диуретического эффекта при использовании Мапрофен® с диуретическими препаратами типа фуросемида. Подобно другим НПВС Мапрофен® с осторожностью назначают пациентам, которые принимают антикоагулянты, в связи с возможным риском развития кровотечения. При совместном применении с кортикостероидами возрастает риск желудочно-кишечных кровотечений. При одновременном приеме Мапрофен® и аспирин отмечалось снижение концентрации флурбипрофена. Следовательно, комбинировать эти два препарата не следует.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Пациенты, длительно принимающие НПВС, должны быть внимательно обследованы, чтобы избежать побочных явлений со стороны пищеварительной системы. Подобно другим НПВС Мапрофен® с осторожностью назначают пациентам с заболеваниями печени, почек и ЖКТ. Из-за риска развития отеков и задержки жидкости Мапрофен® с осторожностью назначают пациентам с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и другими заболеваниями. Мапрофен® может продлить время кровотечения, поэтому с осторожностью назначают пациентам с риском патологического кровотечения. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами.* Необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту.

PK-ЛС-5№018933 от 18.07.2019 Без ограничения срока действия.



АО "Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика", Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е тел.: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60, e-mail: nobel@nobel.kz, www.nobel.kz

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

можно более короткого периода лечения, необходимого для контроля симптомов.

Флурбипрофен легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, при этом пиковые концентрации в плазме возникают примерно через 90 мин после приема внутрь. Он примерно на 99% связан с белками и имеет период полувыведения от трех до четырех часов. Скорость экскреции с мочой флурбипрофена и двух его основных метаболитов, как в свободном, так и в конъюгированном состоянии, аналогична и для перорального, и для ректального пути введения. Метаболические паттерны количественно схожи для обоих способов введения.

Технологической особенностью Мапрофена (Флурбипрофен, таблетки 100 мг) является наличие синей оболочки «Opadry II Blue» – водорастворимой, не зависящей от pH системы нанесения сухих порошковых пленочных покрытий, которая содержит полимер, пластификатор и пигмент, обеспечивающий быстрое разрушение для активного высвобождения. Вследствие

этого гарантируется максимально быстрое всасывание препарата, что способствует высокоскоростному анальгетическому эффекту при зубной и головной боли. Для удобства применения препарата в ситуациях, требующих неотложного и срочного реагирования, в контурную ячейковую упаковку помещают по 2 таблетки – достаточное количество для купирования слабо и умеренно выраженных болевых ощущений, но при этом удобно для ношения с собой (например, в кармане одежды или сумки) и практично с позиции социальной доступности/экономичности. Препарат находится в безрецептурном доступе.

Таким образом, при решении вопроса выбора обезболивающего препарата из группы НПВП и его суточной дозы следует учитывать их противовоспалительную активность и переносимость, возможность сочетания с другими видами терапии, наличие сопутствующих заболеваний, особенности метаболизма в организме, фармакокинетику, ЦОГ-селективность. Особенно это важно при подборе препаратов

для лиц пожилого возраста, у которых отмечается полиморбидность, т. е. сочетание нескольких хронических заболеваний разной степени выраженности.

Одно из главных преимуществ Мапрофена (Флурбипрофен, таблетки 100 мг) – быстрота наступления эффекта, которая достигается за счет одновременного воздействия на разные звенья патологического процесса – подавление ЦОГ-1, 2 и тем самым уменьшение образования медиаторов воспаления и боли (ноцицептивная боль), а также увеличение синтеза внутренних эндоморфинов (нейропатическая боль), которые способствуют уменьшению ощущения боли. Сочетание высокой эффективности и безопасности, блокирования боли и воспаления благодаря сочетанию центрального и периферического механизмов действия, хорошей переносимости и обширного спектра показаний для применения позволило ему стать эффективным анальгетиком для купирования острой боли и длительного контроля хронической боли.

#### Список литературы:

1. Dionne R.A., Snyder J., Hargreaves K.M. Analgesic efficacy of flurbiprofen in comparison with acetaminophen, acetaminophen plus codeine, and placebo after impacted third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 919-24.
2. Hussain M., Shad I., Malik I. et al. Hydroxypropylcellulose-flurbiprofen conjugates: design, characterization, anti-inflammatory activity and enhanced bioavailability. *Saudi Pharm J* 2020; 28 (7): 86975.
3. Kaiser D.G., Brooks C.D., Lomen P.L. Pharmacokinetics of flurbiprofen. *Am. J. Med.*, 1986 80 (3A): 10–15.
4. Murray M.D., Greene P.K., Brater D.C. Effects of flurbiprofen on renal function in patients with moderate renal insufficiency. *Br J Clin Pharmacol* 1992; 33: 385-393.
5. Seidel K., Hamza M., Ates M. et al. Flurbiprofen inhibits capsaicin induced calcitonin gene related peptide release from rat spinal cord via an endocannabinoid dependent mechanism. *Neurosci Lett.*; 2003 338 (2): 99–102.
6. Гусев Е.И., Никифоров А.С., Камчатнов П.Р. Неврологические симптомы, синдромы и болезни. 2-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
7. Журавлева М.В., Обжерина А.Ю. Актуальные вопросы повышения безопасности применения нестероидных противовоспалительных препаратов: значение фармакогенетических исследований. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*, 2011, (2), 31-34.
8. Камчатнов П.Р., Чугунов А.В., Чипова Д.Т., Казаков А.Ю. Нестероидные противовоспалительные препараты и риск сердечной недостаточности. *РМЖ*, 2023, (2), 88-95.
9. Каратеев Д.Е. Применение флурбипрофена при остеоартрозе. *Клин. фармакол. и тер.*; 1998, 7 (2): 87–92.
10. Костина И.Н. Клиническая оценка эффективности применения НПВП при лечении острой боли. *Проблемы стоматологии*, 2012, (1), 38.
11. Костина И.Н. Симптоматическая терапия болевых синдромов в стоматологии. *Проблемы стоматологии*, 2010, (3), 28-31.
12. Кузнецова И.В. Боль – естественный компонент воспаления. *Фармакология & Фармакотерапия*, 2021, (2), 62-64.
13. Леонова М.В., Алимова Э.Э. Фармакогенетика нестероидных противовоспалительных препаратов: существующие проблемы для клинической практики. *Медицинский совет*, 2018, (21), 204-209.
14. Саундерс С., Хиггинс К., Донован С. Флугалин (Флурбипрофен, Boots Pharmaceuticals): сравнительные критерии эффективности при классических ревматических болезнях. *Клин. ревматол.*; 1995. 2: 50–56.
15. Сергеев М.М., Коваленко С.Л. Эффективность и безопасность нестероидных противовоспалительных препаратов в практике детского врача-оториноларинголога. *Российская оториноларингология*, 2008, (5), 214-218.
16. Силантьева Т.С., Иванова Г.П., Костюченко Т.М. и др. Флурбипрофен при лечении остеоартроза. *Человек и Лекарство – Казахстан*. 2020, 1 (128). 52-61.
17. Чугунов А.В., Камчатнов П.Р., Ханмурзаева С.Б., Шемшединова А.М. Возможность применения флурбипрофена у пациентов с дорсалгией. *Consilium Medicum*, 2020, 22 (9), 71-75.

# Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции



К.А. Газенкамф, Е.А. Доморацкая, Д.В. Дмитренко  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет  
имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской  
Федерации; Россия, г. Красноярск

**Цель исследования:** изучить ассоциацию носительства rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TPH1, rs7997012 гена HTR2A с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

**Дизайн:** сравнительное исследование.

**Материалы и методы.** В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет. Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. Произведены психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии, а также исследование ассоциации носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) rs7997012 гена HTR2A, rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TPH1 с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

**Результаты.** По данным многофакторного анализа, выявлена ассоциация носительства аллеля G гена COMT (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001;  $\chi^2 = 6,986$ ;  $p = 0,009$ ) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95 % ДИ: 1,032–4,724;

$\chi^2 = 16,716$ ;  $p < 0,001$ ) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека. Носительство генотипа CC rs1799913 гена TPH1 повышает риск учебной тревожности в 3 раза (ОШ = 3,011; 95 % ДИ: 1,138–7,967;  $\chi^2 = 7,622$ ;  $p = 0,023$ ).

**Заключение.** Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена COMT ассоциировано с субклинической депрессией, а носительства генотипа CC rs1799913 гена TPH1 повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

**Ключевые слова:** ген COMT, ген TPH1, тревога, депрессия, невротические расстройства

Для цитирования: Газенкамф К.А., Доморацкая Е.А., Дмитренко Д.В. Генетические предикторы развития вегетативной дисфункции. Доктор.Ру. 2023;22(6):54–59. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

## Genetic Predictors of the Development of Autonomic Dysfunction

K.A. Gazenkampf, E.A. Domoratskaya, D.V. Dmitrenko, Prof. V.F. Voino-Yasenevsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Par-tizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation 660022

**Aim:** To study the association of the HTR2C gene rs6318, rs6313 of the HTR2A gene, rs4680 of the COMT gene, rs3785143 of the SLC6A2 gene, rs1799913 of the TPH1 gene, rs7997012 of the HTR2A gene with the development of neurotic disorders in young people living in the Krasnoyarsk Territory.

**Design:** A comparative study.

**Materials and methods.** The study included 133 clinically healthy volunteers. The age of the participants ranged from 16 to 24 years. Molecular genetic studies were carried out on the basis of the Laboratory of Medical Genetics of the V.F. Voino-Yasenevsky Moscow State Medical University of the Ministry of Health of Russia. Psychological testing was performed using the questionnaire of depressive symptoms of Beck, the scale of socio-situational anxiety of O. Kondash in the modification of A.M. Parishioner, Hospital scale of anxiety and depression, as well as carrier study of the association of single nucleotide variants (ONV) rs7997012 of the HTR2A gene, rs6318 of the HTR2C gene, rs6313 of the HTR2A gene, rs4680 of the COMT gene, rs3785143 of the SLC6A2 gene, rs1799913 of the TPH1 gene with neurotic disorders (anxiety and subclinical depression).

**Results.** According to multivariate analysis, the association of the COMT G gene allele carrier (odds ratio (OR) = 2.784; 95 % confidence interval (CI): 1.291–6.001;  $\chi^2 = 6.986$ ;  $p = 0.009$ ) and the AH genotype (OR = 2.208; 95 % CI: 1.032–4.724;  $\chi^2 = 16.716$ ;  $p < 0.001$ ) with subclinical depression according to the total index of the Beck scale. Carrying the SS genotype of the rs1799913 TRN1 gene increases the risk of learning anxiety by 3 times (OR = 3.011; 95 % CI: 1.138–7.967;  $\chi^2 = 7.622$ ;  $p = 0.023$ ).

**Conclusion.** The carriage of the G allele and the rs4680 genotype and AG of the COMT gene is associated with subclinical depression, and the carriage of the SS genotype of the rs1799913 TRN1 gene increases the risk of learning anxiety by 3 times. Thus, the ONV of these genes can be considered as predictors of neurotic disorders, significant already at the subclinical level.

**Keywords:** COMT gene, TRN1 gene, anxiety, depression, neurotic disorders

For citation: Gazenkampf K.A., Domoratskaya E.A., Dmitrenko D.V. Genetic predictors of the development of autonomic dysfunction. Doctor. Ru. 2023;22(6):54–59. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-54-59

**Введение**

Дисфункция вегетативной нервной системы (ВНС) является распространенным заболеванием [1]. Симптомы вегетативных нарушений обширны, разнообразны и часто неспецифичны. Только у 10–25 % пациентов вегетативная дисфункция диагностируется при первом посещении, у остальных она может быть выявлена лишь годы спустя [2].

В структуре ВНС выделяют два анатомически и функционально различных структурных отдела: сегментарный, представленный периферическими вегетативными нервами и сплетениями, боковыми рогами спинного мозга и вегетативными ядрами ствола мозга, и надсегментарный, представленный верхними отделами ствола мозга, гипоталамусом, лимбической системой и ассоциативной корой больших полушарий головного мозга. При этом если функции сегментарного отдела в большей степени ограничиваются поддержанием гомеостаза покоя, то надсегментарный отдел отвечает преимущественно за адаптационно-компенсаторные реакции организма [3].

Клинически вегетативные нарушения можно разделить на три синдрома [4].

1. Синдром периферической вегетативной недостаточности, возникающий при поражении боковых рогов спинного мозга, вегетативных ганглиев, периферических нервных волокон. Клинически он проявляется патологией со стороны внутренних органов, чаще всего ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.
2. Ангиотрофоалгический синдром, возникающий из-за повреждения вегетативных волокон крупных периферических нервов и проявляющийся в основе своей в виде локальных вегетативных расстройств в конечностях (трофических расстройств, изменения окраски и тургора кожи, отеков).
3. Психовегетативный синдром являет собой полисистемные

вегетативные расстройства, возникающие в результате нарушения функций надсегментарного отдела ВНС под воздействием психических стрессоров [4].

Тревога и расстройства, связанные со стрессом, относятся к числу наиболее распространенных невротических нарушений. Хотя исследования семей и близнецов показывают, что и генетические факторы, и факторы окружающей среды играют важную роль в их этиологии, генетические основы тревожных и связанных со стрессом расстройств изучены недостаточно [5].

Повышенная тревожность способствует изменению тонууса симпатической нервной системы, повышает прессорные реакции, выброс катехоламинов, что вызывает дисбаланс в ВНС. Дисбаланс в состоянии отделов ВНС наблюдается при различных заболеваниях, его сопровождают и другие изменения функционального и морфологического характера, что приводит к ухудшению самочувствия больных, а в итоге – к снижению качества жизни и развитию нарушений в психоэмоциональной сфере [6].

В настоящее время несомненный интерес представляют поиск и изучение генетических предикторов развития невротических нарушений, в частности тревожно-депрессивных расстройств.

Предполагается, что ключевую роль в появлении депрессии играет дисфункция моноаминов (серотонина, дофамина и норэпинефрина) – нейромедиаторов нейротрансмиттерных систем мозга человека [7].

Серотонинергическая система имеет большое значение в регуляции социального поведения. Носительство однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов, ответственных за обмен серотонина, в том числе генов HTR2C и HTR2A, может обуславливать развитие депрессии и повышенной тревожности [8].

Одним из кандидатов в предикторы развития депрессивных расстройств является ген, кодирующий 2C рецептор серотонина, также имеющий ассоциации с ре-

акцией кортизола и поведенческими изменениями [9].

В ряде исследований показано, что носители аллеля С гена HTR2C имеют более сфокусированный аффект в ответ на стресс, неадаптивные реакции на стресс [10] и более высокий риск развития рецидивирующей депрессии и биполярного расстройства [11].

Однако исследования взаимосвязи носительства ОНВ генов, кодирующих нейротрансмиттеры и/или их рецепторы, с развитием невротических проявлений вегетативных нарушений у жителей Восточной Сибири ранее не проводились.

Цель исследования: изучить ассоциацию носительства rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TPH1, rs7997012 гена HTR2A с развитием невротических расстройств у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае.

**Материалы и методы**

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России (протокол № 64/2015).

В исследование включены 133 клинически здоровых добровольца-европеоида, проживающих на территории Красноярского края. Возраст участников варьировал от 16 до 24 лет.

Молекулярно-генетические исследования проведены на базе лаборатории медицинской генетики (д.м.н., доцент Д.В. Дмитренко) ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России.

Произведено психологическое тестирование с использованием опросника депрессивной симптоматики Бека, шкалы социально-ситуативной тревоги О. Кондаша в модификации А.М. Прихожана, Госпитальной шкалы тревоги и депрессии.

Изучены ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена HTR2A, rs6318 гена HTR2C, rs6313

гена HTR2A, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2, rs1799913 гена TPH1 с невротическими нарушениями (тревожностью и субклинической депрессией).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью пакета прикладных программ Statistica v. 7.0 (StatSoft, США). Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

Частота носительства ОНВ генов HTR2A, HTR2A, HTR2C, TPH1, SLC6A2, COMT у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, приведена в таблице 1.

Частота носительства исследуемых ОНВ генов HTR2A, TPH1, SLC6A2, COMT у лиц юношеского возраста, проживающих в Красноярском крае, соответствует закону равновесия Харди – Вайнберга.

Частота носительства изучаемых ОНВ генов в мире представлена в таблице 2.

У жителей Красноярского края выявлена более высокая частота носительства гомозиготного генотипа AA rs7997012 и генотипа GG rs6313 гена HTR2A в сравнении с таковой в общемировой популяции в целом (21,39 против 9,7 %; 46,72 против 20,4 % соответственно). Распределение носительства полиморфных вариантов генов rs6318 гена HTR2C, rs4680 гена COMT, rs3785143 гена SLC6A2 у жителей Красноярского края сопоставимо с показателями мировых исследований [13].

По данным многофакторного анализа, найдена ассоциация носительства аллеля G гена COMT (отношение шансов (ОШ) = 2,784; 95 % доверительный интервал (ДИ): 1,291–6,001;  $\chi^2 = 6,986$ ;  $p = 0,009$ ) и генотипа AG (ОШ = 2,208; 95 % ДИ: 1,032–4,724;  $\chi^2 = 16,716$ ;  $p < 0,001$ ) с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека (табл. 3).

Носительство генотипа CC rs1799913 гена TPH1 повышает риск учебной тревожности в 3

Таблица 1. Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов HTR2A, HTR2A, HTR2C, TPH1, SLC6A2, COMT у лиц юношеского возраста – жителей Красноярского края

ОНВ	Генотип	Количество, n (%)	Равновесие Харди – Вайнберга, $\chi^2$ , p
rs4680 гена COMT	AA	41 (29,93)	0,0282 p = 0,866
	AG	67 (48,91)	
	GG	29 (21,16)	
rs3785143 гена SLC6A2	CC	101 (73,72)	0,0247 p = 0,875
	CT	33 (24,09)	
	TT	3 (2,19)	
rs1799913 гена TPH1	AA	25 (18,38)	3,695 p = 0,054
	AC	79 (58,09)	
	CC	32 (23,53)	
rs7997012 гена HTR2A	AA	89 (21,39)	0,3837 p = 0,535
	AG	200 (48,08)	
	GG	127 (30,53)	
rs6313 гена HTR2A	AA	14 (10,22)	0,0055 p = 0,940
	AG	59 (43,07)	
	GG	64 (46,72)	
rs6318 гена HTR2C	CC	14 (3,37)	10,7499 p = 0,001
	GC	77 (18,51)	
	GG	325 (78,13)	

Таблица 2. Частота носительства однонуклеотидных вариантов (ОНВ) генов HTR2A, HTR2A, HTR2C, TPH1, SLC6A2, COMT в мире [12]

ОНВ	Генотип	Количество, %	Равновесие Харди – Вайнберга, $\chi^2$ , p
rs4680 гена COMT	AA	24,8	0,611 p = 0,434
	AG	46,0	
	GG	29,2	
rs3785143 гена SLC6A2	CC	82,3	0,942 p = 0,331
	CT	17,7	
	TT	0	
rs7997012 гена HTR2A	AA	9,7	1,607 p = 0,204
	AG	51,6	
	GG	38,7	
rs6313 гена HTR2A	AA	27,4	0,241 p = 0,623
	AG	52,2	
	GG	20,4	
rs6318 гена HTR2C	CC	9,2	23,896 p = 0,000001
	GC	13,8	
	GG	76,9	

Таблица 3. Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена COMT с уровнем депрессивной симптоматики

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 40)	Основная группа (n = 93)	$\chi^2$	P	Отношение шансов	95 % доверительный интервал
A 15/57	0,36	0,61	6,986	0,009	0,359	0,166–0,774
G 26/36	0,64	0,39			2,784	1,291–6,001
AA 2/37	0,05	0,40	16,716	< 0,001	0,079	0,018–0,350
AG 25/40	0,62	0,43			2,208	1,032–4,724
GG 13/16	0,33	0,17			2,317	0,987–5,438
PXB	4,963 (p = 0,025)	0,814 (p = 0,366)			–	

Примечание. Здесь и в таблице 4 больные разделены на группы с наличием или отсутствием депрессивной симптоматики.

Таблица 4. Ассоциация носительства генотипов и аллелей гена TRH1 с уровнем учебной тревожности

Аллель, генотип	Контрольная группа (n = 85)	Основная группа (n = 47)	$\chi^2$	P	Отношение шансов	95 % доверительный интервал
A 35/27	0,41	0,57	3,217	0,073	0,518	0,251–1,067
C 50/20	0,59	0,43			1,928	0,937–3,969
AA 11/13	0,13	0,28	7,622	0,023	0,388	0,158–0,956
AC 48/28	0,56	0,60			0,880	0,427–1,814
CC 26/6	0,31	0,13			3,011	1,138–7,967
PXB	2,334 (p = 0,126)	2,244 (p = 0,134)			–	

раза (ОШ = 3,011; 95 % ДИ: 1,138–7,967;  $\chi^2 = 7,622$ ; p = 0,023) (табл. 4).

Статистически значимые ассоциации носительства ОНВ rs7997012 гена HTR2A, rs6318 гена HTR2C, rs6313 гена HTR2A, rs3785143 гена SLC6A2 с тревожностью и субклинически значимой депрессией, по данным многофакторного анализа, отсутствуют (p > 0,05).

### Обсуждение

Нами обнаружена ассоциация носительства аллеля G и генотипа AG гена COMT с субклинической депрессией по суммарному показателю шкалы Бека, что подтверждает значимость носительства полиморфных вариантов данного гена в формировании депрессии, и это согласуется с результатами других авторов. [14–22].

В открытой популяции населения 25–44 лет при случайной выборке из 224 мужчин и 217 женщин среди носителей генотипа G/G гена COMT высокий уровень депрессии встречался чаще, чем у носителей генотипа A/A. У последних высокий уровень депрессии наблюдался реже, чем у носителей генотипа G/A и носителей всех генотипов в целом. У

носителей аллеля G более часто был высокий уровень депрессии, чем у носителей аллеля A [14].

Большое внимание уделяется связи rs6480 гена COMT и стресса как наиболее значимой. В исследовании T.O. Watanabe и соавт. (2017) показано, что носители генотипа AA более подвержены и чувствительны к стрессовым факторам в детском и юношеском возрасте, что впоследствии приводит к стрессовым реакциям в более зрелом возрасте [16].

L. Ahmadi (2018) представил данные об ассоциации rs4680 гена COMT с шизофренией и биполярным расстройством I типа [23]. Однако большинство исследователей отмечают связь данного ОНВ с тревожно-депрессивными расстройствами. Так, носительство аллеля A значительно увеличивает риск депрессии [14, 17].

Однако поскольку в нашей выборке, в отличие от других исследований, находились люди с субклиническими проявлениями тревоги, значимая ассоциация гена COMT с тревожными расстройствами не обнаружена.

Гетерозиготное носительство rs4680 гена COMT может выступать в роли фактора риска склонности к

агрессивному поведению, что показано в исследовании носительства различных генов у 205 добровольцев в возрасте 12–19 лет. Это может иметь особенное значение у лиц юношеского возраста, т.к. агрессивное поведение в юношеском возрасте может усугубиться в будущем, приводя к проявлению более серьезного насилия [18, 19].

Социальная изоляция значительно повышает риск агрессивного поведения [20]. Носители аллеля A гена COMT более остро реагируют на социальную изоляцию и проявляют более сильную агрессию [21]. Напротив, социальная интеграция снижает риск агрессивных проявлений [22].

При исследовании генетических предикторов развития депрессий обращает на себя внимание rs1799913 гена TRH1. Показана роль триптофангидроксилазы в созревании серотониновых нейронов в головном мозге [24].

В качестве важнейшего регулятора нервной системы выступает дофамин, от которого зависят поведение, вознаграждение [25], принятие решений [26], мотивация, эмоции [18], а также регуляция психомоторных функций [23].

Носительство генотипов СС и СА гена TRN1 связано с более высоким риском депрессивных эпизодов и различными видами зависимостей [27]. В исследуемой нами когорте показано статистически значимое усиление учебной тревожности у носителей генотипа СС.

Ген HTR2C является чрезвычайно важной мишенью для лекарств, используемых при лечении ряда психических расстройств, включая депрессию [10]. Кроме того, носительство rs6318 гена HTR2C связано с нарушением ответа на стресс и развитием депрессии, тяжестью депрессии и ответом на лечение фармакологическими антидепрессантами, стресс-индуцированным высвобождением дофамина. Существует ассоциация полиморфизма гена, кодирующего рецептор серотонина 2C, с депрессией и показателями качества жизни у пациентов перед операцией коронарного шунтирования [28].

В исследовании В.Н. Brummett и соавт. (2012) показано, что носители аллелей С и G гена HTR2C имеют равные стартовые уровни кортизола. У носителей аллеля G гена HTR2C ниже уровень кортизола в крови, выделяющегося в ответ на стресс, грусть или гнев, и они испытывают менее сильный гнев и более слабые симптомы депрессии. Предположена также связь между увеличением экспрессии гена HTR2C и более высокой реактивностью амигдалы [29]. Таким образом, носительство аллеля С может способствовать риску возникновения депрессии как самостоятельно, так и при сочетании с жизненным стрессом, и представлять клиническую

значимость для ранней диагностики депрессии [10].

Показан и более высокий уровень тревожности у носителей аллеля С rs6318 гена HTR2C как в группе пациентов с шизофренией, так и у психически здоровых лиц [30].

Серотониновые рецепторы 2A типа (5-HT<sub>2A</sub>R) являются важным звеном в патогенезе различных невротических расстройств. Однако вклад носительства разных ОНВ гена HTR2A в развитие депрессии носит противоречивый характер [13, 31].

Носительство ОНВ rs7997012, расположенного в интроне гена HTR2A, значимо ассоциировано с эффективностью лечения циталопрамом и риском суицида при наличии эпизодов сексуального или физического насилия в детстве [32].

Однако при сравнении здоровых людей и пациентов с депрессией, в том числе с тяжелым депрессивным расстройством, в корейской, японской и финской популяциях какие-либо значимые связи развития депрессий с носительством ОНВ гена HTR2A не выявлены [33].

Носительство ОНВ rs6313, rs6314, rs7997012 гена HTR2A среди 197 здоровых испытуемых европейского происхождения статистически значимо не влияло на плотность 5-HT<sub>2A</sub> рецепторов в коре головного мозга, по данным позитронно-эмиссионной томографии [34].

### Заключение

Носительство аллеля G и генотипа AG rs4680 гена COMT ассоциировано с субклинической депрессией, а носительство генотипа

СС rs1799913 гена TRN1 повышает риск учебной тревожности в 3 раза. Таким образом, ОНВ данных генов можно рассматривать как предикторы невротических расстройств, значимые уже на субклиническом уровне.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Газенкамф К.А. – обзор литературы, сбор и обработка данных, интерпретация полученных результатов, написание статьи; Доморацкая Е.А. – проведение и интерпретация полимеразной цепной реакции; Дмитренко Д.В. – научное руководство работой, помощь в интерпретации данных, корректировка и утверждение статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

### Финансирование

Исследование проведено в рамках комплексной темы «Менеджмент орфанных заболеваний» № АААА-А19-119031990004-3.

### Этическое утверждение

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации, протокол № 64/2015. Пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Список литературы находится в редакции

### Об авторах

Газенкамф Кирилл Александрович/Gazenkampf, К.А. – ассистент кафедры медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 5845-7212. E-mail: hassenkampf@mail.ru

Доморацкая Екатерина Алексеевна/Domoratskaya, Е.А. – младший научный сотрудник лаборатории медицинской генетики ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партиза-

на Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 7953-2336. <https://orcid.org/0000-0001-9946-2878>. E-mail: e.domorats@yandex.ru

Дмитренко Диана Викторовна/Dmitrenko, D.V. – д.м.н., доцент, заведующая кафедрой медицинской генетики и клинической нейрофизиологии Института последипломного образования, руководитель Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1. eLIBRARY.RU SPIN: 9180-6623. <https://orcid.org/0000-0003-4639-6365>. E-mail: mart2802@yandex.ru

## Новое в клинической нейробиологии – глимфатическая система мозга. Роль ее патологии в патогенезе когнитивных нарушений

**17-18 февраля в Алматы (Казахстан) состоялся Центрально-Азиатский неврологический форум «Актуальные вопросы клинической неврологии», на котором были обсуждены разные направления диагностики и лечения неврологических заболеваний. В фокусе внимания специалистов оказались достижения отечественной и зарубежной науки в лечении сосудистых заболеваний мозга.**

Актуальным аспектам повышения эффективности профилактических и лечебных мероприятий у пациентов разного возраста с естественной закономерностью и особенностями неврологической патологии, нейроиммунными явлениями и другими был посвящен доклад Федина Анатолия Ивановича, д.м.н., профессора, директора университетской клиники неврологии, почетного профессора РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, заслуженного врача РФ, действительного члена Американской академии неврологии (Москва, Россия).

Свой доклад Анатолий Иванович начал с актуальности изучения механизмов элиминации амилويدного белка из паренхимы мозга и связанной с этим концепции

Использованные сокращения:  
Aβ – бета-амилоидный пептид  
ГЛС – глиально-лимфатическая система

ГМ – головной мозг

ГЭБ – гематоэнцефалический барьер

ИСЖ – интерстициальная жидкость  
МРТ – магнитная резонансная томография

ПВ – пульсовая волна

ПВР – пространства Вирхова-Робена

СД – сахарный диабет

ХС – холестерин

ЦНС – центральная нервная система

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

глимфатической (глиально-лимфатической; ГЛС) системы транспорта ликвора и переносимых в нем веществ в головном мозге (ГМ). Понимание этого стало возможным благодаря открытию роли парартериальных и паравенозных пространств в процессе транспорта цереброспинальной жидкости (ЦСЖ), реализующегося под влиянием многих факторов.

Существует обоснование связи между возрастными цереброваскулярными изменениями и нарушением регуляции церебральной перфузии, функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и нейроваскулярных единиц. Капилляры головного мозга имеют ряд структурных и функциональных характеристик, которые отличают их от сосудов других органов и тканей. Речь идет о тесной связи мозговых капилляров с функционированием нейронов и глиальных клеток (астроциты и перициты), что позволяет рассматривать их как единый структурно-функциональный комплекс – нейроваскулярную единицу.

Недавние исследования показали, что классическая модель циркуляции ЦСЖ утратила свою актуальность. Значительная метаболическая активность центральной нервной системы (ЦНС) требует эффективной дренажной системы для выведения токсинов и продуктов жизнедеятельности

клеток. До недавнего времени считалось, что ЦНС лишена лимфатических сосудов – сосудистой сети, обеспечивающей дренаж интерстициальной жидкости (ИСЖ) и иммунный контроль. Таким образом, возникает вопрос, как ЦНС эффективно очищается от продуктов жизнедеятельности клеток, и, кроме того, поддерживает гомеостаз жидкости и тканей при отсутствии функциональной лимфатической или дренажной сети. Недавние открытия позволили усомниться в данном мнении: результаты исследований интракраниального клиренса показали наличие лимфодренажной системы головного мозга, которая состоит из менингеальных лимфатических сосудов и глимфатического пути дренирования ИСЖ и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ, ликвор).

Внеклеточными жидкостями головного мозга являются кровь, ЦСЖ и ИСЖ. Интерстициальная жидкость образуется из жидкости и метаболитов, которые секретируются из ткани и капилляров, а также частично из ЦСЖ. Ликвор представляет собой прозрачную жидкость, плотность и вязкость которой близки к воде. Считается, что ЦСЖ секретируется во всех желудочках мозга, затем циркулирует вокруг головного и спинного мозга, и основная масса ЦСЖ всасывается в кровотоки через арахноидальные грануляции и множественные периневральные пути (вдоль обонятельных, зрительных нервов, через решетчатую пластинку к слизистой оболочке носа). Кроме того, показано, что ликвор вырабатывается и поглощается всеми поверхностями ЦНС, которые вступают с ним в контакт.

## Концепция глимфатической системы мозга

Последнее десятилетие нейробиология увенчалась существенным пересмотром классических представлений о циркуляции ликвора и появлением концепций, давших старт новому этапу изучения патогенеза нейродегенерации.

Глимфатическая система представляет собой глия-зависимую систему периваскулярных каналов, посредством которых происходит обмен между ЦСЖ и ИСЖ. Менингеальные лимфатические сосуды функционально связаны с глимфатическим оттоком и осуществляют транспорт жидкости из ЦНС, включая макромолекулы и иммунные клетки, по направлению к периферической лимфатической системе.

Морфофункциональными составляющими ГЛС являются: пространства Вирхова-Робина (ПВР); периваскулярные пространства между базальной мембраной, перидитами, ножками астроцитов; система аквапориновых рецепторов астроцитов; структуры, продуцирующие и резорбирующие цереброспинальную жидкость (ЦСЖ); интерстициальное пространство ГМ; пространство ликвороциркуляции. Каждый из этих элементов играет определенную самостоятельную роль как в норме, так и при различных заболеваниях и нарушениях жизнедеятельности ГМ.

Пространства, окружающие небольшие проникающие артерии, – ПВР (синонимы Робена-Вирхова пространства, Гиса-Робена периваскулярные пространства, *spatia perivascularia*, интраадвентициальные пространства, кривлюры), отделяют сосуды от паренхимы мозга. Они описаны еще в конце XIX века. ПВР – это полости, которые содержат ликвороподобную жидкость и ограничены стенкой сосуда на внутренней границе и астроцитарными концевыми ножками и мягкой мозговой оболочкой на внешней стороне. Они являются функциональными расширениями субарахноидальных пространств.

По мере того как сосуды погружаются в паренхиму, их пиальное покрытие постепенно исчезает, уступая место астроглиальной оболочке, которая становится наружной стенкой ПВР и покрывает большую часть микроциркуляторного русла мозга. Конечные ножки астроцитов покрывают 95-99% площади поперечного сечения капилляра, однако последние оценки, использующие криофиксацию, приближают это число к 63%. Это уменьшенное астроцитарное покрытие капиллярного русла обеспечило бы еще больший доступ к молекулам, входящим из ПВР в паренхиму. Когда проникающие артерии разветвляются на артериолы и капилляры, ПВР исчезают, но ЦСЖ продолжает поступать в периваскулярные пространства вокруг артериол. В капиллярах внеклеточный матрикс базальной пластинки состоит в основном из ламинина, фибронектина, коллагена типа IV, гепарансульфата протеогликана. Помимо периваскулярного артериолярного пространства, базальная пластинка обеспечивает следующее жидкое пространство с низким сопротивлением, из которого ЦСЖ перемещается в паренхиму.

Астроциты играют важную роль в удалении метаболитов. Они экспрессируют водные каналы – аквапорины. Однако до недавнего времени не было идентифицировано ни одной физиологической функции, объясняющей их присутствие в астроцитах центральной нервной системы (ЦНС) млекопитающих. Аквапорины – семейство белков, которые состоят из шести мембранных доменов и имеют молекулярную массу 30 кДа. Они избирательно пропускают молекулы воды, позволяя ей поступать в клетку и покидать ее, в то же время препятствуют потоку ионов и других растворимых веществ. По сравнению с простой диффузией присутствие аквапоринов в биологических мембранах способствует увеличению проницаемости воды в 3-10 раз. За открытие аквапоринов Питер Эгр совместно с Родериком

Маккинном получили в 2003 г. Нобелевскую премию по химии. В ЦНС присутствуют два типа аквапоринов: аквапорин-1 (AQP1), который экспрессируется специализированными эпителиальными клетками сосудистого сплетения, и аквапорин-4 (AQP4), который экспрессируется астроцитами преимущественно на плазматической мембране астроцитов, концентрируясь в тех ее частях, которые обращены к базальной мембране эндотелиальных клеток («end feet»). До 50% поверхности «end-feet» занимают ортогональные матрицы AQP4. В 2012 г. показано, что AQP4 необходим для параваскулярного обмена между ЦСЖ и ИСЖ. Выделение растворимых белков, метаболитов и избытка внеклеточной жидкости осуществляется через конвективный объемный поток ЦСЖ, которому также способствуют каналы астроцитарного AQP4. AQP4 участвует в устранении избытка воды в мозге при вазогенном и интерстициальном отеке. Анализ генетически модифицированных мышей, у которых отсутствовал ген AQP4, показал, что в отсутствие AQP4 объемно-зависимый клиренс интерстициальных растворенных веществ уменьшается на 70%.

Мозг находится в состоянии постоянной высокой метаболической активности и нуждается в эффективной системе удаления его метаболитов, в том числе и крупного размера. Расстояния между ИСЖ и ЦСЖ в желудочках и субарахноидальном пространстве слишком велики для эффективного удаления интерстициальных макромолекул и отходов одной лишь простой диффузией. Эксперименты, проведенные в Университете Мэриленда в 80-х годах прошлого века, показали существование обмена растворенного вещества между ИСЖ паренхимы мозга и ЦСЖ через параваскулярные пространства.

В 2012 г. J. Piff и соавт. использовали метод двухфотонной микроскопии малых флюоресцентных индикаторов *in vivo* на мышцах для

мониторинга тока субарахноидальной ЦСЖ через паренхиму ГМ. Флюоресцентные маркеры, введенные в большую цистерну ГМ, сначала появлялись в артериях мягкой мозговой оболочки (пиальные артерии), через 20 мин – в паренхиме мозга и далее выводились через параваскулярные пространства вен ГМ. Пространство с наблюдаемым маркером находилось вдоль стенок артерий, но его точное анатомическое расположение осталось неизвестным. Авторы предположили, что такой путь оттока возможен по пространствам между окружающими стенку артерии мягкой мозговой оболочкой и глиальной пограничной мембраной, которые и названы параваскулярными.

Согласно результатам исследования, проведенного в Университете Рочестера, субарахноидальная ЦСЖ быстро проникает в мозг по параваскулярным пространствам, окружающим проникающие артерии, а затем обменивается с окружающей ИСЖ. Точно так же ИСЖ очищается от продуктов метаболизма паренхимы мозга через параваскулярные пространства, окружающие большие дренирующие вены. Там, где ПВР заканчивается в паренхиме ГМ, ЦСЖ может продолжать движение вдоль базальных мембран, окружающих артериальные сосудистые гладкие мышцы, чтобы достичь базальной пластинки, окружающей мозговые капилляры. Внутри паренхимы ЦСЖ смешивается с ИСЖ и вместе с продуктами жизнедеятельности нейронов ( $\beta$ -амилоид, тау-белок, глиофиламенты и др.) покидает вещество мозга по перивенозным пространствам. Название «glymphatic system» придумано датским ученым М. Nedergaard в знак признания зависимости ГЛС от глиальных клеток и сходства ее функций с функциями периферической лимфатической системы.

J. Piff и соавт. сформулировали три последовательных этапа глимфатического клиренса: 1) первоначальный конвективный ток субарахноидальной ЦСЖ в мозг по параартериальным пространствам;

2) опосредованный AQP4 ток воды и введенных веществ из параартериального в паравенозное пространство («транспаренхимальная конвекция»); 3) отток жидкости, переносящей гидрофильные и липофильные молекулы, по паравенозным пространствам в субарахноидальное пространство. Продемонстрировано участие этого процесса и в удалении из паренхимы таких нерастворимых пептидов, как бета-амилоид ( $A\beta$ ). Многочисленные исследования, проведенные на мышах и крысах, подтверждают, что как приток, так и отток в ГЛС сильно зависят от экспрессии AQP4.

Таким образом, существует две модели устройства ГЛС головного мозга: параваскулярная и периваскулярная. Согласно первой гипотезе, ЦСЖ следует по параартериальным пространствам, смешивается с интерстициальной жидкостью и растворенными в ней веществами и удаляется из мозга по паравенозным пространствам. Этот путь основан на движении жидкости посредством аквапорин-4-каналов, расположенных на астроцитарных ножках, окружающих кровеносную сеть паренхимы. Вторая гипотеза гласит, что отток межтканевой жидкости и растворенных веществ происходит вдоль средних слоев базальной мембраны артериальных гладкомышечных клеток в направлении, противоположном току веществ в параваскулярном пути. Существует точка зрения, что две эти предполагаемые системы работают совместно или каждая из них функционирует в определенных условиях в локальной среде внутри мозга.

Обмен растворенными веществами между ЦСЖ и ИСЖ обусловлен главным образом артериальной пульсацией и регулируется во время сна расширением и сокращением внеклеточного пространства мозга. В исследовании, опубликованном в 2013 г., J. Piff и соавт. продемонстрировали это напрямую. Используя *in vivo* двухфотонную микроскопию, авторы

сообщили, что когда пульсация мозговых артерий либо увеличивалась, либо уменьшалась, скорость паравакулярного потока ЦСЖ, в свою очередь, увеличивалась или уменьшалась соответственно.

ГЛС выполняет целый ряд функций, наиболее важной из них в настоящее время считается «очистительная», т. е. выведение продуктов метаболизма, распада, токсических веществ из ЦНС. У мышей со сниженной функцией AQP4 и соответственно ГЛС клиренс растворенных веществ, включая бета-амилоид ( $A\beta$ ), значительно ухудшается. Кроме того, обнаружено, что усиление глимфатического клиренса отвечает за снижение уровня лактата в мозге, которое сопровождает переход от бодрствования ко сну.

#### Дисфункция глимфатической системы

Глимфатическая дисфункция, характеризующаяся отсутствием интерстициального клиренса растворенных веществ, является центральной особенностью естественного старения мозга, а также широкого сегмента заболеваний ЦНС, включая болезни накопления (Альцгеймера, Паркинсона), черепно-мозговые травмы, ишемический и геморрагический инсульт.

При сахарном диабете (СД) 2-го типа существует дисбаланс, при котором наблюдается увеличение притока ЦСЖ без сопутствующего увеличения оттока ИСЖ, что приводит к накоплению внеклеточного растворенного вещества и снижению когнитивных функций.

Возрастное снижение притока ЦСЖ, а также клиренса растворенных веществ в организме, включая  $A\beta$ , связано со снижением пульсации и артериальной активности в ГЛС пожилых людей.

Повышенный приток ЦСЖ, не соответствующий оттоку, нарушение функции аквапориновых каналов, затруднения элиминации жидкости приводят к развитию различных патологических симптомов и заболеваний. Избыточное накопление различных

веществ в ГМ может являться патологическим звеном нейродегенеративных заболеваний. К самым актуальным и активно обсуждаемым «патологиям накопления» относятся болезнь Альцгеймера и болезнь Паркинсона, при которых происходит накопление А $\beta$  и альфа-синуклеинов соответственно. Высказывается гипотеза, что важным патогенетическим фактором в развитии этих нейродегенеративных заболеваний является сбой в работе ГЛС.

Бета-амилоид является нормальным белком организма и выполняет важные физиологические функции – защищает ГМ от эксайтотоксичности (наблюдается при многих патологических процессах) и от синаптической депрессии, способствует глиагенезу, участвует в механизмах врожденного иммунитета, тем самым выполняя трофическую, защитную и транспортную функции. Образование и метаболизм А $\beta$  происходит с высокой скоростью – у здоровых молодых людей до 86% общего А $\beta$  очищается каждый час.

А $\beta$  представляет собой фрагмент трансмембранного белка предшественника бета-амилоида APP (amyloid precursor protein), обнаруженного во многих тканях, включая синапсы нейронов. APP вовлечен в процессы нейропластичности, образования синапсов и необходим для выживания нервных клеток. А $\beta$ , являясь продуктом протеолитического расщепления APP, имеет ярко выраженные фибриллогенные свойства, и его олигомеры являются токсичными для нервных клеток, вызывая их дегенерацию и гибель. Нейротоксичность А $\beta$  проявляется нарушением Ca<sup>2+</sup>-гомеостаза, индукцией окислительного стресса, эксайтотоксичностью, воспалительными процессами, интенсификацией апоптоза. Нерастворимые отложения В-амилоида в ткани головного мозга составляют главную морфологическую особенность болезни Альцгеймера, синдрома Дауна и старческого слабоумия.

В норме на физиологическую регуляцию функций ГЛС влияют

самые разнообразные факторы, в том числе нарушения сна. L. Хие и соавт. в 2013 г. исследовали эффективность ГЛС во время медленного сна и представили первые прямые доказательства того, что выведение продуктов, содержащихся в интерстиции, увеличивается в состоянии покоя.

Повышенное накопление А $\beta$  и фосфорилированного тау-белка в интерстициальном пространстве связано также с нарушением сна. Имеется связь уровня А $\beta$  с нейрональной активностью. У пациентов с установленным люмбальным шунтом выявлена связь нейрональной активности с суточными колебаниями А $\beta$  в ЦСЖ. Трудности с наступлением и поддержанием сна являются одними из наиболее часто встречающихся посттравматических симптомов, а также симптомом хронического стресса. Нарушение сна связано с повышенным накоплением А $\beta$  и фосфорилированного тау-белка в интерстициальном пространстве. Сон регулирует иммунный ответ, нарушение сна приводит к воспалительному ответу, повышению проницаемости ГЭБ и усугублению глимфатической дисфункции.

Изменения в эффективности обмена ЦСЖ-ИСЖ между бодрствующим и спящим мозгом вызваны расширением и сокращением внеклеточного пространства, которое увеличилось примерно на 60% во время сна, способствуя лучшей очистке от интерстициальных отходов. На основании этих результатов выдвинута гипотеза о том, что восстановительные свойства сна могут быть связаны с повышенным глимфатическим клиренсом продуктов метаболизма, образующихся в результате нервной деятельности в активном мозге.

Поэтому концепция нарушения глимфатического клиренса в патогенезе нейродегенеративных заболеваний активно обсуждается – наблюдается аномальная дисфункция параваскулярного пространства, что может говорить о

срыве возможностей глимфатических путей, приводящих к снижению клиренса белков и их накоплению. Аномалии в параваскулярных пространствах также наблюдаются при сосудистой деменции, которая является второй по распространенности причиной когнитивной дисфункции, что подчеркивает сходный патогенез сосудистой и нейродегенеративной патологии.

Известен возможный патологический каскад нейродегенерации – важность ГЛС с клиренсом А $\beta$  из головного мозга параваскулярным пространством – это позволяет объединить звенья репродукции А $\beta$ , агрегации этого белка и образование тау-белка в интерстициальном пространстве, нарушение также клиренса растворенных веществ в организме, включая А $\beta$ , и формирование нейродегенерации со снижением когнитивных функций.

Через ГЛС реализуется также липидный транспорт головного мозга. Холестерин (ХС), который вырабатывается печенью и находится в общем кровотоке, до ГМ не доходит. В головном мозге имеется собственная система выработки ХС, который используется как пластический материал для мембран клеток. ГЛС и периваскулярная система действуют как «поглотители» избыточного ХС, который продуцируется в ГМ. ГМ хорошо приспособлен для внутреннего переноса липидов через собственного переносчика липопротеидов, которые секретируются астроцитами. Дисфункция ГЛС способна приводить к повышению уровня ХС непосредственно в ГМ, что может влиять на уровень А $\beta$ .

Доказана связь между венозной патологией и нарушением эластических свойств сосудистой стенки. Эффективная работа сердечно-сосудистой системы обеспечивается не только сократительной способностью миокарда и транспортной функцией артерий, но и благодаря демпфирующей функции магистральных артерий, которая уменьшает повреждающее действие пульсовой волны (ПВ)

на сосуды мозга, сердца и почек, хотя кровоснабжение их при этом улучшается. Кроме того, благодаря эластическим свойствам, магистральные артерии генерируют ПВ, распространяющуюся вдоль артериального дерева, на пути которой образуется множество отраженных волн, которые наслаиваются на проходящую волну и прогрессивно усиливают ее (амплифицируют) от центра к периферии. Это явление играет важную физиологическую роль, позволяя сохранить энергию ПВ и обеспечить капиллярный кровоток.

Увеличение жесткости стенки крупных магистральных артерий и снижение их упруго-эластических свойств вследствие возрастного или патологического уплотнения при атеросклерозе, ишемической болезни сердца, системных заболеваниях соединительной ткани, СД и других заболеваниях сосудов сопровождаются повышением уровня максимального систолического артериального давления крови (АД макс. сист.), увеличением амплитуды пульсового давления крови и проявляются увеличением скорости распространения пульсовой волны (СРПВ). Они создают риск повреждения сосудов органов-мишеней. Так, увеличение АД макс. сист. и ПД крови создает дополнительные трудности для их демпфирования на уровне конечных участков артерий и артериол, и превращения пульсирующего тока крови в непрерывный – ламинарный.

Если энергия ПВ не демпфируется, то она распространяется на вены, приводя к затруднению венозного оттока и отражению ПВ от венозных структур назад в направлении капиллярного русла – эффект «гидравлического удара». Поэтому при нарушении эластических свойств сосудов нарушается венозный отток и это связано с патологией ГЛС мозга.

При патологии ГЛС мозга, как и при других патологиях, формируется гипоксически-ишемический каскад, который известен

и хорошо изучен. Аβ в стенках артерий различного калибра приводит к формированию амилоидоангиопатии, что изменяет архитектуру сосудистой стенки с формированием участков некроза, дегенерации сосудистой стенки с облитерацией их просвета и последующим гипоксически-ишемическим повреждением мозга, особенно у пациентов с цереброваскулярными болезнями и нейродегенерацией.

#### **Возможности коррекции нарушений функций ГЛС**

Коррекция нарушения функций ГЛС должна быть комплексной, направленной на основные патофизиологические процессы заболевания.

С учетом новой концепции клиренса Аβ через лимфатическую систему важным и перспективным представляется усиление клиренса путем воздействия на венозную систему мозга, нормализацию сна, регуляцию цикла «сон-бодрствование», и, кроме того, путем облигатной терапии в отношении недостаточного снижения АД в ночное время. Такие направления будут говорить о том, что по влиянию на эти патогенетические паттерны генетических факторов можно улучшить функции ГЛС. Поэтому больным, у которых имеется венозная энцефалопатия, т. е. затруднение венозного оттока, венозная церебральная дисфункция, надо уделять большее внимание, так как у них есть дисфункция ГЛС. Необходимо обращать внимание на характерные «венозные» жалобы – утренние и ночные головные боли, связанные с нарушением венозного оттока в горизонтальном положении, и др. Поэтому больным с признаками венозной дисциркуляции следует назначать венотонические препараты.

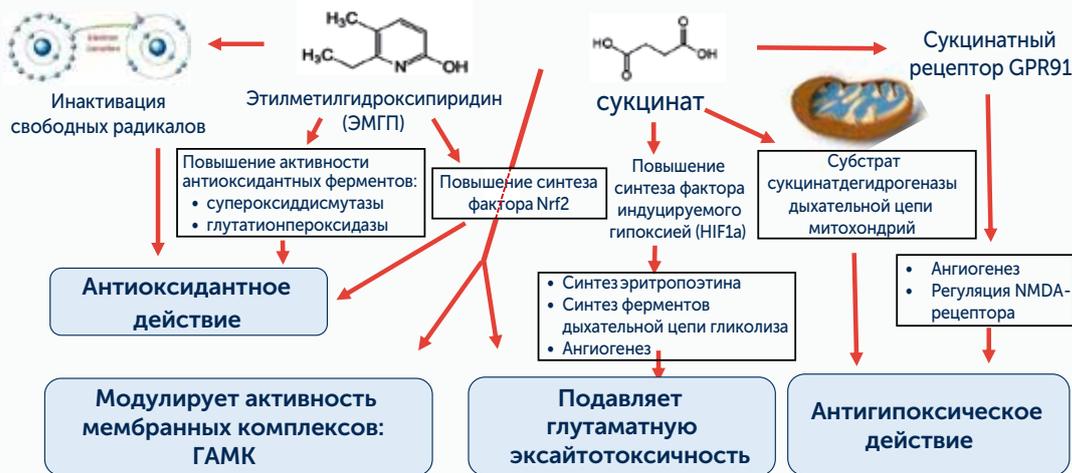
Ночное повышение АД – значимый фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний, так как это является проявлением нарушения циркадного ритма АД (ночное АД выше дневного) и связано с пато-

логией ГЛС мозга. Таким пациентам рекомендуется проводить антигипертензивную терапию ночного АД и циркадного ритма.

#### **Ведущие механизмы гипоксически-ишемического каскада**

При снижении мозгового кровотока и церебральной ишемии (как острой, так и хронической) происходит резкое усиление окислительных процессов, что в сочетании с недостаточностью системы антиоксидантной защиты приводит к окислительному стрессу. Основной причиной его развития является митохондриальная дисфункция вследствие нарушения процессов окислительного фосфорилирования и образования активных форм кислорода.

На сегодняшний день хорошо изучены звенья гипоксически-ишемического патологического каскада, который развивается при инфаркте мозга и других патологиях. Его начальным звеном, формирующимся на фоне различных факторов риска при артериальной гипертензии, атеросклерозе, СД, является развитие первичного системного гуморального ответа (цитокиновый ответ), в последующем – развитие эндотелиальной дисфункции, приводящей к нарушениям целостности ГЭБ. Основные каскадные реакции при острой и хронической ишемии мозга, включая окислительный стресс, эксайтотоксичность, матриксные металлопротеиназы, высокоподвижный блок 1-й группы, метаболиты арахидоновой кислоты, митогенактивируемая протеинкиназа и посттрансляционные модификации, потенциально могут увеличить ишемическое повреждение мозга. Нарушение проницаемости ГЭБ приводит к инфильтрации паренхимы широким спектром воспалительных клеток (нейтрофилов, моноцитов/макрофагов, различных подтипов Т-клеток и др.) в ишемическую область, усугубляя повреждение головного мозга.



Шулкин А.В. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова, 2018; 12 (2): 87-93

**Рисунок 1.** Мексидол®: механизмы мультимодального действия – антиоксидантного, антигипоксикантного и мембранопротекторного

Таким образом, при гипоксически-ишемическом каскаде депрессия синтеза АТФ (энергодифицит) сопровождается одновременной активацией выброса высокореактивных свободных радикалов и интермедиатов кислорода со свободной валентностью (окислительный стресс). Энергодифицит и окислительный стресс являются звеньями одной патологической цепи, так как первичный энергодифицит делает невозможным полноценную трансформацию метаболитов в циклах анаэробного и аэробного гликолиза. Глутаматный каскад и окислительный стресс являются ведущими механизмами в начале любого гипоксически-ишемического повреждения. Следовательно, влияние на эти процессы должно быть в начале терапии подобных состояний.

Для решения проблемы гипоксически-ишемического каскада одним из перспективных направлений может стать так называемая hub-терапия («узловая») или наднозологическая фармакотерапия, которая не связана с конкретной патологией. Через влияние на узлы взаимодействия (hub) различных патогенетических факторов можно скорректировать нейромедиаторные системы, факторы воспаления и гуморальные механизмы, решая сразу несколько терапевтических задач.

Представителем наднозологической фармакотерапии является этилметилгидроксипиридина сук-



**Рисунок 2.** Влияние Мексидола на развитие феномена эксайтотоксичности нейронов *in vitro*

цинат (ЭМГПС, Мексидол®), который:

- обладает выраженным антиоксидантным, антигипоксикантным и мембранопротекторным эффектами;
- ингибирует перекисное окисление липидов;
- повышает активность супероксиддисмутазы, модулируя активность мембраносвязанных ферментов и рецепторных комплексов;
- восстанавливает биохимические процессы в цикле Кребса;
- связывает супероксидный анион-радикал;
- нормализует антиагрегантные свойства сосудистой стенки за счет воздействия на функции эндотелия.

Мексидол® – оригинальный антиоксидант, антигипоксикант и

мембранопротектор, который состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: этилметилгидроксипиридина и сукцината, сочетание которых обуславливает его мультимодальные свойства (рис. 1).

Мексидол® вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением образования АТФ и креатинфосфата, активирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны. Основные эффекты Мексидола – антиоксидантный, антигипоксикантный и мембранопротекторный, а также уменьшение глутаматной эксайтотоксичности. Благодаря их сочетанию Мексидол® оказывает

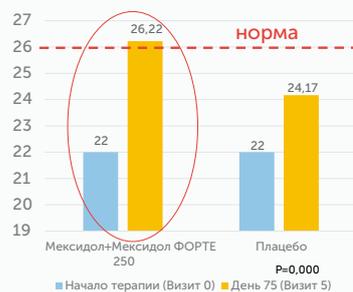
нейропротекторное действие, а также имеет ноотропный, анти-амнестический, анксиолитический эффекты. Мексидол® не только реализует антиоксидантные и антигипоксанта свойства в зоне ишемии, но также снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простаглицлин/ тромбоксан А2, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активирует иммунную систему организма.

Влияние Мексидола изучено в экспериментальных работах, в том числе на развитие феномена экс-айтотоксичности нейронов *in vitro* (рис. 2).

Так, Мексидол® достоверно ( $p < 0,05$ ) дозозависимо подавлял развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности, что можно рассматривать как способность Мексидола подавлять эксайтотоксичность глутамата.

Эффективность Мексидола у пациентов с острой и хронической цереброваскулярной патологией продемонстрирована в ряде клинических исследований, одним из которых является международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (исследование MEMO). Исследование было проведено в 15 клинических центрах, расположенных на территории Российской Федерации и Республики Узбекистан. В исследовании участвовали 318 пациентов в возрасте от 40 до 90 лет. После проведения клинико-нейропсихологического исследования в соответствии с протоколом больные 1-й группы получали Мексидол® внутривенно по 500 мг в 100-200 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в сутки на протяжении 14 сут, далее назначался Мексидол® ФОРТЕ 250 (таблетки, покрытые пленочной оболочкой) по 250 мг 3 раза в сутки в течение последующих 60 сут. Больные 2-й группы в аналогичном режиме получали плацебо.

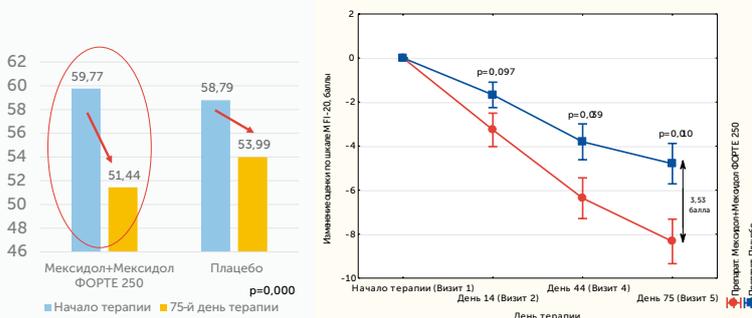
Динамика оценки когнитивных функций у обследованных больных (шкала MoCA, баллы)



**Достоверное улучшение и нормализация когнитивных функций к концу последовательной терапии Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 (75-й день): + 4,22 ± 2,59 балла по шкале MoCA с суммарным баллом 26,22 - НОРМА (vs 2,17 ± 2,20 балла в группе Плацебо и суммарный балл 24,17 – когнитивные нарушения)**

Рисунок 3. Динамика баллов по шкале MoCA по сравнению с исходным уровнем

Динамика оценки выраженности астении у обследованных больных (шкала MFI-20, баллы)



**Достоверное снижение выраженности астении к концу последовательной терапии Мексидол® + Мексидол® ФОРТЕ 250 (75-й день): -8,33,4 ± 12,68 балла по шкале MFI-20 (vs -4,8±11,42 балла в группе Плацебо)**

Рисунок 4. Динамика баллов по шкале MFI-20 по сравнению с исходным уровнем (средние значения абсолютной динамики, 95% доверительные интервалы для средних, значения t-критерия Стьюдента)

В качестве **первичного критерия эффективности** было выбрано среднее значение изменения балла по шкале MoCA (Монреальская шкала оценки когнитивных функций) на этапе завершения пациентом исследования по сравнению с исходным уровнем. По результатам исследования первичной конечной точки динамика теста MoCA между скрининговым и завершающим визитами в 1-й группе составила 4,22±2,59 балла, во 2-й группе – 2,17±2,20 балла (среднее значение разности между группами 2,05 балла). Нижняя граница 95% доверительного интервала для разности средних основного показателя эффективности в группах является положительной величиной 1,51, что свидетельствует о превосходящей эффективности терапии препа-

ратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 над плацебо.

Далее на фоне длительной последовательной терапии была отмечена нарастающая положительная динамика в 1-й группе, с нормализацией когнитивных функций к концу терапии (рис. 3). Во 2-й группе по завершении исследования медиана абсолютного значения не достигла показателей нормы при оценке по шкале MoCA, различия между группами статистически значимы ( $p = 0,000$ ).

Изменения при оценке по шкале астении MFI-20 оценивались по результатам, полученным на Визитах 2, 4 и 5, по сравнению с результатами, полученными на визите рандомизации (Визит 1) (рис. 4). Средние значения абсолютной динамики баллов по шкале астении MFI-20 на Визите 5 по сравнению

с исходным уровнем составили  $-8,33 \pm 12,68$  балла в 1-й группе и  $-4,80 \pm 11,42$  балла во 2-й группе, различия между группами статистически значимы ( $p=0,010$ ).

Было выявлено, что статистически достоверные различия между группами при сравнении средних значений абсолютной динамики по шкале астении MFI-20 отмечаются уже с Визита 4 (спустя 1 мес. таблетированной терапии). Также отмечается нарастающая положительная динамика при оценке по данной шкале на фоне длительной последовательной терапии.

Результаты проведенного исследования убедительно свидетельствуют о высокой клинической эффективности длительной последовательной терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 у пациентов с ХИМ и безопасности, сопоставимой с плацебо. В ходе исследования была доказана превосходящая эффективность терапии препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 над плаце-

бо. Клиническая эффективность, безопасность применения и хорошая переносимость позволяют рекомендовать длительную последовательную терапию препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 в повседневной практике для лечения пациентов с хроническим нарушением мозгового кровообращения в качестве средства патогенетической терапии когнитивных, эмоциональных, вегетативных и двигательных нарушений по схеме: начало терапии с парентерального введения препарата в дозе 500 мг, внутривенно или внутримышечно, в течение 14 дней, с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол® ФОРТЕ 250 – по 1 таблетке 3 раза в день, в течение 60 дней.

Таким образом, в головном мозге молекулярный транспорт и удаление отходов осуществляются с помощью уникальной физиологической системы. Данная лимфодренажная система состо-

ит из глимфатической системы, менингеальной лимфатической сети, дренажных путей вдоль периневральных пространств и параваскулярного пути вдоль базальных мембран церебральных артерий. Движение жидкости в данной системе осуществляется за счет пульсации сосудов, внутричерепного давления и осмотического градиента давления. Разработка терапевтических стратегий, направленных на поддержание целостности лимфодренажной системы головного мозга, может стать инновационным подходом в лечении патологий ЦНС.

Изучение глимфатической системы головного мозга и ее связи с клинической патологией позволяет более углубленно представлять патогенез и лечение многих неврологических болезней.

Подготовила  
Э. В. Супрун – доктор медицинских наук, профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82

## Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона



А.А. Хомченкова, С.В. Прокопенко, С.Б. Исмаилова, Ю.Н. Ашихмина, Е.С. Денисова  
ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, г. Красноярск

**Цель исследования:** оценить влияние активизации функции ходьбы на проявления гипомимии у пациентов с болезнью Паркинсона.

**Дизайн:** сравнительное клиническое исследование.

**Материалы и методы.** В исследовании приняли участие 18 пациентов с болезнью Паркинсона стадии 2–3 по шкале Хен – Яра в возрасте 70 [65; 76] лет. Мимику больных БП изучали с использованием авторского метода компьютерного видеоанализа движений мимической мускулатуры. Для активизации функции ходьбы также применялся авторский метод – аппарат для функциональной терапии ступни, механическим путем активизирующий задний толчок стопы в момент отрыва ступни от поверхности опоры.

**Результаты.** Активизация функции ходьбы статистически значимо улучшала мимические функции, в частности частоту морганий ( $p = 0,022$ ), амплитуду движений бровей по оси Y в тесте «хмурить брови» ( $p = 0,048$ ), амплитуду движений рта по оси X при чтении текста ( $p = 0,012$ ).

**Заключение.** Подтверждение уменьшения проявлений гипомимии посредством влияния на состояние общей гипокинезии создает предпосылки для появления методов реабилитации, позволяющих проводить одновременную коррекцию этих симптомов.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, гипомимия, гипокинезия, активизация функции ходьбы

Для цитирования: Хомченкова А.А., Прокопенко С.В., Исмаилова С.Б., Ашихмина Ю.Н., Денисова Е.С. Коррекция гипомимии посредством активизации функции ходьбы у пациентов с болезнью Паркинсона. Доктор.Ру. 2023;22(6):78–82. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82

### Correction of hypomimia through activation of gait function in patients with Parkinson's disease

A.A. Khomchenkova, S.V. Prokopenko, S.B. Ismailova, Yu.N. Ashikhmina, E.S. Denisova

Prof. V.F. Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University; 1 Partizan Zheleznyak Str., Krasnoyarsk, Russian Federation.

**Aim:** To assess the influence of gait function activation on manifestations of hypomimia in patients with Parkinson's disease (PD).  
**Design:** A comparative clinical study.

**Materials and methods.** The study enrolled 18 patients with stage of 2–3 PD according to Hoehn – Yahr Rating Scale aged 70 [65; 76] years. Analysis of facial expression in PD patients was analysed by using a proprietary method of computer video-analysis of facial muscle movement. Activation of the gait function used another proprietary method: the apparatus for functional foot therapy that mechanically activates the rear push of the foot at the moment of the lift of the foot from the supporting surface.

**Results.** Activation of the gait function has statistically significantly improved the mimic function of the face, in particular the blink frequency ( $p = 0.022$ ), eyebrow movement amplitude along the Y axis in the «brow furrow» test ( $p = 0.048$ ) and the amplitude of mouth movement while reading a text along the axis X ( $p = 0.012$ ).

**Conclusion.** The confirmation of the decrease of hypomimia manifestations through affecting the condition of general hypokinesia creates the prerequisites for appearance of rehabilitation methods making it possible to perform simultaneously correction of these two symptoms.

**Keywords:** Parkinson's disease, hypomimia, hypokinesia, gait function activation

For citation: Khomchenkova A.A., Prokopenko S.V., Ismailova S.B., Ashikhmina Yu.N., Denisova E.S. Correction of hypomimia through activation of gait function in patients with Parkinson's disease. Doctor.Ru. 2023;22(6): 78–82. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-78-82

#### Введение

Известно, что одним из главных симптомов болезни Паркинсона (БП) является гипокинезия – снижение амплитуды и скорости движений. Клинически гипокинезия выражается тихой монотонной речью, согбенной позой, замедленной шаркающей походкой, затруднени-

ем инициации ходьбы, топтанием на месте, изменением почерка, снижением выразительности мимики [1].

Гипомимия у пациентов с БП характеризуется уменьшением частоты морганий, амплитуды и скорости движений бровями, ртом, меньшей спонтанной улыбочивостью [2, 3].

Результаты исследований показывают, что есть связь между снижением выразительности мимики и проявлениями общей гипокинезии [4, 5]. В частности, Т. Маусас-Серпеда (2021) с группой исследователей выявили корреляцию между гипомимией и аксиальной гипокинезией, гипокинезией в конечно-

стях, застываниями при ходьбе [6].

Существуют медикаментозные и немедикаментозные методы коррекции гипокинезии при БП. Среди медикаментозных средств терапии ключевую роль играют дофаминергические [7]. Препараты L-ДОФА уменьшают тяжесть проявлений как общей гипокинезии, так и гипомимии [8, 9].

Ряд немедикаментозных методов также снижают выраженность проявлений гипокинезии, в частности определенные приемы лечебной физкультуры, аэробные тренировки на беговой дорожке или велотренажере, ритмическая стимуляция ходьбы, скандинавская ходьба, биороботизированная система, основанная на принципе биологической обратной связи, массаж, физиотерапевтическое лечение, эрготерапия [10–12].

В настоящее время недостаточно данных о возможностях коррекции гипомимии, хотя это проявление заболевания оказывает влияние на качество жизни пациентов, затрудняет коммуникацию, социальное взаимодействие [13]. Возможными методами активизации мимики у пациентов с БП являются тренинг лицевых мышц посредством упражнений с использованием DVD-руководства или проприоцептивная коррекция.

В своем исследовании L. Ricciardi (2016) и соавт. сравнивали эффективность этих двух методов [14]. В первой группе пациентов для улучшения выразительности мимики использовалось DVD-руководство с видеозаписями упражнений силовой тренировки лицевых мышц; занятия проводились в домашних условиях 2 раза в неделю на протяжении 2 месяцев. В другой группе пациентов на протяжении 2 месяцев 2 раза в неделю в течение часа проводилась проприоцептивная коррекция лицевых мышц по специальной методике.

При сравнении результатов реабилитации с использованием двух методов показано явное преиму-

щество проприоцептивной коррекции – в группе статистически значительно уменьшилось количество баллов по подпункту 19 Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, отражающему состояние гипомимии, а также улучшилась способность изображать эмоции печали, страха, удивления.

Еще одним возможным методом, усиливающим выразительность мимики при БП, является голосовая терапия Ли Сильвермана (Lee Silverman voice treatment). Она включала шестнадцать 60-минутных сеансов, четыре индивидуальных занятия в неделю. Ежедневные задания на вокальную нагрузку заключались в многократном повторении гласных, голосовых упражнениях с изменением высоты звучания и в использовании функциональных фраз. Голосовая терапия показала положительные результаты в отношении выразительности мимики [15].

В то же время ни в одном из исследований, направленных на уменьшение проявлений общей гипокинезии, не отражено влияние на состояние выразительности мимики пациентов с БП. Аналогично при коррекции гипомимии не оценивалось влияние на проявления гипокинезии в целом.

Таким образом, определение возможности коррекции гипомимии посредством активизации функции ходьбы дает перспективу для разработок новых реабилитационных методик, которые позволят одновременно улучшать выразительность мимики и влиять на проявления глобальной гипокинезии.

Цель исследования: оценить влияние активизации функции ходьбы на проявления гипомимии у пациентов с БП.

### Материалы и методы

Исследование проводилось в 2022 г. В него включены 18 пациентов с БП стадии 2–3 по шкале Хен – Яра в возрасте 70 [65; 76] лет. Средний стаж заболевания соста-

вил 5,5 [3,7; 7,5] года, средний стаж приема препаратов L-ДОФА – 3 [2; 4,3] года, а ее средняя суточная доза – 600 [400; 700] мг. Выраженность моторных нарушений, по Movement Disorder Society-Sponsored Revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale III, – 44 [38; 48] балла.

Коррекционные мероприятия и анализ влияния активизации функции ходьбы на проявления гипомимии проводились на кафедре нервных болезней с курсом последипломного образования Красноярского государственного медицинского университета имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого.

Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 17.02.2020 № 93/2019).

Критерии включения: установленный диагноз БП, стадия 2–3 по Хен – Яру. Критерии исключения: стадия по Хен – Яру более 3, наличие моторных флуктуаций и дискинезий, сильное ухудшение зрения, выраженные когнитивные нарушения, клинически выраженные тревога и депрессия.

Мимику пациентов с БП исследовали с использованием авторского метода компьютерного видеоанализа движений мимической мускулатуры. Для активизации функции ходьбы применялся авторский метод коррекции локомоторных функций, основанный на активизации фазы заднего толчка<sup>1</sup>. Метод объективной оценки мимики по 68 ключевым точкам фиксировал движение бровей, век, рта при выполнении 6 диагностических тестов: «улыбка», рисование буквы «О», моргание, подъем бровей, «хмурить брови», чтение текста. Результаты анализа мими-

<sup>1</sup>Патент РФ на изобретение № 170762 от 05.05.2017 г. Прокопенко С.В., Аброськина М.В., Ондар В.С., Кайгородцева С.А. и др. Аппарат реабилитационный для функциональной терапии ступни.

ки выражались амплитудными и скоростными характеристиками.

Амплитудные показатели (в мм): амплитуда движений рта по осям X и Y в тесте «улыбка» и чтении текста, площадь рисования буквы «О», амплитуда движений бровей по осям X и Y в тестах подъема бровей и «хмурить брови», при чтении текста. Скоростные показатели (количество за 10 секунд): частота улыбок, морганий, подъема бровей и хмурения.

В предыдущем исследовании доказана взаимосвязь между гипомимией и проявлениями глобальной гипокинезии: аксиальной гипокинезией, гипокинезией в конечностях, ригидностью в конечностях, длиной шага, временем шага, скоростью ходьбы [16].

С целью активизации функции ходьбы использовался специально созданный аппарат для функциональной терапии ступни – «активирующие платформы». Данный метод реабилитации позволял механическим путем активизировать задний толчок стопы в момент, когда пациент отрывал ступню от поверхности опоры. В конструкцию платформ входили пружины, которые помогали пациенту выбрасывать стопу в начале фазы переноса. Ранее была доказана эффективность этого метода в коррекции общей гипокинезии, в частности улучшались объективные параметры ходьбы: длина шага, скорость ходьбы. По результатам исследований, положительная динамика после одного проведенного занятия сохранялась в течение суток [17, 18].

У наших пациентов с установленным диагнозом БП в момент включения в исследование осуществлялся объективный анализ мимики, после чего проводилось однократное занятие с применением «активирующих платформ». Продолжительность занятия в среднем составляла 15–20 минут. Затем мимику пациентов исследовали повторно.

Статистическая обработка данных производилась с использованием программного пакета IBM

SPSS Statistics 23. Нормальность распределения определяли по критерию Шапиро – Уилкса. Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (Me [P25; P75]), так как не подчинялись закону нормального распределения. Различия между количественными данными двух зависимых групп оценивали с применением критерия Вилкоксона. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты

После однократной тренировки функции ходьбы на основе активизации заднего толчка стопы у пациентов с БП на некоторое время (от нескольких часов до суток) улучшались как параметры ходьбы (увеличивались скорость, длина шага), так и состояние мимики (табл.) [17, 18].

Как следует из представленных данных, активизация функции ходьбы статистически значимо улучшила такие параметры мимики, как частота морганий, амплитуда движений по оси Y в тесте «хмурить брови», амплитуда движений ртом по оси X в тесте чтения текста.

### Обсуждение

В нашем исследовании посредством использования немедикаментозного метода коррекции подтверждена возможность одновременного положительного влияния и на объективные параметры ходьбы, и на выразительность мимики – увеличились частота морганий, амплитуда движений бровями по оси Y, амплитуда движений ртом по оси X. Логично предположить, что достигнутый эффект – результат воздействия на единую нейромедиаторную систему, создающую комплекс патофизиологических процессов гипокинезии и гипомимии. Это согласуется с результатами исследования E. Mäkinen и соавт. (2019), в котором с применением дофаминового транспортера изучалась корреляция между выраженностью моторных проявлений БП и количеством дофамина в

стриатуме. Установлено, что дефицит дофаминового транспортера в большей степени коррелировал с двигательными нарушениями в конечностях и снижением выразительности мимики [19, 20].

В широком смысле в единый гипокинетический комплекс, вероятно, можно включить не только двигательные нарушения вместе с гипомимией, но и нарушения речи (экстрапирамидную дизартрию) и мышления (брадифрению).

При применении препаратов L-ДОФА статистически значимо уменьшалась выраженность проявлений гипокинезии, брадифрении и, в некоторой степени, когнитивных расстройств [21].

Существует немало исследований, указывающих на взаимосвязь между различными моторными проявлениями БП [22–24]. С нейрофизиологической точки зрения, так или иначе, гипомимия, проявления общей гипокинезии и нарушение ходьбы должны быть компонентами единого патофизиологического процесса и, соответственно, влиять друг на друга [25, 26]. Это касается не только моторных симптомов – доказано, что двигательная активность при БП уменьшает некоторые проявления и когнитивной дисфункции [27–30].

Коррекция нарушений ходьбы приводит к временному регрессу других симптомов гипокинезии. В связи с этим мы считаем, что один из первых опытов по активизации мимики посредством применения нелекарственного метода коррекции ходьбы дает некую перспективу для развития подобных направлений терапии.

Можно предположить, что выраженность всех симптомов БП, на которые воздействуют препараты L-ДОФА, может меняться одновременно, хотя и в разной степени, при проведении нелекарственных коррекционных мероприятий. Значит, перспективными являются исследования возможностей уменьшения тяжести симптомов общей гипокинезии посредством активации когнитивных, речевых функций и состояния мимики.

Таблица. Состояние мимики пациентов с болезнью Паркинсона на фоне активизации функции ходьбы

Диагностический тест	Учетный признак	До занятия	После занятия	P (критерий Вилкоксона)
«Улыбка»	амплитуда движений рта по оси X, мм	16,71 [10,27; 30,10]	18,86 [18,86; 31,15]	0,845
	амплитуда движений рта по оси Y, мм	15,26 [6,84; 20,88]	13,61 [7,98; 22,15]	0,679
	частота, количество за 10 с	5 [5; 7]	6 [5; 7]	0,319
Площадь рисования буквы «О», мм <sup>2</sup>		137,50 [70,75; 177,50]	141,0 [85,5; 221,5]	0,102
Моргание, количество за 10 с		37 [29; 44]	43 [31; 47]	0,022
Подъем бровей	амплитуда движений бровей по оси X, мм	9,23 [6,08; 12,2]	6,67 [5,9,0; 13,97]	0,306
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	12,94 [7,23; 17,19]	17,40 [8,02; 22,72]	0,094
	частота, количество за 10 с	6 [5; 7]	7 [4; 8]	0,222
«Хмурить брови»	амплитуда движений бровей по оси X, мм	7,67 [5,86; 10,85]	8,37 [6,15; 13,01]	0,157
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	6,80 [3,67; 13,72]	7,94 [6,38; 19,06]	0,048
	частота, количество за 10 с	6 [4; 7]	7 [5; 8]	0,160
Чтение текста	амплитуда движений рта по оси X, мм	7,8 [5,78; 9,92]	9,32 [6,28; 11,85]	0,012
	амплитуда движений рта по оси Y, мм	14,42 [9,37; 18,67]	14,96 [9,70; 19,58]	0,948
	амплитуда движений бровей по оси X, мм	2,30 [1,99; 3,59]	2,27 [1,98; 2,78]	0,327
	амплитуда движений бровей по оси Y, мм	1,21 [1,17; 1,56]	1,24 [1,18; 1,48]	0,446

### Заключение

В настоящем исследовании оценено влияние на выразительность мимики у пациентов с БП коррекционных мероприятий, направленных на уменьшение общей гипокинезии, в частности улучшение функции ходьбы. Подтверждение того факта, что при относительной нормализации глобальной двигательной функции пациентов с БП улучшается опосредованно и их мимика, создает предпосылки для появления методов реабилитации, с помощью которых можно было бы проводить одновременную коррекцию этих симптомов.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Хомченкова А.А. – сбор клинического материала, статистическая обработка данных, написание и оформление статьи; Прокопенко С.В. – разработка концепции исследования, утверждение рукописи для публикации; Исмаилова С.Б., Ашихмина Ю.Н., Денисова Е.С. – сбор клинического материала, обзор публикаций по теме статьи.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

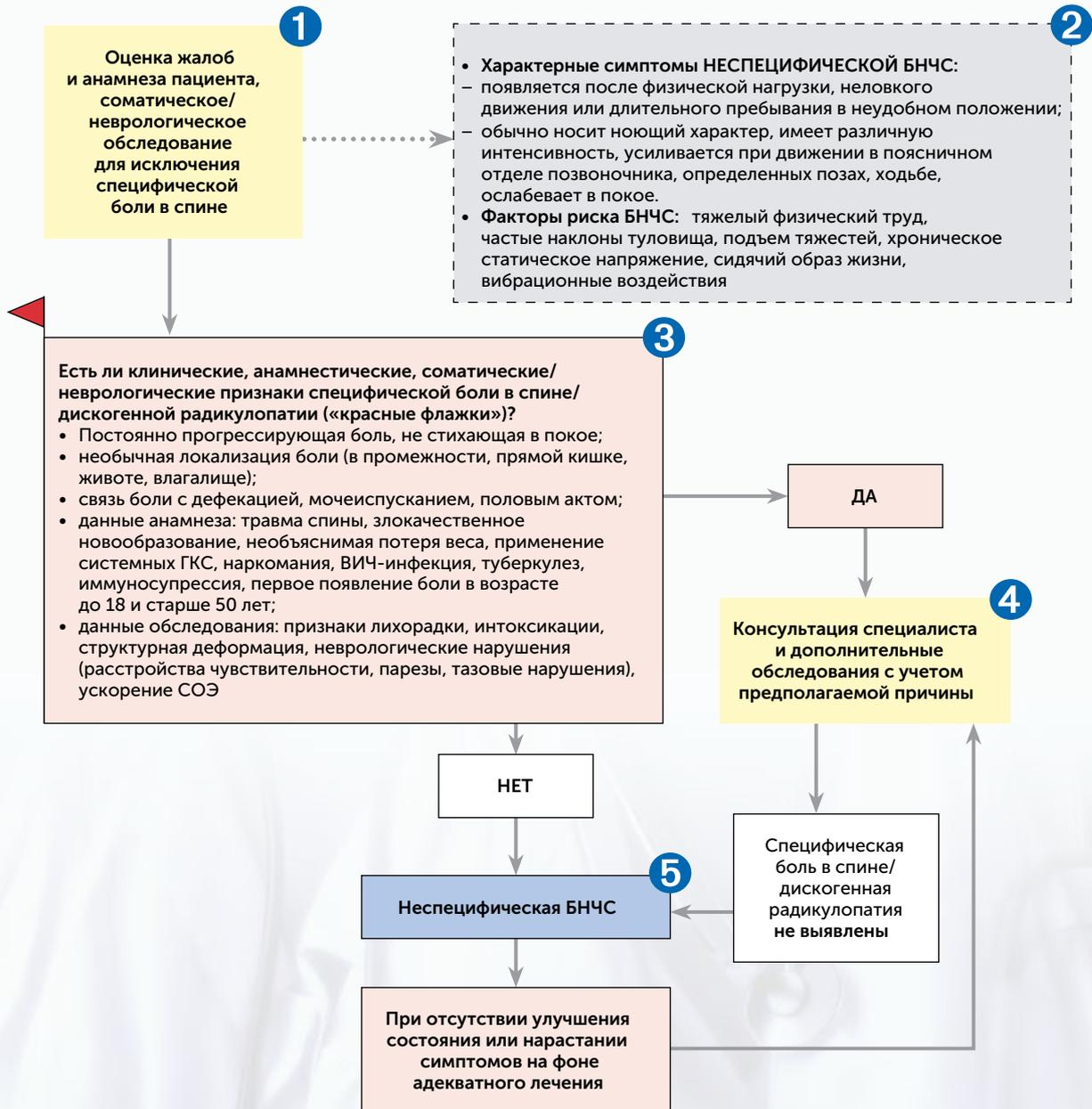
### Этическое утверждение

Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было подписано всеми участниками. Исследование одобрено этическим комитетом ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол от 17.02.2020 № 93/2019).

Список литературы находится в редакции

# Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины

## Диагностика скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины (БНЧС) у взрослых [1]



Примечания: ГКС – глюкокортикостероиды; СОЭ – скорость оседания эритроцитов.

Базовая структура инфографики соответствует следующим источникам:  
 Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. Российское межрегиональное общество по изучению боли. 2021.  
 Доступ: [https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/БС\\_ПОИБ\\_2020.pdf](https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/БС_ПОИБ_2020.pdf) (официальный сайт Российского межрегионального общества по изучению боли; дата обращения – 01.11.2022).  
 Адаптировано и переработано со ссылками на использованную литературу  
 Для цитирования: Скелетно-мышечные (неспецифические) боли в нижней части спины. Алгоритмы диагностики и лечения. Терапия. 2022; 8(9S): 72–88.  
 Doi: <https://dx.doi.org/9.18565/therapy.2022.9suppl.72-88>  
 Под общей редакцией А.И. Мартынова, академика РАН

1. При первом обследовании пациента с болью в нижней части спины (БНЧС) следует установить одну из трех возможных причин боли: 1) специфическая причина – перелом позвоночника, наличие инфекционного, системного воспалительного или онкологического заболевания; 2) компрессия спинномозгового корешка (радикулопатия) или поясничный стеноз; 3) неспецифическая (скелетно-мышечная) боль в нижней части спины (БНЧС): уровень убедительности рекомендаций (УУР) – А, уровень достоверности доказательств (УДД) – 1 [1]. Иными словами, неспецифическая БНЧС – это «диагноз исключения».

2. В зависимости от продолжительности неспецифическую БНЧС подразделяют на **острую** (до 4 нед), **подострую** (4–12 нед) и **хроническую** (свыше 12 нед) [1].

■ **Хроническому течению БНЧС** способствуют длительный (более 3–5 дней) постельный режим, чрезмерное ограничение физической активности, «болевого» тип личности, эмоциональные расстройства (депрессия, тревожное расстройство), аггравация (преувеличение пациентом) симптомов или «рентное» отношение к болезни (осознанное или неосознанное сопротивление выздоровлению) [1]. Показано, что пациенты, которым были выполнены рентгенография, рентгеновская компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ), и при этом сообщена информация о наличии патологических изменений позвоночника (например, грыж межпозвонковых дисков), имеют худший прогноз восстановления, чем лица, которым не проводили инструментальных обследований [1, 2].

■ В процессе обследования пациента с подозрением на неспецифическую БНЧС, наряду с прочим, целесообразна оценка интенсивности болевого синдрома как на момент обследования, так и в динамике. Для этого могут быть использованы стандартизированные шкалы, в частности визуально-аналоговая шкала (рисунок) [1].

3. При сборе жалоб и анамнеза у пациентов с БНЧС рекомендуется использование краткого

опросника на выявление признаков специфического заболевания, приведенных в схеме: УУР – А, УДД – 1 [1].

■ **Соматическое обследование, проводимое для исключения специфической боли в спине**, направлено на обнаружение признаков переломов позвоночника, злокачественных новообразований, инфекционных процессов и соматических заболеваний, которые могут проявляться БНЧС; оно включает выявление лихорадки, похудания, изменения кожных покровов, аускультацию легких, пальпацию живота и лимфатических узлов: УУР – А, УДД – 1 [1].

■ **Неврологическое обследование проводится для исключения поражения спинного мозга и его корешков.** Важное значение имеет выявление парезов, нарушений чувствительности, изменений коленных, ахилловых и подошвенных рефлексов: УУР – А, УДД – 2 [1]. Необходимо проверить наличие симптомов натяжения нервных корешков (Ласега, Вассермана, Мацкевича) [1].

■ Появление или значительное усиление боли при подъеме прямой ноги под углом от 30° до 70° у лежащего на спине пациента (симптом Ласега), а затем ее исчезновение или уменьшение при сгибании ноги в коленном суставе **характерны для радикулопатии пятого поясничного и первого крестцового корешков.** Если боль появляется при подъеме ноги под углом от 30° до 70°, то тыльное сгибание стопы обычно усиливает боль **при дискогенной радикулопатии.** Если боль появляется при подъеме ноги более 70°, это не расценивается как патология (наблюдается у большинства здоровых людей). Для дискогенной радикулопатии характерно появление (усиление) боли на стороне поражения при подъеме «здоровой» ноги (перекрестный симптом Ласега), но это менее чувствительный тест. Появление или значительное усиление боли при разгибании бедра (симптом Вассермана) или при сгибании ноги в коленном суставе у лежащего на животе пациента (симптом Мацкевича) **характерны для радикулопатии второго, третьего или четвертого поясничных корешков** [1].



Рисунок. Визуально-аналоговая шкала боли

Таблица 1. **Возможные причины боли в спине и врачебная тактика при симптомах опасности [1]**

Симптомы опасности («красные флажки»)	Возможные причины боли	Врачебная тактика
Злокачественное новообразование в анамнезе, необъяснимая потеря веса, возраст старше 50 лет, появление или усиление боли в покое, в ночное время	Злокачественное новообразование	Рентгенография, КТ или МРТ, в части случаев (по показаниям) скintiграфия позвоночника, консультация онколога
Лихорадка, недавно перенесенное инфекционное заболевание, инъекционное употребление наркотиков	Инфекционное поражение позвонков или дисков	РКТ или МРТ позвоночника
Тазовые расстройства, парезы нижних конечностей, анестезия промежности	Синдром поражения корешков конского хвоста	РКТ или МРТ позвоночника, консультация нейрохирурга
Наличие признаков остеопороза, прием ГКС, возраст старше 50 лет, недавняя травма спины	Компрессионный перелом позвонка	Рентгенография, РКТ или МРТ позвоночника
Утренняя скованность, молодой возраст, пробуждение во второй половине ночи из-за боли, улучшение после физических упражнений и от приема НПВП	Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева)	Консультация ревматолога
Наличие пульсирующего образования в брюшной полости	Аневризма брюшного отдела аорты	УЗИ, консультация хирурга
Выраженная или нарастающая слабость в ногах при ходьбе (при отсутствии нервно-мышечного заболевания)	Грыжа диска и (или) поясничный стеноз	РКТ или МРТ позвоночника, консультация нейрохирурга

Примечание: КТ – компьютерная томография; МРТ – магнитно-резонансная томография; РКТ – рентгеновская компьютерная томография; ГКС – глюкокортикостероиды; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; УЗИ – ультразвуковое исследование.

Таблица 2. **Вопросник Роланда–Морриса для оценки степени нарушения функций, вызванной неспецифической (скелетно-мышечной) болью в нижней части спины [1, 3]**

Отметьте в левой колонке те утверждения, которые характеризуют ваше состояние на сегодня
Из-за моей спины большую часть времени я провожу дома
Я часто меняю положение для того, чтобы моей спине было удобнее
Из-за моей спины я хожу медленнее, чем обычно
Из-за моей спины я больше не выполняю по дому ничего из того, что делал раньше
Из-за моей спины я вынужден пользоваться перилами для подъема вверх по лестнице
Из-за моей спины я чаще ложусь, чтобы отдохнуть
Из-за моей спины я должен держаться за что-либо, когда встаю с мягкого кресла
Из-за моей спины я прошу людей выполнять работу за меня
Из-за моей спины я одеваюсь медленнее, чем обычно
Из-за моей спины я могу стоять только непродолжительное время
Из-за моей спины я стараюсь не наклоняться или становиться при этом на колени
Из-за моей спины мне сложно вставать со стула
Моя спина болит почти все время
Из-за моей спины мне трудно поворачиваться в постели
Из-за боли в спине у меня не очень хороший аппетит
Из-за боли в спине мне сложно надевать носки (чулки)
Из-за моей спины я могу пройти только небольшое расстояние
Я хуже сплю на спине
Из-за боли в спине мне приходится одеваться с посторонней помощью
Из-за моей спины я практически целый день сижу
Из-за моей спины я избегаю тяжелой работы по дому
Из-за боли в спине я более раздражителен и не сдержан по отношению к другим людям, чем обычно
Из-за моей спины я поднимаюсь вверх по лестнице медленнее, чем обычно
Из-за моей спины я почти целый день лежу в постели

Возможный результат – от 0 до 24 положительных ответов. Чем их больше, тем более выражено нарушение жизнедеятельности пациента.  
Для контроля динамики лечения вопросник может заполняться повторно, при этом количество пунктов, по которым произошло улучшение, можно перевести в проценты.

4. При наличии признаков специфического заболевания необходимо дополнительное амбулаторное обследование пациента: УУР – А, УДД – 1 [1]. Оно может включать анализ крови и мочи, а также инструментальные исследования и консультации специалистов в зависимости от возможных причин боли (табл. 1).

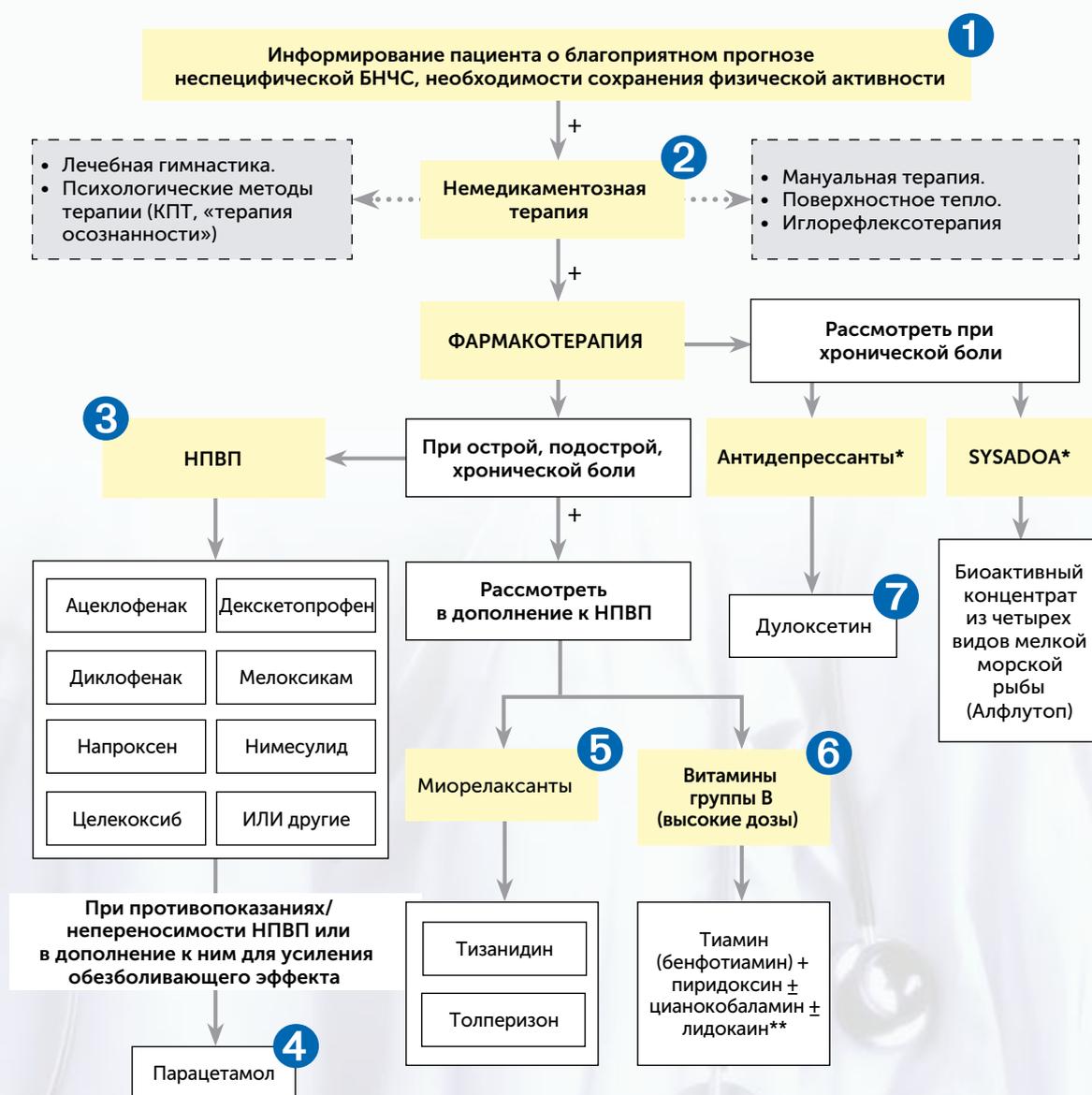
5. Диагноз острой скелетно-мышечной неспецифической БНЧС устанавливается в отсутствие «красных флажков» – признаков,стораживающих в отношении специфических причин боли в спине, радикулопатии или поясничного стеноза: УУР – А, УДД – 1 [1].

- Для оценки степени нарушения функций, вызванной неспецифической (скелетно-мышечной)

БНЧС, динамики заболевания и эффективности проводимого лечения целесообразно использование специализированных вопросников, например, вопросник Роланда–Морриса (табл. 2).

- Добавим, что острая и подострая скелетно-мышечная БНЧС имеет благоприятный прогноз, она значительно уменьшается по интенсивности в течение 1–3 нед, в большинстве случаев полностью регрессирует в течение нескольких недель (в 90 % случаев – до 6 нед); большинство работающих пациентов в течение месяца возвращаются к работе. Острая скелетно-мышечная БНЧС регрессирует при использовании различных методов лечения, а также без них, что указывает на ее естественный благоприятный прогноз [1].

Лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины (БНЧС) у взрослых [1, 4]



Примечания: \* – указаны лекарственные средства из групп антидепрессантов и SYSADOA, чьи торговые наименования имеют среди официальных показаний к применению «хроническую боль в спине» / «остеохондроз, спондилез»; \*\* – лидокаин входит в состав инъекционных форм витаминов группы В. КПТ – когнитивно-поведенческая терапия; НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты; SYSADOA – симптоматические препараты замедленного действия («хондропротекторы»).

1. Рекомендуется информировать пациента о доброкачественном характере БНЧС, целесообразности сохранять физическую, социальную и профессиональную активность, избегать постельного режима; в случае острой БНЧС – о вероятности быстрого (2–3 нед) выздоровления при соблюдении рекомендаций врача: УУР – А, УДД – 1 [1]. В тех случаях, когда пациенты из-за интенсивной боли вынуждены лежать, продолжительность постельного режима не должна превышать 1–2 дней, в противном случае наблюдается ухудшение течения болезни. Целесообразно разъяснить пациенту, что он может соблюдать непродолжительный постельный режим при высокоинтенсивной боли, но это способ лишь уменьшить боль, а не метод лечения [1].

■ Информирование пациента о благоприятном прогнозе скелетно-мышечной БНЧС, сохранении физической активности **предупреждает катастрофизацию боли и способствует быстрому выздоровлению**. Длительное снижение профессиональной, социальной и бытовой активности ухудшают прогноз и течение скелетно-мышечной БНЧС [1].

2. При острой скелетно-мышечной БНЧС **лечебная гимнастика** (регулярные физические упражнения, которые проводятся по рекомендации и под контролем специалиста) **возможна при условии хорошей переносимости пациентом**: УУР – В, УДД – 2 [1]. Вместе с тем ее выполнение в период обострения приводит лишь к незначительному регрессу боли; при этом не следует использовать упражнения (значительные сгибания, разгибания или вращения туловищем), которые могут спровоцировать усиление боли. Как правило, занятия лечебной гимнастикой рекомендуются пациентам после уменьшения боли для предупреждения новых обострений [1].

■ **Лечебная гимнастика рекомендуется пациентам с подострой или хронической скелетно-мышечной БНЧС** (УУР – А, УДД – 1), поскольку показано ее преимущество (по сравнению с ее отсутствием или лечением другими методами) в отношении уменьшения боли и улучшения функциональной активности пациентов [1]. По возможности более раннее начало физических упражнений у пациента с БНЧС может ускорить регресс боли и снизить риск ее хронизации. При хронической скелетно-мышечной БНЧС лечебная гимнастика расценивается как наиболее эффективный способ лечения. В настоящее время нет убедительных данных о преимуществе какого-либо метода лечебной гимнастики или комплекса упражнений; основное значение имеют регулярность упражнений, исключение резких движений и чрезмерных нагрузок, способных вызвать обострение боли. Некоторое преимущество имеют физические упражнения на свежем воздухе (аэробная лечебная гимнастика), рекомендованные специалистом. Нет доказательств преимущества индивидуальных занятий лечебной гимнастикой перед групповыми занятиями [1].

■ **Психологические методы терапии, включающие когнитивно-поведенческую терапию и терапию осознанности (mindfulness), рекомендуются пациентам с хронической неспецифической БНЧС** (УУР – А, УДД – 1); они снижают боль и улучшают функциональное состояние пациентов [1]. Психологические методы терапии составляют основу мультидисциплинарного ведения пациентов с хронической неспецифической БНЧС. Их следует комбинировать с лечебной гимнастикой [1].

■ Мануальная терапия возможна у пациентов с острой, рекомендуется при подострой и хронической скелетно-мышечной БНЧС (УУР – В, УДД – 2); она способна уменьшить боль и улучшить функциональное состояние пациента (при подострой и хронической БНЧС этот метод влияет на функциональный статус больного более значимо) [1]. Использование мануальной терапии в комбинации с лечебной гимнастикой и психологическими методами повышает ее эффективность. При выполнении пациентам с БНЧС мануальной терапии необходимо учитывать возможность усиления или появления скелетно-мышечной боли из других источников. Риск осложнений от проведения манипуляций на поясничном уровне относительно низкий. Мануальная терапия остается одним из наиболее часто используемых методов лечения БНЧС в России, многие пациенты отмечают уменьшение боли и улучшение функционального состояния после ее сеансов [1].

■ **Пациентам с острой скелетно-мышечной БНЧС можно использовать поверхностное тепло** (шаль, теплый пояс и т.п.) на поясничную область (УУР – В, УДД – 2), так как тепло способно уменьшить интенсивность боли [1].

■ **Иглорефлексотерапия может быть использована у пациентов с острой и подострой скелетно-мышечной БНЧС** (УУР – В, УДД – 2), так как в некоторых исследованиях отмечено снижение боли после сеансов ее проведения [1].

■ **Иглорефлексотерапия относится к дополнительным методам лечения при хронической БНЧС** (УУР – В, УДД – 2), в некоторых исследованиях отмечено снижение боли после ее выполнения [1]. Иглорефлексотерапия не ассоциируется с серьезными нежелательными явлениями. Этот метод не расценивается как эффективный при БНЧС экспертами Великобритании [5], но рекомендуется экспертами США [6].

3. **Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) рекомендуются пациентам с острой, подострой и хронической скелетно-мышечной БНЧС** (УУР – А, УДД – 1), так как облегчают боль и повышают функциональную активность пациентов [1, 7–12]. Кроме указанных в схеме НПВП, в России зарегистрированы следующие системные препараты этой подгруппы, которые могут назначаться для купирования боли в спине: амтолметил гуацин, индоме-

тацин, декскетопрофен, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, пироксикам, теноксикам, фенилбутазон, этодолак, эторикоксиб [13].

- Следует назначать НПВП в эффективных дозах на минимально необходимое количество дней для того, чтобы снизить риск побочных эффектов [1, 7–12]. Желательно ограничиться 10–14-дневным приемом какого-либо препарата данного класса для снижения угрозы развития осложнений со стороны ЖКТ, сердечно-сосудистой и других систем [1]; при этом декскетопрофен и кеторолак используются только короткими курсами – не более 5 дней [12].
- В настоящее время не установлено достоверного преимущества какого-либо одного НПВП перед другими в отношении облегчения неспецифической БНЧС [1, 7–12]. При острой боли в спине эффективность НПВП считается высокой, при хронической – умеренной; в последнем случае применение НПВП может быть признано целесообразным в рамках комплексной терапии [12].
- При выборе НПВП необходимо принимать во внимание наличие и характер нежелательных явлений, сопутствующих заболеваний, взаимодействие с другими лекарственными средствами. У пациентов с риском осложнений со стороны ЖКТ следует использовать НПВП с минимальным риском таких осложнений (высокоселективные/селективные ингибиторы ЦОГ-2 – целекоксиб, эторикоксиб, мелоксикам, нимесулид, этодолак), препараты в низких дозах непродолжительное время и(или) рассмотреть возможность гастропротекции (ингибиторы протонной помпы, ребамипид) для профилактики таких осложнений. При выборе конкретного НПВП необходимо свериться с инструкцией по медицинскому применению на предмет наличия соответствующего показания и отсутствия противопоказаний [1, 12].
- Не следует комбинировать различные НПВП друг с другом. Они противопоказаны при эрозивно-язвенных поражениях ЖКТ, особенно в стадии обострения, выраженных нарушениях функции печени и почек, индивидуальной непереносимости, беременности, выраженной сердечной недостаточности [1, 12].

■ Предпочтительнее использование НПВП внутрь, поскольку парентеральное применение не имеет преимуществ в плане эффективности, но существенно уступает пероральному приему в безопасности [1, 7–12]. В то же время внутримышечное/внутривенное введение НПВП может обеспечивать более быстрое наступление обезболивающего эффекта [11]. В инъекционных формах на фармрынке России представлены декскетопрофен, диклофенак, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам, мелоксикам, пироксикам и теноксикам [13].

**4. Парацетамол не рекомендуется пациентам со скелетно-мышечной БНЧС в качестве монотерапии (УУР – В, УДД – 1), поскольку не доказана**

его эффективность в отношении снижения боли и улучшения функционального состояния пациентов [1, 14]. Этот простой анальгетик менее эффективен для купирования боли, чем парацетамол [12]. В то же время его можно использовать в тех случаях, когда НПВП противопоказаны или привели к развитию нежелательных явлений, а также в комбинации с НПВП для усиления эффекта, если нет противопоказаний к его применению (УУР – В, УДД – 1) [1, 14]. В связи с этим отметим, что на фармрынке России, помимо монопрепаратов парацетамола, представлены его фиксированные комбинации с рядом НПВП (ибупрофеном, напроксеном) [13].

**5. Миорелаксанты центрального действия (тизанидин, толперизон) рекомендуются пациентам с острой скелетно-мышечной БНЧС (УУР – В, УДД – 1), так как они могут быть эффективны в отношении лечения боли [1, 15, 16]. Добавление миорелаксанта к НПВП может усилить противоболевое действие последних при острой БНЧС (УУР – В, УДД – 1) [1].** В настоящее время не установлено преимущество какого-либо одного миорелаксанта перед другими для уменьшения боли в спине [1, 15, 16].

Миорелаксанты не комбинируют друг с другом, следует учитывать возможный седативный эффект при их применении [1].

**6. Комплекс высокодозированных витаминов группы В может быть использован в дополнение к НПВП при острой неспецифической БНЧС (УУР – В, УДД – 2), поскольку имеются данные об усилении противоболевого действия при сочетании этих групп лекарственных средств [1, 17].** Наряду с комплексными неврологическими препаратами, содержащими только витамины группы В в высоких дозах ( $\pm$  лидокаин в инъекционных формах), в России также представлены пероральные фиксированные комбинации, в которых тиамин, пиридоксин и цианокобаламин дополнены НПВП диклофенаком [13].

■ Витамины группы В в высоких дозах имеют БНЧС среди официальных показаний к применению и широко назначаются в нашей стране при этом заболевании, однако в других странах эксперты не рассматривают их в качестве возможных средств фармакотерапии боли в спине [1].

**7. Антидепрессанты можно использовать у пациентов с хронической скелетно-мышечной БНЧС (УУР – В, УДД – 2) в связи с тем, что они способны оказывать противоболевое действие [1, 18, 19].** Применение этой группы лекарственных средств при хронической неспецифической БНЧС остается одним из возможных методов лечения в период комбинированной терапии (лечебная гимнастика, когнитивно-поведенческая терапия) [1].

■ Эксперты Великобритании не рекомендуют антидепрессанты при БНЧС [1, 5], эксперты США и Европы рекомендуют при хронической скелетно-мышечной БНЧС только дулоксетин [1, 6, 19]. Среди антидепрессантов, зарегистрированных

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ IN VITRO<sup>1-6</sup>



в России, боль в спине как прямое показание к применению в официальных инструкциях имеют препараты дулоксетина («хроническая боль в нижней части спины»). Кроме этого, у отдельных торговых наименований amitriptилина среди показаний значится «хронический болевой синдром, включая нейропатическую боль». У других антидепрессантов такие же или аналогичные пункты в листках-вкладышах отсутствуют [13].

8. **Биоактивный концентрат из четырех видов мелкой морской рыбы** (Алфлутоп) имеет среди официально одобренных показаний к применению остеохондроз и спондилез [20]. Препарат содержит мукополисахариды (хондроитин сульфат), аминокислоты, пептиды, ионы натрия, калия, кальция, магния, железа, меди и цинка, предотвращая разрушение макромолекулярных структур нормальных тканей, стимулирует процессы восстановления в интерстициальной ткани и ткани суставного хряща, что объясняет его **анальгезирующий эффект** [20].

■ Биоактивный концентрат из четырех видов мелких морских рыб (Алфлутоп) широко используется при остеоартрите, вместе с тем ряд клинических исследований подтверждает эффективность препарата и при неспецифической дорсопатии.

Так, в одном из контролируемых исследований с участием 53 пациентов в возрасте 25–70 лет, страдающих хронической болью в спине (протрузия межпозвонкового диска без компрессии корешка/фасеточная артропатия/патология подвздошно-крестцового сочленения/радикулопатия вследствие грыжи диска), 20-дневная монотерапия препаратом Алфлутоп (внутримышечно по 1 мл ежедневно) показала следующие результаты [4]:

- **достоверное снижение интенсивности боли** по ВАШ на 47,5 %: с 6,1 балла в начале лечения до 3,2 баллов к концу терапии (p < 0,001);
- **достоверное сохранение выраженного обезболивающего эффекта** через 1 мес по окончании терапии (3,6 балла по ВАШ);
- **достоверное улучшение качества жизни** по анкете SF-36 – с 82,2 до 86,7 балла (p < 0,02);
- **достоверное повышение болевого порога** (Пб) – с 7,7 ± 2,0 до 9,0 ± 1,5 мА (p < 0,05), порога рефлекса (Пр) – с 10,0 ± 2,2 до 11,0 ± 2,0 мА (p < 0,05), соотношения Пб/Пр – 0,77 ± 0,18 до 0,82 ± 0,16;
- **высокая оценка эффективности** лечения врачами и пациентами: 7,8 и 7,9 балла соответственно.
- Добавим, что в приведенном исследовании другие средства терапии хронической боли в спине отменялись за 3 дня до начала введения исследуемого препарата. Переносимость Алфлутопа у пациентов была удовлетворительной, побочных явлений в ходе исследования выявлено не было [4].

**МНН, упомянутые в алгоритме лечения скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины**

Ацеклофенак  
Биоактивный концентрат из мелких морских рыб (Алфлутоп)  
Декскетопрофен

Диклофенак  
Дулоксетин  
Мелоксикам  
Напроксен  
Нимесулид  
Парацетамол  
Тиамин + пиридоксин + цианокобаламин  
Тизанидин  
Толперизон  
Целекоксиб

## Список литературы:

1. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. Российское межрегиональное общество по изучению боли. 2021. Доступ: [https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BC\\_РОИБ\\_2020.pdf](https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BC_РОИБ_2020.pdf) (дата обращения – 01.11.2022). [Clinical guidelines. Diagnosis and treatment of musculoskeletal (nonspecific) pain in the lower back. Russian Interregional Society for the Study of Pain. URL: [https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BC\\_РОИБ\\_2020.pdf](https://painrussia.ru/publications/reference-materials-and-guides/BC_РОИБ_2020.pdf) (date of access – 01.11.2022) (In Russ.)].
2. Lemmers G.P.G., van Lankveld W., Westert G.P. et al. Imaging versus no imaging for low back pain: A systematic review, measuring costs, healthcare utilization and absence from work. *Eur Spine J.* 2019; 28(5): 937–50. <https://dx.doi.org/10.1007/s00586-019-05918-1>.
3. Тараканов А.А., Ефремов В.В. Инструментальная валидация опросника «Боль в нижней части спины и нарушение жизнедеятельности (Roland-Morris)». *Российский журнал боли.* 2018; 2: 96–97. [Tarakanov A.A., Efremov V.V. Instrumental validation of the questionnaire «Low back pain and disability (Roland-Morris)». *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2018; 2: 96–97 (In Russ.)]. EDN: XODTIT.
4. Данилов А.Б., Жаркова Т.Р., Ахметджанова Л.Т. Анальгетические свойства препарата Алфлутоп в лечении хронической боли в спине. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum.* 2010; 2: 26–29. [Danilov A.B., Zharkova T.R., Akhmetdzhanova L.T. Analgesic properties of Alflutop in the treatment of chronic back pain. *Nevrologiya i revmatologiya. Prilozheniye k zhurnalu Consilium Medicum = Neurology and Rheumatology. Supplement to Consilium Medicum.* 2010; 2: 26–29 (In Russ.)]. EDN RZGKUL.
5. National Institute for Health and Care Excellence (UK). Low back pain and sciatica in over 16s: Assessment and management. NICE guideline [NG59]. Last updated: 11 December 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng59> (date of access – 01.11.2022).
6. Qaseem A., Wilt T.J., McLean R.M., Forciea M.A. Noninvasive treatments for acute, subacute, and chronic low back pain: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2017; 166(7): 514–30. <https://dx.doi.org/10.7326/M16-2367>.
7. Roelofs P.D.D.M., Deyo R.A., Koes B.W. et al. Non-steroidal antiinflammatory drugs for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 1: CD000396. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD000396.pub3>.
8. Herrmann W.A., Geertsen M.S. Efficacy and safety of lornoxicam compared with placebo and diclofenac in acute sciatica/lumbosciatica: An analysis from a randomised, double-blind, multicentre, parallel-group study. *Int J Clin Pract.* 2009; 63(11): 1613–21. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1742-1241.2009.02187.x>.
9. Kuritzky L., Samraj G.P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of low back pain. *J Pain Res.* 2012; 5: 579–90. <https://dx.doi.org/10.2147/JPR.S6775>.
10. Chou R., Deyo R., Friedly J. et al. Systemic pharmacologic therapies for low back pain: A systematic review for an American College of Physicians clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2017; 166(7): 480–92. <https://dx.doi.org/10.7326/M16-2458>.
11. Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. с соавт. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016; 54(3): 247–265. [Nasonov E.L., Yakhno N.N., Karateev A.E. et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2016; 54(3): 247–265 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2016-247-265>. EDN: WXHGNX.
12. Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т. с соавт. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018; 56(S1): 1–29. [Karateev A.E., Nasonov E.L., Ivashkin V.T. et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya = Rheumatology Science and Practice.* 2018; 56(S1): 1–29 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.14412/1995-4484-2018-1-29>. EDN: PCPKRP.
13. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Доступ: <http://grls.rosminzdrav.ru> (дата обращения – 01.11.2021). [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Available at: <http://grls.rosminzdrav.ru> (date of access – 01.11.2023) (In Russ.)].
14. Williams C.M., Maher C.G., Latimer J. et al. Efficacy of paracetamol for acute low-back pain: A double-blind, randomized controlled trial. *Lancet.* 2014; 384(9954): 1586–96. [https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60805-9](https://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60805-9).
15. Abdel Shaheed C., Maher C.G., Williams K.A., McLachlan A.J. Efficacy and tolerability of muscle relaxants for low back pain: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Pain.* 2017; 21(2): 228–37. <https://dx.doi.org/10.1002/ejp.907>.
16. Chang W.J. Muscle relaxants for acute and chronic pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* 2020; 31(2): 245–54. <https://dx.doi.org/10.1016/j.pmr.2020.01.005>.
17. Кукушкин М.Л. Витамины группы В (В1, В6, В12) в комплексной терапии болевых синдромов. *Российский журнал боли.* 2019; 17(3): 39–45. Kukushkin M.L. B vitamins (B1, B6, B12) in the complex therapy of pain syndromes. *Rossiyskiy zhurnal boli = Russian Journal of Pain.* 2019; 17(3): 39–45 (In Russ.)]. <https://dx.doi.org/10.25731/RASP.2019.03.31>. EDN: TFAZOX.
18. Urquhart D.M., Hoving J.L., Assendelft W.W. et al. Antidepressants for non-specific low back pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008; 2008(1): CD001703. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001703.pub3>.
19. Migliorini F., Maffulli N., Eschweiler J. et al. The pharmacological management of chronic lower back pain. *Expert Opin Pharmacother.* 2021; 22(1): 109–19. <https://dx.doi.org/10.1080/14656566.2020.1817384>.
20. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. Инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата Алфлутоп. РУ: П N012210/01 от 02.02.2021. Доступ: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=53825d50-8a31-4a3e-926d-76f9794cc4f0](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53825d50-8a31-4a3e-926d-76f9794cc4f0) (дата обращения – 01.11.2022). [State Register of Medicines of the Ministry of Healthcare of Russia. Instructions for medical use for drug with Alflutop. Registration certificate: П N012210/01 dated 02/02/2021. URL: [https://grls.rosminzdrav.ru/Grls\\_View\\_v2.aspx?routingGuid=53825d50-8a31-4a3e-926d-76f9794cc4f0](https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=53825d50-8a31-4a3e-926d-76f9794cc4f0) (date of access – 01.11.2022) (In Russ.)].

# Организация инсультной службы в Республике Казахстан. Принципы нейрореабилитации ОНМК

17-18 февраля в Алматы (Казахстан) состоялся Центрально-Азиатский неврологический форум «Актуальные вопросы клинической неврологии», посвященный процессу решения разнообразных задач и вызовов неотложных вопросов неврологии. В фокусе внимания специалистов оказались вопросы современных подходов в стратегии лечения и дифференциального диагноза неврологических заболеваний.

Внедрению современных исследований, освещению многих аспектов для достижения единых консолидированных решений и повышения эффективности профилактических лечебных и реабилитационных мероприятий инсультной службы в Республике Казахстан был посвящен доклад Ержана Боранбаевича Адильбекова, MD, MBA, PhD, директора Республиканского координационного центра по проблемам инсульта. Свой доклад Ержан Боранбаевич разделил на две части, в первой из которых охарактеризовал вопросы организации инсультной



В РК 75 инсультных центров (из расчета 30 коек на 250 тысяч населения), из них:  
 II уровня – 50  
 III уровня – 25  
 Пролечено 42 383 пациента  
 Планируется открытие 10 центров II уровня: в городах Алматы – 3, Шымкент – 1, Жамбылской области (г. Кордай) – 1, Атырауской области (с. Курмангазы) – 1, ВКО (с. Уржар) – 1, ЗКО (г. Аксай) – 1, Кызылординской области (г. Аральск) – 1 и Мангистауской области (с. Бейнеу) – 1.  
 Перевести ИЦ со II уровня на III уровень в городах Талдыкорган, Туркестан, Жезказган.

Рисунок 1. Распределение инсультных центров по Казахстану

службы в Республике Казахстан, а во второй уделил внимание принципам нейрореабилитации при ОНМК. В Республике Казахстан существует свой «Стандарт организации оказания неврологической по-

мощи в РК» (Приказ № 809\_МЗ РК от 19.10.2015 г.), согласно пункту 21 которого Инсультные центры (ИЦ) создаются из расчета 30 коек на 250 тысяч населения (из них 6 коек – палаты интенсивной терапии

	Требования к клиникам	Терапия (виды услуг)	Специализированная (экстренная) нейрохирургия (лечение инсульта)	Высокоспециализированная (плановая) нейрохирургия (профилактика инсульта)
I уровень	Районные больницы: 1. Невролог 2. Терапевт 3. Реанимация 4. Лаборатория	<ul style="list-style-type: none"> <li>Базисная терапия</li> <li>Ранняя нейрореабилитация</li> <li>Определение показаний для транспортировки на вышестоящий уровень</li> </ul>		
II уровень	Многопрофильная б-ца 1. Компьютерная томография 2. Ультразвуковая доплерография 3. Нейрохирургия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Системный тромболизис (3-4,5 часов)</li> <li>Базисная терапия</li> <li>Ранняя нейрореабилитация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Удаление гематомы</li> <li>Декомпрессивная краниотомия</li> <li>Вентрикулодренаж</li> </ul>	
III уровень	Многопрофильная б-ца 1. КТ/МРТ 2. Ангиография 3. УЗИ 4. Нейрохирургия 5. Интервенционная хирургия 6. Ангиохирургия	<ul style="list-style-type: none"> <li>Системный тромболизис</li> <li>Селективный тромболизис</li> <li>Комбинированный тромболизис</li> <li>Механическая тромбэкстракция</li> <li>Базисная терапия</li> <li>Ранняя нейрореабилитация</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Удаление гематомы</li> <li>Декомпрессивная краниотомия</li> <li>Вентрикулодренаж</li> <li>Клипирование и эмболизация аневризм в остром периоде кровоизлияния до 21 суток</li> <li>Каротидная эндартерэктомия и стентирование сонных артерий</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Каротидная эндартерэктомия</li> <li>Стентирование экстра- и интракраниальных сосудов</li> <li>Клипирование и эмболизация аневризм и артериовенозная мальформация (АВМ)</li> <li>ЭИКМА (экстра-инкраниальный микроанастомоз)</li> </ul>

Рисунок 2. Структура организации интегрированной системы «ИНСУЛЬТ»



Рисунок 3. Этапы оказания медицинской помощи пациентам с инсультом в РК

и 24 – ранней реабилитации) и 12 штатных единиц врачей-неврологов на эту структуру для обеспечения географической доступности пациентов в период «терапевтического окна». Эти ИЦ должны открываться на базе многопрофильного стационара при условии наличия в нем круглосуточно функционирующих отделений лучевой диагностики с наличием КТ или МРТ, функциональной и ультразвуковой диагностики, лабораторной диагностики, нейрохирургического отделения.

Оказание медицинской помощи при инсульте проводится в 75 центрах (рис.1), из которых 50 – ИЦ второго уровня и 25 – ИЦ первого уровня. На 20 млн населения Республики Казахстан необходимо по расчетам 87 ИЦ, таким образом особый дефицит, который наблюдался ранее, в настоящее время отсутствует.

Идет реформирование сельского здравоохранения – ранее норматив открытия многопрофильной районной больницы предполагал наличие 50 000 населения, сейчас он снижен до 30 000, тем самым высокотехнологичные методы лечения приближаются к сельскому населению.

Отмечается положительная динамика развития. Республиканский координационный центр по проблемам инсульта был открыт в 2016

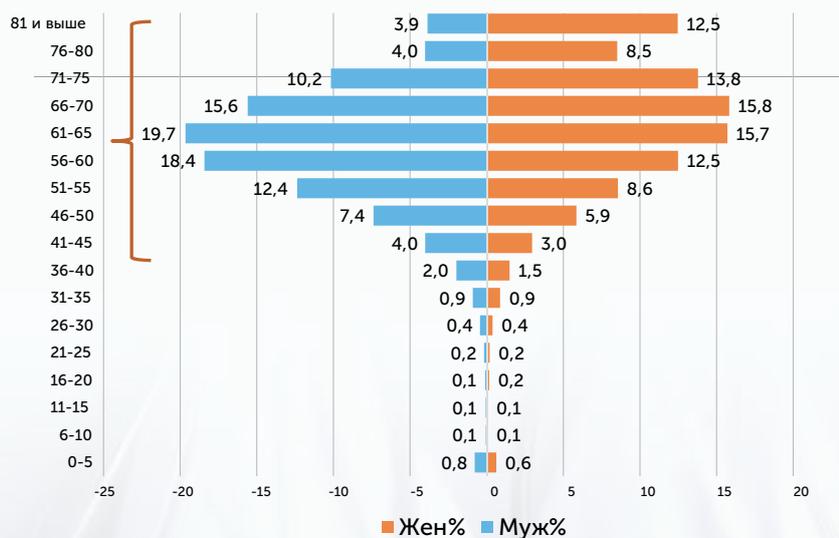


Рисунок 4. Половозрастная структура инсультных пациентов за 12 месяцев 2022 г. по РК

году, в то время работало 39 ИЦ, а сейчас их количество достигло 75, что подтверждает интенсивный темп открытия этих центров и улучшения качества оказания медицинской помощи инсультным больным.

Существует три уровня оказания медицинской помощи (рис. 2): во главе – ИЦ второго уровня – на базе многопрофильной больницы, где проводят системный тромболитис и открытые нейрохирургические операции, на третьем уровне ко всему указанному добавляется эндovasкулярная помощь – плано-

вые и экстренные операции при инсультах.

Согласно Стандарту (приказ №809), оказание помощи пациентам с инсультом подразделяется на 4 этапа – догоспитальный, госпитальный, этап реабилитации и амбулаторно-поликлинического лечения (рис. 3).

Согласно данным, до 2020 г., до пандемии, была отмечена положительная динамика, которая затем в силу определенных факторов несколько ухудшилась, но по последним данным все показатели возвра-

щаются к уровням «до пандемии». За 2021 г. по Казахстану было зарегистрировано всего 42383 случая инсульта, из которых геморрагический инсульт составил 9430 случаев, ишемический инсульт (ИИ) – 29996 и недифференцированный инсульт 957 случаев. Процент выявления геморрагических инсультов превышает 23, в то время как в США и странах Западной Европы этот показатель не превышает 15%, что свидетельствует о низкой приверженности к антигипертензивной терапии в РК.

Анализ половозрастной структуры инсультных пациентов (рис. 4) свидетельствует, что основная группа наших пациентов относятся к старшей возрастной группе (66-75 лет), количество мужчин превалирует.

Существуют разнообразные индикаторы качества оказания медицинской помощи инсультным пациентам, которые собираются со всех регионов в Министерство здравоохранения и анализируются – стационарная летальность, доля проведенного тромболизиса, постановка на диспансерный учет после перенесенного инсульта – для определения

возможных недостатков. Так, по стационарной летальности произошел позитивный сдвиг – с 18,2% в 2021 г. до 14,9% в 2022 г. Нейрохирургическая активность также выросла, однако уменьшился показатель доли проведенного тромболизиса, что объясняется наличием дефицита требуемых лекарственных препаратов, который затем перекрыли за счет механической тромбоэкстракции. Доля взятых на диспансерный учет после перенесенного инсульта несколько снизилась – в 2021 г. она превышала 80%, на данный момент этот показатель достигает 70%. Ранжированная таблица, составленная с учетом всех указанных индикаторов, позволяет определить области с неблагоприятными показателями для формирования для них конкретных рекомендаций по улучшению работы инсультной службы.

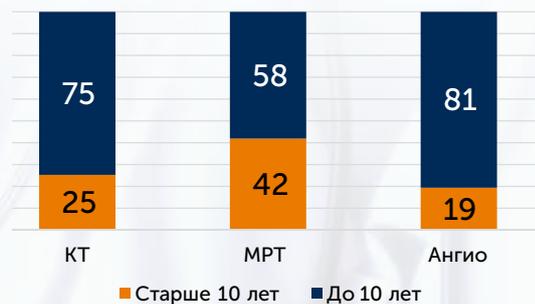
Относительно расходов на здравоохранение надо отметить, что в 2010 г. они составляли 4% ВВП, к 2019 г. показатель, к сожалению, снизился до 3% и сумма расходов на душу населения составила 276 долларов. Значения клинко-затратной группы по геморрагическому

инсульту составляют около 1 млн тенге, по ИИ – около 600 000 тенге. В настоящий момент идет работа с МЗ РК, и в планах следующего года разрабатывается пилотный проект по пересмотру значений указанных клинко-затратных групп.

В Казахстане проводится интенсивная работа по принятию затрато-эффективных мероприятий, рекомендованных ВОЗ, что означало бы улучшение показателей здоровья. Наибольший экономический эффект от применения пакета затрато-эффективных мер на человека в год будет иметь осуществление пакета мер, направленных на снижение потребления соли (164 271 спасенных жизней); пакет мер борьбы против табака (71 130) и пакет мер, направленных на повышение уровня физической активности (58 397).

Наш координационный центр участвует в создании дорожной карты по обеспечению условий для здорового и безопасного питания. В прошлом году сформирован экспертный совет по атеросклерозу, в частности, наши специалисты работают в части разработки некоторых протоколов.

Износ КТ, МРТ, ангиографической установки в % по РК на 2021 г.



Всего КТ – 79 шт.  
МРТ – 31 шт.  
Ангиографическая установка – 36 шт.



Рисунок 5. Обеспеченность инсультных центров диагностическим оборудованием (КТ, МРТ, ангиографические установки) и специалистами по РК

Дефицит специалистов инсультных центров РК на июль 2022г\*.

№	Название региона	Врач невролог	Нейрохирург	Врач физической медицины и реабилитации	Логопед	Психолог
1	Акмолинская	-2	-2	-	-	-
2	Актюбинская	-3	-2	-2	-2	-1
3	Алматинская	-26	-5	-2	-1	-1
4	Атырауская	-4	-3	-1	-2	-1
5	ВКО	-9	-5	-8	-4	-3
6	Жамбылская	-8	-3	-3	-3	-2
7	ЗКО	-10	-3	-4	-3	-2
8	Карагандинская	-19	-3	-4	-3	-2
9	Костанайская	-13	-3	-3	-2	-2
10	КЗО	-3	-	-	-	-
11	Мангыстауская	-	-	-	-	-
12	Павлодарская	-2	-1	-9	-2	-4
13	СКО	-2	-3	-	-	-1
14	Туркестанская	-3	-1	-5	-4	-4
15	г. Шымкент	-	-	-	-	-
16	г. Алматы	-9	-3	-3	-2	-1
17	г. Астана	-	-2	-8	-5	-2
<b>Всего по РК</b>		<b>-113</b>	<b>-39</b>	<b>-52</b>	<b>-33</b>	<b>-26</b>

\*Согласно приказу №809, дефицит специалистов инсультных центров

Эффективность «тяжелого» оборудования (КТ, МРТ, ангиографические установки) определяется продолжительностью его применения, срок которого в наших ИЦ не превышает 10 лет для 70% КТ и ангиографических установок и 60% МРТ (рис.5). Динамично происходит замещение этого оборудования более современным. Относительно дефицита специалистов ИЦ надо отметить, что он существует, но с каждым годом его выраженность снижается (рис. 5).

Механическая тромбэкстракция/тромбоаспирация впервые была применена в 2016 г. и в 2017 г., было проведено всего 54 процедуры, при этом более половины специалистов из областей этой методикой не владели. В 2021 г. было проведено уже 434 тромбэкстракции, из которых только в 4 областях активность применения методики была незначительной, в то время как ряд областей – Восточно-Казахстанская, Карагандинская, Костанайская области, Алматы, Астана – имеют показатели на уровне среднеевропейских.

Государственная программа улучшения здоровья населения на 2020-2025 гг. имеет четко определенную цель – развитие качественного и доступного здравоохранения и повышение ожидаемой продолжительности жизни до 75 лет в 2025 г. В рамках этой программы наш координационный центр и вся инсультная служба сотрудничают с инициативой «Angels», в рамках которой наши врачи ежегодно проходят обучение в тренинговых центрах Украины, Европы. Так, в Чехии в прошлом году прошли обучение 20 врачей, а сейчас идет дистанционное обучение медсестер в течение месяца с последующей выдачей диплома европейского образца. В проекте «RES-Q» – инструменте для повышения качества лечения инсульта – создан реестр для мониторинга и анализа качества лечения инсульта. Наилучшие результаты получены при поддержке национального инсультного сообщества и инициативы «Angels». В РК в проекте участвует 10 инсультных центров,

специалисты которых обучены в г. Полтаве (Украина) с проведением симуляционного тренингового курса инициативы «Angels» на базе Полтавской областной клинической больницы имени Н.В. Склифосовского.

Проводится сотрудничество с европейским проектом по внедрению мер повышения качества лечения при остром инсульте. В 2011 г. результаты исследования QASC продемонстрировали, что внедрение контролируемых медсестрами, основанных на принципах доказательной медицины клинических протоколов ведения лихорадки, гипергликемии и затруднений при глотании («Fever, Sugar, Swallowing» – протоколы FeSS) у пациентов, перенесших инсульт, снизило смертность и инвалидность на 16%, а также уменьшило гипертермию ( $p = 0,001$ ), снизило уровни глюкозы ( $p = 0,02$ ) и улучшило ведение затруднений при глотании ( $p \leq 0,001$ ). В РК в проекте участвуют 3 инсультных центра. На данный момент проект завершился, кураторы из Австралии проводят анализ данных для выпуска статьи по результатам.

С прошлого года активно внедрена программа «FAST 103: спасем одного супердедушку и супербабушку – вместе мы спасем мир», в которой в игровой форме обучают детей младшего школьного возраста распознавать первые симптомы инсульта, в том числе в Астане задействованы 5 школ. Перспективы развития этой инициативы многообещающие, планируется распространить ее на всю республику, и поддержка ВОЗ и МЗ РК получена.

В этом году специалистами центра проводится значительная методическая работа – разработаны Клинические протоколы «Ишемический инсульт», «Транзиторная ишемическая атака», «Эндоваскулярное лечение ишемического инсульта», которые находятся на этапе пересмотра. Проведена их экспертиза в РЦРЗ, готовится документация на ОКК в МЗ РК.

Проект Телемедицина предусматривает проведение телеконсультаций – за 2021 г. их осуществ-

лено более 150. Пилотный проект «Telestroke 24/7» предполагает наличие единого консультативного «24/7 Telestroke-центра» и будет представлен в качестве интегрированной системы, включающей возможности онлайн-консультаций, координации медицинскими процессами между специалистами, обмен медицинскими данными, возможности просмотра и хранения данных, а также систему содействия экстренной транспортировки пациентов. По линии санитарной авиации за 2021 г. в НЦН доставлено 65 пациентов, проведено 23 очных консультации и 10 операций в регионах.

В прошлом году в Предвыборной программе кандидата в президенты РК Токаева Касым-Жомарта Кемелевича «Справедливый Казахстан – для всех и для каждого. Сейчас и навсегда» (октябрь 2022 г.) был озвучен и затем внесен в Указ Президента Республики Казахстан от 26 ноября 2022 г. № 2 «О мерах по реализации предвыборной программы Президента Республики Казахстан «Справедливый Казахстан – для всех и для каждого. Сейчас и навсегда» пункт 98 об открытии единого консультативного ИЦ в Казахстане для оказания своевременной помощи. Надеемся, что при строительстве новой больницы будет учтен этот единый консультативный ИЦ в системе 24/7, который сможет иметь связь со всеми ИЦ второго и третьего уровней для своевременного и солидарного решения вопросов диагностики и лечения инсультных пациентов. Предполагается, что на первом этапе будут подключены ИЦ третьего уровня, а затем и все остальные.

#### Ожидаемые результаты этой работы:

- Оказание своевременной и специализированной медицинской помощи при инсульте может значительно сократить количество людей с инвалидностью вследствие инсульта и снизит социально-экономическое бремя.
- Создание Республиканского ИЦ окажет влияние на консолиди-

рованное решение о принятии в тактике и диагностике пациентов с инсультом, а также улучшит взаимосвязь в оказании методологической помощи инсультных центров 2 и 3 уровня.

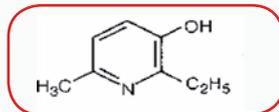
- Улучшит доступность в образовательных программах мультидисциплинарной команды в лечении инсульта (неврологи, нейрохирурги, реабилитологи, логопеды, психологи и т.д.) и медицинских сестер.
- Впервые в РК будет создан единый «24/7 Telestroke-центр» для проведения консультаций при инсульте на стационарном этапе оказания медицинской помощи пациенту с возможным инсультом до высокотехнологичной медицинской услуги.
- Увеличение точности постановки диагноза и назначения солидарного соответствующего лечения.
- Возможность проведения своевременного лечения пациентов в географически отдаленных районах.
- Увеличение числа благоприятных исходов, снижение смертности и заболеваемости от ОНМК.

Вторую часть своего доклада Ержан Боранбаевич посвятил освещению одного из наиболее сложных вопросов выбора эффективной и безопасной нейропротективной терапии, которая относится к основополагающим направлениям терапии больных с ИИ. Основная цель лечения – защита нейронов от повреждающего действия ишемического каскада на клеточном и молекулярном уровнях. Накопленный опыт показал, что зона необратимых изменений в головном мозге при ИИ нарастает постепенно, по мере развития той или иной ступени ишемического каскада. Своевременное вмешательство с применением нейропротективных средств может предупредить или затормозить механизмы, которые приводят к гибели нейронов в области ишемизированной ткани.

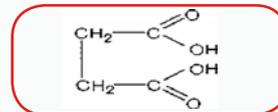
Нейропротекция относится к терапевтической концепции не-

## Мексидол®

2-ЭТИЛ-6-МЕТИЛ-3-ГИДРОКСИПИРИДИН



СУКЦИНАТ



Мексидол - действует как антиоксидант, а с другой стороны, благодаря наличию в его формуле янтарной кислоты проявляет антигипоксические свойства, улучшая энергетический обмен в клетке.

Имеет в своей фармакологической формуле метаболит цикла трикарбоновых кислот – сукцинат, обеспечивающий гораздо более мощные антиоксидантные и антигипоксические свойства, нежели другие антиоксидантные препараты, оказывающие позитивное влияние на основные звенья патогенеза заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления и кислородозависимыми патологическими состояниями.

Химическая формула препарата Мексидол® и механизм действия объясняют его чрезвычайно малые побочные эффекты, хорошую переносимость и минимум противопоказаний.

Рисунок 6. Химическая формула препарата Мексидол®

посредственного воздействия на мозговую ткань с целью ее сохранения или отсрочивания инфаркта в зоне пенумбры (в отличие от реперфузии ткани мозга). Первичная нейропротекция направлена на прерывание быстрых механизмов глутамат-кальциевого каскада с целью коррекции дисбаланса возбуждающих и тормозных нейротрансмиттеров. Вторичная нейропротекция направлена на прерывание отсроченных механизмов смерти клеток и включает применение трофических факторов, антиоксидантов, нейропептидов и т.д. Нейропротективная защита поврежденной ишемическим процессом нервной ткани эффективнее в ранние сроки развития ИИ.

К лекарственным препаратам, улучшающим метаболизм нейронов, относится Мексидол® (этилметилгидроксипиридина сукцинат), который на протяжении многих лет активно применяется в неврологии при лечении больных с острыми и хроническими цереброваскулярными заболеваниями.

Мексидол® – оригинальный антиоксидант, антигипоксикант и мембранопротектор, который состоит из двух связанных и функционально значимых соединений: этилметилгидроксипиридина и сукцината, сочетание которых обуславливает его мультимодальные свойства. Хи-

мическая формула препарата Мексидол® (рис. 6) и механизм действия объясняют его чрезвычайно малые побочные эффекты, хорошую переносимость и минимум противопоказаний. Имеет в своей фармакологической формуле метаболит цикла трикарбоновых кислот – сукцинат, обеспечивающий гораздо более мощные антиоксидантные и антигипоксические свойства, нежели другие антиоксидантные препараты, оказывающие позитивное влияние на основные звенья патогенеза заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления и кислородозависимыми патологическими состояниями.

Мексидол® вызывает усиление компенсаторной активации аэробного гликолиза и снижает степень угнетения окислительных процессов в цикле Кребса в условиях гипоксии с увеличением образования АТФ и креатинфосфата, активизирует энергосинтезирующие функции митохондрий и стабилизирует клеточные мембраны. Ценность Мексидола состоит в том, что кроме прямого влияния на процессы, происходящие в цикле Кребса, препарат обладает мультимодальным действием, а также положительным влиянием на состояние реологических свойств крови и агрегационную способность тромбоцитов. Ряд исследований указы-

вает на антиатерогенное действие Мексидола, развивающееся за счет способности тормозить перекисное окисление липидов и оказывать протективное действие на локальные сосудистые механизмы атерогенеза.

Мексидол® подавляет развитие глутаматиндуцируемой нейротоксичности, аскорбатзависимого (неферментативного) и НАДФН2-зависимого (ферментативного) железоиндуцируемого перекисного окисления липидов, обладает способностью связывать супероксидный анион-радикал, повышает активность Se-зависимой глутатионпероксидазы. Эти эффекты лежат в основе его антиоксидантного и антигипоксанта действия. Результаты хемореактивного анализа молекулы Мексидола показали, что главными мишенями его фармакологического действия являются ацетилхолиновые и ГАМК-А-рецепторы, ферменты ЦОГ-2, 5-ЛОГ и PPAR-рецептор.

Основные эффекты Мексидола – антиоксидантный, антигипоксанта и мембранопротекторный, а также уменьшение глутаматной эксайтотоксичности. Благодаря их сочетанию Мексидол® оказывает нейропротекторный эффект. Мексидол® также обладает ноотропным, антиамнестическим и анксиолитическим эффектами. Этилметилгидроксипиридина сукцинат не только реализует антиоксидантные и антигипоксанта свойства в зоне ишемии, но также снижает выраженность эндотелиальной дисфункции и нормализует реологические свойства крови за счет увеличения соотношения простациклин/тромбоксан А2, торможения синтеза лейкотриенов и снижения АДФ-индуцированной агрегации тромбоцитов, активирует иммунную систему организма.

Преимуществами препарата являются сочетание широты терапевтического эффекта с высоким профилем безопасности, отсутствие седативного, миорелаксирующего и стимулирующего действия.

Л.В. Стаховская, Н.А. Шамалов, Д.Р. Хасанова, Е.В. Мельникова с



Рисунок 7. Дизайн исследования ЭПИКА

соавт. представили результаты рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого в параллельных группах исследования эффективности и безопасности Мексидола при длительной последовательной терапии у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ишемического инсульта (ЭПИКА).

Цель исследования – оценить эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом (раствор (для в/в и в/м введения), таблетки) у пациентов с полушарным ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Для этого было проведено мультицентровое проспективное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах.

Критерии включения были следующие:

1. Полушарный ишемический инсульт, первичный, подтвержденный методами нейровизуализации (КТ или МРТ).
2. Пациенты обоего пола, от 40 до 80 лет.
3. Пациенты, способные понимать цели настоящего исследования и соблюдать требования Протокола.
4. Время от начала развития инсульта – не более 72 часов.
5. Оценка по шкале Рэнкина от 3 и более баллов на момент

включения в исследование.

6. Оценка по шкале NIHSS от 5 до 20 баллов.
7. Оценка по шкале депрессии Бека < 19 баллов.
8. Подписанное информированное согласие.
9. Наличие отрицательного теста на беременность у женщин детородного возраста.
10. Согласие на использование адекватных методов контрацепции.

Участники исследования методом простой рандомизации распределялись на две группы. Пациенты 1-й группы получали Мексидол® в течение 10 дней по 500 мг/сут в/в капельно с последующим приемом таблеток (125 мг) по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 8 нед, пациенты 2-й группы получали плацебо по аналогичной схеме. Продолжительность курса лечения Мексидолом составила 66 (10+56) дней, общая продолжительность участия пациента в исследовании составила не менее 67 дней и не более 71 дня (рис.7).

Все пациенты, участвующие в исследовании, получали в полном объеме терапию по поводу ИИ, согласно стандартам оказания медицинской помощи и клиническим рекомендациям. Не разрешалось назначение/применение препаратов и/или биологически активных добавок следующих групп: препаратов, содержащих янтарную кислоту и ее соли (реамберин, ремаксол, цитофлавин); витамина В6

и/или его производных; антиоксидантов и антигипоксантов; ноотропов. В исследование был включен 151 пациент (62 мужчин и 89 женщин), из которых рандомизированы 150 пациентов (62 мужчин и 88 женщин) в возрасте от 40 до 79 лет; один пациент выбыл из исследования на этапе скрининга. Из 150 пациентов, допущенных к применению препарата, завершил исследование 141, выбыли досрочно 9. В анализ эффективности включены 124 пациента, завершивших исследование согласно протоколу. Кроме того, анализ эффективности был проведен в субпопуляциях пациентов: в группу больных с сахарным диабетом (СД) вошли 24 пациента (11 из 1-й группы и 13 из 2-й), в группу больных, которым была проведена ТЛТ – 22 пациента (по 11 пациентов из 1-й и 2-й групп). В анализ безопасности включены данные 150 пациентов (62 мужчин и 88 женщин), прошедших клиническое и лабораторно-инструментальное обследование. Группы были сопоставимы по демографическим, клиническим и лабораторным данным (рис. 8).

К первичному критерию оценки эффективности (первичная конечная точка) относились результаты тестирования по модифицированной шкале Рэнкина на момент окончания курса терапии. Ко вторичным критериям оценки эффективности (вторичные конечные точки) относились результаты тестирования на момент окончания курса терапии: шкала инсульта Национального института здоровья, индекс Бартел, скрининговый опросник для определения когнитивных нарушений, набор тестов для оценки лобной дисфункции, шкала депрессии Бека, опросник оценки качества жизни (EQ-5D).

По первичному критерию оценки эффективности в обеих группах отмечалась положительная динамика, которая отразилась в уменьшении средних значений при оценке по модифицированной шкале Рэнкина (рис. 9). При этом на 5-м визите отмечена статистически

Характеристика	Все пациенты (n = 150)		Сахарный диабет (n = 31)		Тромболизис (n = 24)	
	Мексидол® (n = 75)	Плацебо (n = 75)	Мексидол® (n = 15)	Плацебо (n = 16)	Мексидол® (n = 12)	Плацебо (n = 12)
Пол М	41,3%	41,3%	46,7%	31,3%	41,7%	41,7%
Пол Ж	58,7%	58,7%	53,3%	68,8%	58,3%	58,3%
Возраст, лет	63,9 (±10,2)	61,5 (±8,7)	66,1 (±9,4)	64,1 (±8,7)	63,5 (±14,9)	61 (±11,6)
Рост, см	168,6 (±8,7)	168,4 (±8,6)	167,2 (±7,6)	169,1 (±8,8)	170,8 (±7,6)	167,3 (±7,6)
САД, мм рт.ст	138,8 (±14,3)	138,7 (±14,8)	143,3 (±18,7)	144,6 (±17,4)	140,6 (±18,6)	142,1 (±19,2)
ДАД, мм рт.ст	83,6 (±7,8)	81,6 (±8,0)	83,6 (±7,4)	85,2 (±8,2)	84,7 (±10,6)	83,2 (±10,2)
Глюкоза	6,6 (±2,4)	6,5 (±2,7)	10,0 (±3,4)	9,2 (±4,9)	6,3 (±1,8)	5,5 (±0,9)
Холестерин	5,8 (±1,2)	5,4 (±1,2)	6,6 (±1,5)	5,5 (±1,3)	5,5 (±1,0)	5,4 (±1,2)

Рисунок 8. Демографическая и клинико-лабораторная характеристика групп исследования ЭПИКА

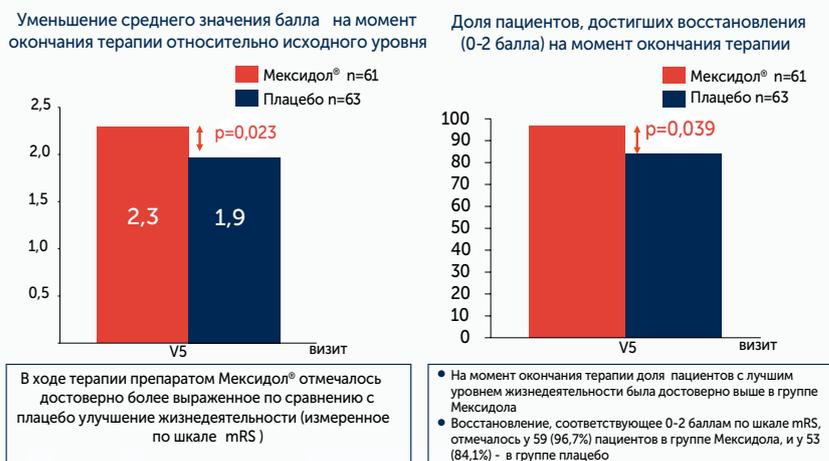


Рисунок 9. Результаты тестирования по модифицированной шкале Рэнкина (первичный критерий оценки эффективности)

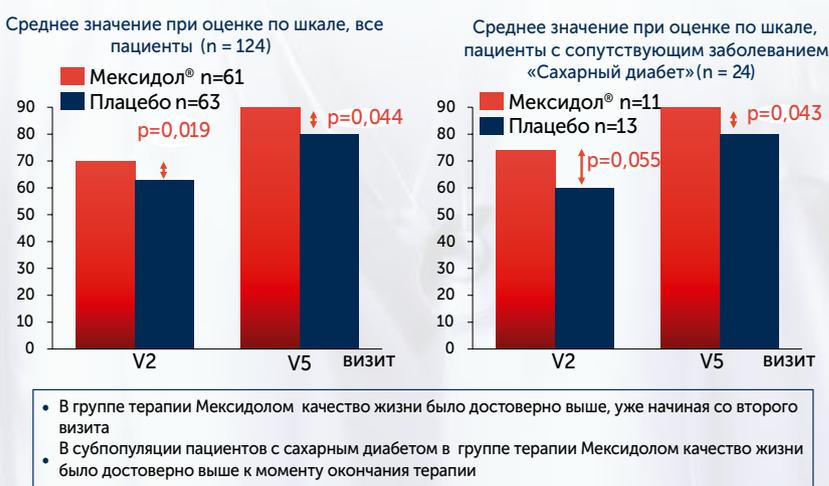


Рисунок 10. Результаты тестирования по опроснику качества жизни EQ-5D

значимая разница между группами (p=0,04): в 1-й группе – 1,1±0,8 балла, во 2-й – 1,5±1,0 балла.

При оценке состояния по когнитивно-аффективной субшкале

шкалы депрессии Бека в обеих группах наблюдалась статистически значимая разница между исходным уровнем и значениями на момент окончания терапии

#### Мобильность:

1. 87% пациентов, получавших терапию Мексидолом, отметили, что у них не возникает никаких проблем с передвижением
2. У меня затруднения при передвижении
3. Я полностью прикован к постели



#### Самообслуживание

1. 79% отметили, что у них не возникает проблем с самообслуживанием
2. У меня некоторые проблемы с умыванием либо одеванием
3. Я совершенно не могу самостоятельно мыться и одеваться



#### Бытовая активность

1. 71% пациентов считали, что у них нет проблем с выполнением повседневных привычных обязанностей (работа, учеба, ведение домашнего хозяйства, отдых)
2. У меня имеются некоторые проблемы с выполнением повседневных привычных обязанностей
3. Я совершенно не могу выполнять повседневные привычные обязанности



#### Боль/Дискомфорт

1. 85% пациентов не испытывали боли либо дискомфорта
2. Я испытываю умеренные боли либо дискомфорт
3. Я испытываю чрезвычайные боли и дискомфорт



#### Тревога/Депрессия

1. 89% пациентов не испытывали тревоги либо депрессии
2. Я испытываю умеренную тревогу либо депрессию
3. Я испытываю чрезвычайную тревогу либо депрессию



Подавляющее большинство пациентов в группе терапии Мексидолом отметили, что у них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии

**Рисунок 11.** Профиль пациента группы терапии Мексидолом по данным на момент окончания терапии по опроснику качества жизни EQ-5D

( $p < 0,001$ ). В субпопуляции пациентов с СД статистически значимая ( $p = 0,014$ ) разница между исходными и конечными значениями была обнаружена в 1-й группе и отсутствовала во 2-й. Статистически значимая разница между группами была выявлена на 2, 4 и 5-м визитах.

При тестировании по опроснику качества жизни EQ-5D (рис. 10) наблюдалась значимая динамика ( $p < 0,001$ ) по ходу исследования и статистически значимая разница между значениями на 1-м и 5-м визитах в обеих группах ( $p < 0,001$ ). Статистически значимая разница между группами зафиксирована на 2-м и 5-м визитах. Аналогичные результаты получены в субпопуляции пациентов с СД, у которых определялись значимая динамика по ходу исследования и достоверные различия между значениями на 1-м и 5-м визитах ( $p = 0,004$  для 1-й группы;  $p = 0,005$  для 2-й). Значимая разница между группами выявлена на 5-м визите, что подтвердило – в субпопуляции пациентов с СД в группе терапии

Мексидолом качество жизни было достоверно выше к моменту окончания терапии.

При раздельном анализе функций по опроснику EQ-5D (шкала сферы здоровья «передвижение») в обеих группах терапии (рис. 11) выявили значимую ( $p < 0,001$ ) линейную зависимость в сторону увеличения числа пациентов с отсутствием проблем с передвижением. Установлено, что подавляющее большинство пациентов в группе терапии Мексидолом отметили, что у них не возникает никаких проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, не испытывали боли и дискомфорта, тревоги и депрессии.

Оценка безопасности и переносимости терапии Мексидолом по сравнению с плацебо расценена как удовлетворительная; зарегистрировано 41 нежелательное явление (НЯ) у 32 пациентов. Отмечено 37 случаев НЯ у 28 больных и 4 случая серьезных НЯ. В большинстве зарегистрированных НЯ связь с исследуемыми препаратами опре-

делена как отсутствующая, в 3 случаях – как возможная. Эти отклонения носили случайный характер и могли развиваться в том числе на фоне основного и сопутствующих заболеваний. Достоверных различий по частоте выявления НЯ и серьезных НЯ у пациентов обеих групп выявлено не было. Полученные данные свидетельствуют о сопоставимом профиле безопасности препарата Мексидол® (раствор для в/в и в/м введения и таблетки, покрытые оболочкой) и плацебо при применении у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ.

#### Выводы исследования ЭПИКА:

- В ходе терапии Мексидолом отмечалось достоверно более выраженное по сравнению с плацебо улучшение жизнедеятельности, оцененное по шкале mRS.
- Неврологический дефицит был достоверно ниже в группе терапии Мексидолом при тестировании по шкале NIHSS на

момент окончания терапии по сравнению с плацебо.

- Терапия Мексидолом способствовала достоверному улучшению качества жизни (опросник EQ-5D) и снижению депрессии (шкала Бека) уже начиная со второго визита.
- В субпопуляции пациентов с СД в группе терапии Мексидолом качество жизни было достоверно выше к моменту окончания терапии.
- Доказана безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом у пациентов с ИИ в остром и раннем восстановительном периодах. Результаты исследования свидетельствуют, что Мексидол® в режиме последовательной терапии обладает благоприятным профилем переносимости и безопасности. Рекомендовано включение препарата Мексидол® в терапию пациентов в

остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Рекомендованная схема терапии препарата Мексидол® при нейрореабилитации ОНМК: в целях достижения максимального терапевтического эффекта назначается длительная последовательная терапия – сначала Мексидол® назначается в инъекционной форме в/в капельно по 500 мг в сутки (10 мл) в течение 14 дней (фаза насыщения терапевтическим эффектом), с последующим переходом на таблетированную форму по 250 мг 3 раза в день, в течение 2 месяцев (фаза максимизации терапевтического эффекта), с рекомендацией повторного курса через полгода.

Таким образом, эффективность и безопасность длительной последовательной терапии Мексидолом доказана в ходе клинического исследования у пациентов в остром и раннем восстановительном периодах полушарного ИИ. При терапии

Мексидолом достоверно уменьшаются симптомы и функциональные нарушения, измеренные по модифицированной шкале Рэнкина, по шкале инсульта Национального института здоровья. Положительное воздействие терапии Мексидолом отмечено у пациентов с сопутствующим СД, а именно достоверное улучшение качества жизни, уже начиная со 2-го визита, отсутствие проблем с передвижением, самообслуживанием, выполнением повседневных дел, такие пациенты не испытывали боль и дискомфорт, тревогу и депрессию, т. е. качество их жизни к моменту окончания терапии было достоверно выше, что позволяет рекомендовать включение препарата Мексидол® в терапию пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ.

Подготовила

Э. В. Супрун – доктор медицинских наук, профессор, Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины, г. Харьков

Использованные сокращения:

ИИ – ишемический инсульт

ИЦ – инсультные центры

НЯ – нежелательные явления

ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения

СД – сахарный диабет

НЯ – нежелательные явления

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

## Мексидол® ФОРТЕ 250

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от «28» августа 2023 г. №N066602

### ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ

Мексидол® ФОРТЕ 250

### МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ

Нет

### ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА, ДОЗИРОВКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 250 мг

### ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Нервная система. Препараты для лечения заболеваний нервной системы другие.

Код АТХ N07XX

### ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

- последствия острых нарушений мозгового кровообращения, в т. ч. после транзиторных ишемических атак, в фазе субкомпенсации в качестве профилактических курсов
- легкая черепно-мозговая травма, последствия черепно-мозговых травм
- энцефалопатии различного генеза (дисциркуляторные, дисметаболические, посттравматические, смешанные)
- синдром вегетативной дистонии
- легкие когнитивные расстройства атеросклеротического генеза
- тревожные расстройства при невротических и невротоподобных состояниях
- ишемическая болезнь сердца в составе комплексной терапии
- купирование абстинентного синдрома при алкоголизме с преобладанием невротоподобных и вегетативно-сосудистых расстройств, постабстинентные расстройства
- состояния после острой интоксикации антипсихотическими средствами
- астенические состояния, а также для профилактики развития соматических заболеваний под воздействием экстремальных факторов и нагрузок
- воздействие экстремальных (стрессорных) факторов

### ПЕРЕЧЕНЬ СВЕДЕНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДО НАЧАЛА ПРИМЕНЕНИЯ

#### Противопоказания

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- острые нарушения функции печени и/или почек
- детский и подростковый возраст до 18 лет (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)
- беременность, грудное вскармливание (в связи с недостаточной изученностью действия препарата)
- непереносимость лактозы, дефицит лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

#### Необходимые меры предосторожности при применении

Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью фруктозы, непереносимостью галактозы, галактоземией или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

#### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Мексидол® ФОРТЕ 250 сочетается со всеми препаратами, используемыми для лечения соматических заболеваний.

Усиливает действие бензодиазепиновых препаратов, антидепрессантов, анксиолитиков, противоэпилептических средств (карбамазепина) и противопаркинсонических средств (леводопа), нитратов. Уменьшает токсическое действие этанола.

#### Специальные предупреждения

##### Дети

У пациентов в возрасте до 18 лет прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

##### Пациенты пожилого возраста

Корректировка дозы для пожилых пациентов не требуется.

##### Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с острой печеночной недостаточностью прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

##### Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с острой почечной недостаточностью прием препарата Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан.

##### Во время беременности или лактации

Препарат Мексидол® ФОРТЕ 250 противопоказан при беременности и в период грудного вскармливания.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

В период приема препарата следует соблюдать осторожность при работе, требующей быстроты психофизических реакций (управление транспортными средствами, механизмами и т.п.).

### РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

#### Режим дозирования

По 250 мг 3 раза в сутки. Максимальная разовая доза - 250 мг (1 таблетка), максимальная суточная доза - 750 мг (3 таблетки).

#### Метод и путь введения

Внутрь.

#### Частота применения с указанием времени приема

Начальная доза - 250 мг (1 таблетка) 1-2 раза в сутки с постепенным повышением до терапевтического эффекта.

#### Длительность лечения

Длительность лечения - 2-6 недель; для купирования алкогольной абстиненции - 5-7 дней. Продолжительность курса терапии у пациентов с ишемической болезнью сердца не менее 1,5 - 2 месяцев.

Повторные курсы (по рекомендации врача), желательны проводить в весенне-осенние периоды.

#### Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы: сонливость, бессонница.

Лечение: в связи с низкой токсичностью передозировка маловероятна. Лечение, как правило, не требуется, симптомы исчезают самостоятельно в течение суток. При выраженных проявлениях проводится поддерживающее и симптоматическое лечение.

#### Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Для разъяснения способа применения лекарственного препарата рекомендуется обратиться за консультацией к медицинскому работнику или лечащему врачу.

#### Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае

##### Очень редко

- ангионевротический отек, крапивница
- сонливость
- головная боль
- сухость во рту; тошнота; боль, жжение и дискомфорт в эпигастральной области; изжога; метеоризм; диарея
- сыпь, зуд, гиперемия

При возникновении ожидаемых лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственных препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан <http://www.ndda.kz>

### ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ СВЕДЕНИЯ

#### Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество - этилметилгидроксипиридина сукцинат - 250,00 мг

вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, повидон К-30, магния стеарат;

пленочная оболочка: гипромеллоза, титана диоксид E171, лактозы моногидрат, макрогол 4000, триацетин, краситель железа оксид красный E172, краситель железа оксид желтый E172

#### Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой светло-розового цвета. На поперечном разрезе ядро почти белого цвета.

#### ФОРМА ВЫПУСКА И УПАКОВКА

По 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой.

По 4 контурные ячейковые упаковки вместе с инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата на казахском и русском языках в пачку картонную.

#### СРОК ХРАНЕНИЯ

3 года. Не применять по истечении срока годности!

#### Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте, при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

#### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту

#### СВЕДЕНИЯ О ПРОИЗВОДИТЕЛЕ

ЗАО «ЗиО-Здоровье»

Россия, 142103, Московская обл., г. Подольск, ул. Железнодорожная, д. 2

тел./факс: +7 (495) 419-20-64, e-mail: [zio@zio-zdorovie.ru](mailto:zio@zio-zdorovie.ru)

#### ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «НПК «ФАРМАСОФТ»

Россия, 115407, г. Москва, ул. Судостроительная, д. 41, этаж 1, пом. 12

тел./факс: +7 (495) 626-47-55, e-mail: [pharmasoft@pharmasoft.ru](mailto:pharmasoft@pharmasoft.ru)

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Республика Казахстан

ТОО «Registrarius»

г. Алматы, 050040, Бостандыкский район, ул. Байзакова 280,

БЦ Almaty Towers, Коворкинг Центр SmArt.Point, офис 29.

тел. +7 727 3131207, e-mail: [info@registrarius.org](mailto:info@registrarius.org)

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14

## Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики



С.А. Зозуля, З.В. Сарманова, И.Н. Отман, Т.П. Ключник  
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»; Россия, г. Москва

**Цель обзора:** представить данные литературы и результаты собственных исследований относительно воспалительных биомаркеров, выявляемых с диагностической и прогностической целью у пациентов с шизофренией.

**Основные положения.** Особое внимание уделяется медицинской технологии «Нейроиммунотест», разработанной в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», и ее использованию для изучения патогенеза шизофрении, особенностей состояния иммунной системы при различных психопатологических расстройствах, а также для мониторинга, прогноза заболевания и оценки эффективности терапии.

**Заключение.** Данные литературы, а также результаты собственных исследований свидетельствуют о ключевой роли иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формировании психопатологических расстройств у пациентов с шизофренией. Стратификация пациентов с шизофренией не только по особенностям клинической симптоматики, но и по профилю иммунных маркеров позволяет объективизировать их состояние и прогнозировать эффективность персонализированной терапии, в связи с чем этот подход представляет интерес для практического использования в клинической психиатрии.

**Ключевые слова:** воспаление, биомаркеры, нейроиммунотест, уровень активации иммунной системы, шизофрения

Для цитирования: Зозуля С.А., Сарманова З.В., Отман И.Н., Ключник Т.П. Маркеры воспаления при шизофрении для науки и практики. Доктор.Ру. 2023;22(6):7–14. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14

### Inflammatory Markers in Schizophrenia Patients: Scientific and Practical Significance

S.A. Zozulya, Z.V. Sarmanova, I.N. Otman, T.P. Klyushnik

Federal State Budgetary Scientific Institution «Mental Health Research Centre»; 34 Kashirskoye Highway, Moscow, Russian Federation 115522

**Objective:** To present literature data and results of own studies of inflammatory biomarkers identified in schizophrenia patients for diagnostic and forecasting purposes.

**Key points.** Special attention is paid to the medical technique called Neuroimmunotest developed at the Scientific Centre for Mental Health and its use in the study of schizophrenia pathogenesis, immune system status in various psychopathologic disorders, as well as for disease monitoring, forecasting and therapy efficiency assessment.

**Conclusion.** The literature data and results of own studies demonstrate the key role of immune mechanisms, primarily of inflammation, in the development of psychopathologic disorders in schizophrenia patients. Classification of schizophrenia patients not only on the basis of clinical manifestations, but also using the immune marker profile makes it possible to objectify their condition and forecast the efficiency of personified therapy; therefore, this approach is of interest for practical application in clinical psychiatry.

**Keywords:** inflammation, biomarkers, neuroimmunotest, level of immune system activation, schizophrenia

For citation: Zozulya S.A., Sarmanova Z.V., Otman I.N., Klyushnik T.P. Inflammatory markers in schizophrenia patients: scientific and practical significance. Doctor.Ru. 2023;22(6):7–14. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-6-7-14

По современным представлениям, ключевую роль в развитии шизофрении играет процесс воспаления в мозге (нейровоспаление), ассоциированный с системным воспалением (кровенное русло).

Возрастающий интерес к изучению воспаления/нейровоспаления при шизофрении сопровождается значительным ростом числа научных работ, посвященных этому

направлению. По данным базы PubMed, начиная с 1963 года по рассматриваемой проблеме размещено 2493 публикации, из них более 50 % – за последние пять лет, что, несомненно, свидетельствует о ее высокой актуальности.

Цель обзора состоит в представлении данных литературы, а также результатов собственных многолетних исследований, касающихся ис-

пользования в клинической практике маркеров воспаления при шизофрении. Полученные данные нашли применение в практической психиатрии при ранней диагностике, мониторинге состояния пациентов, оценке результатов проведенного лечения и прогнозе дальнейшей траектории заболевания.

Основным признаком нейровоспаления является активация им-

мунокомпетентных клеток мозга – микроглии и астроглии, участвующих в фагоцитозе и презентации антигена. В ответ на воздействие повреждающих факторов клетки микроглии синтезируют провоспалительные цитокины, хемокины, белки системы комплемента и активные формы кислорода. Эти процессы в совокупности определяют интенсивность воспалительной реакции и могут приводить к нарушению нейротрансмиссии, а также повреждению липидов мембран, нейрональных белков, митохондрий и ДНК, нарушению функций и гибели нейронов, потере межнейрональных связей [1].

Исследования свидетельствуют, что воспаление в мозге ассоциировано с воспалением в кровяном русле. Реализация воспалительного ответа в крови осуществляется преимущественно нейтрофилами и моноцитами и, как и в мозге, происходит путем фагоцитоза, презентации антигена, а также за счет синтеза большого количества медиаторов воспаления – провоспалительных цитокинов, активных форм кислорода и азота и др. [2, 3]. Взаимосвязь между развитием воспалительных реакций на периферии и в мозге осуществляется посредством цитокинов [4].

О вовлеченности иммунной системы в патогенез шизофрении свидетельствуют повышенные уровни воспалительных маркеров в спинномозговой жидкости и сыворотке крови пациентов [5], ассоциация шизофрении с определенными вариантами генов иммунной системы [6], а также результаты экспериментальных исследований, которые демонстрируют изменения поведения и нарушения в «когнитивной» и «эмоциональной» сферах у животных, опосредованные повышением уровня цитокинов [7]. В пользу высказанного положения свидетельствуют клиничко-биологические корреляции между уровнями воспалительных маркеров крови и выраженностью психопатологической симптоматики у больных шизофренией, оцененной с помощью психометрических шкал [5].

Вследствие наличия нейроиммунных взаимосвязей для оценки уровня воспаления в мозге могут быть использованы различные маркеры, определяемые в крови пациентов. По данным литературы, с этой целью используются интерлейкины, хемокины, рецепторы к цитокинам, иммунциты, показатели гемостаза, белки системы комплемента, протеолитические ферменты, маркеры апоптоза, молекулы клеточной адгезии, нейроантигены и нейроспецифические антитела, другие показатели [3–5].

Наиболее известными и часто используемыми маркерами воспаления при шизофрении являются провоспалительные (ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, -12, -17, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$ ) и противовоспалительные цитокины (ИЛ-4, -10, -13, ТФР- $\beta$ ), а также острофазные белки (преимущественно СРБ). Отечественные и зарубежные исследователи изучают связь уровней этих маркеров с особенностями психопатологической симптоматики у пациентов с шизофренией, тяжестью позитивных и негативных симптомов, выраженностью когнитивных нарушений, а также стадией заболевания, эффективностью терапии и клиническим исходом [8–10].

Показано, что показатели цитокинов и других воспалительных биомаркеров коррелируют как с позитивной, так и с негативной симптоматикой. Так, выявлены положительные корреляции между уровнем СРБ и выраженностью позитивных симптомов у пациентов с первым эпизодом шизофрении, ранее не получавших лекарственных препаратов, а также между уровнем этого белка и концентрацией активных форм кислорода, что подтверждает участие воспаления и окислительного стресса в развитии шизофрении [11].

В работах D.R. Goldsmith и соавт. изучалась ассоциация уровней ряда воспалительных маркеров (ИФН- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , рецепторного антагониста ИЛ-1 (ИЛ-1РА), ИЛ-4, -6, -8, -10 и ФНО- $\alpha$ ) с развитием негативной симптоматики у пациентов

с высоким риском развития психоза, первым психотическим эпизодом и больных шизофренией. Обнаружено, что во всех клинических группах наиболее значимую корреляцию с выраженностью негативных проявлений имеют ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 [12, 13].

Отмечено, что тяжесть позитивных симптомов у пациентов с шизофренией положительно коррелирует с уровнями ИЛ-1 $\beta$ , -6, -8, -10, -17 и ИФН- $\gamma$ , а отрицательно – с уровнями ИЛ-2 и ФНО- $\alpha$ . Выраженность негативных симптомов имеет положительную связь с показателями ИЛ-1 $\beta$ , -6, ФНО- $\alpha$ , ИФН- $\gamma$  и ТФР- $\alpha$ , а отрицательную – с концентрацией ИЛ-17 [14].

Сообщается также о наличии взаимосвязи между воспалительными показателями и тяжестью когнитивных нарушений при шизофрении. Так, по данным ряда авторов, снижение когнитивных функций у пациентов коррелировало с повышением в крови уровней ИЛ-1 $\beta$ , -4, -6, -12, ФНО- $\alpha$ , а также СРБ [15, 16].

Уровни маркеров воспаления и когнитивного дефицита у пациентов с шизофренией коррелируют с данными нейровизуализационных исследований и выявляемыми структурными изменениями мозга, в частности с толщиной лобной коры, объемом задней поясной извилины, изменением коэффициентов количественной анизотропии в области мозолистого тела и др. [17]. Выявлены ассоциации концентраций ИЛ-1 $\beta$ , -6 и ФНО- $\alpha$  с вербальной памятью и объемом гиппокампа у больных шизофренией [18], ИЛ-10 – с нарушением микроструктурной целостности белого вещества [19].

Приводятся данные об изменении уровней воспалительных маркеров на разных этапах течения болезни. Показано, что отклонения от нормы наблюдаются уже на ранних, доклинических стадиях заболевания. Так, цитокиновые профили у лиц из группы высокого или ультравысокого риска развития шизофрении отличаются от таковых у пациентов с первым пси-

хотическим эпизодом, получавших и не получавших лечение. Выявлены различия в соотношении про- и противовоспалительных цитокинов и содержании нитрита азота, а также простагландина – гормоноподобного вещества и медиатора воспаления, усиливающего сосудистую проницаемость, у подростков и взрослых с первым психотическим эпизодом [20].

Появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что уровни маркеров воспаления могут использоваться для прогнозирования траектории дальнейшего развития заболевания. Так, в исследовании В.І. Perry и соавт. с участием 2224 человек проведено изучение связи уровней ИЛ-6 и СРБ с риском развития психоза. Построена регрессионная модель, согласно которой повышенный уровень ИЛ-6 (но не СРБ), выявляемый в детском возрасте, является фактором риска развития психотического приступа в последующие годы [21]. Другим примером могут служить результаты исследования V. Mondelli и соавт. В этой работе в крови 269 пациентов из группы высокого риска развития шизофрении, не получавших лечение, определяли значения 20 воспалительных маркеров, а затем сопоставляли их с вероятностью развития психоза в последующие два года. Полученные данные свидетельствуют, что наиболее значимыми факторами высокого риска шизофрении являются высокие уровни ИЛ-4 и ИЛ-6. Согласно разработанной математической модели, вероятность развития психотического приступа также увеличивается при повышении в крови пациентов концентрации фактора роста эндотелия сосудов и соотношения ИЛ-10/ИЛ-6 [22].

По данным разных авторов, этапы активного течения заболевания характеризуются дальнейшим повышением уровней воспалительных маркеров, а ремиссии разной степени выраженности – их относительным снижением, что позволяет рассматривать некоторые показатели, многократно определенные у конкретного па-

циента, в качестве «маркеров состояния».

По мнению многих исследователей, одним из маркеров воспаления, наиболее информативных для оценки тяжести клинического состояния пациентов с шизофренией, является ИЛ-6 [14, 23]. Другим привлекающим внимание показателем, подходящим также для долгосрочного наблюдения и оценки эффективности лечения таких больных, является СРБ. Многие исследователи подчеркивают, что стойкое повышение уровня СРБ у пациентов с шизофренией связано с худшим клиническим исходом [24]. Однако в отношении этого маркера различными авторами получены противоречивые результаты, что может быть обусловлено функциональной ролью СРБ в развитии иммунного ответа: известно, что он является опсоином, т.е. белком, который присоединяет генетически чужеродные (инфекционные) агенты, способствуя их поглощению фагоцитами [25].

Содержание некоторых цитокинов (ИЛ-4, -6, -8) коррелирует также с длительностью заболевания [26]. По данным И.А. Медновой и соавт., у пациентов, страдающих шизофренией более 10 лет, также наблюдается более высокий уровень ИЛ-10 [27].

Показана связь уровней цитокинов с ответом на антипсихотическую терапию у пациентов с шизофренией. Так, длительно наблюдаемые высокие значения ИЛ-6 и ИФН- $\gamma$  могут быть ассоциированы с резистентностью пациентов к лечению [28]. На уровни цитокинов могут влиять и нейролептики. Однако разные препараты могут оказывать различное действие: в частности, рисперидон снижает концентрации ИЛ-1 $\beta$ , -2, -4, -6 и -10, но повышает содержание ИЛ-12 [29]; оланзапин снижает уровни ИЛ-2, ФНО- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ; клозапин повышает уровни растворимого рецептора к ИЛ-2 (sIL-2R) и ФНО- $\alpha$  [9, 23]. В противоположность этим наблюдениям содержание ИЛ-8 в крови остается неизменным даже после трех месяцев терапии рисперидо-

ном и галоперидолом [10]. Исследования последних лет свидетельствуют, что для объективной оценки клинического статуса пациентов и прогноза течения заболевания более значимы не отдельные маркеры воспаления, а их комбинации и соотношения. Так, например, в качестве показателей, позволяющих прогнозировать клинический исход шизофрении, предлагается использовать соотношения ИЛ-6/ИЛ-10, ФНО- $\alpha$ /ИЛ-10, характеризующие баланс между про- и противовоспалительными механизмами [30].

Сообщается, что «комплексный биомаркер», объединяющий пять биологических показателей (СРБ, белок межклеточной адгезии ICAM-1, сывороточный амилоид А, ИЛ-6 и нейротрофический фактор головного мозга), имеет более высокий коэффициент корреляции с уровнем когнитивного функционирования пациентов, чем отдельные биомаркеры [31].

Важно, что в последние годы предпринимаются попытки оценивать воспалительный процесс при шизофрении с помощью показателей рутинных анализов крови, в частности абсолютного числа отдельных клеточных элементов, а также гематологических индексов, например, соотношения нейтрофилов и лимфоцитов, тромбоцитов и лимфоцитов, моноцитов и лимфоцитов [32].

Используют также базовые иммунограммы, содержащие количественные данные о субпопуляциях моноцитов крови, обладающих различным эффекторным потенциалом в отношении других иммунных клеток [33]. Могут применяться отношение нейтрофилов, а также острофазных белков (СРБ) к белкам крови, например, альбумину, отношение моноцитов к триглицеридам и ЛПВП и другие индексы [26, 34, 35].

В связи с тем, что эволюционно воспаление тесно связано с процессом гемостаза, для оценки уровня воспаления используются также маркеры коагуляции – как отдельные белки (фибриноген), так и показатели пространственно-времен-

ной динамики роста фибринового сгустка: плотность и время задержки роста сгустка, время появления спонтанных сгустков. Как установлено, более 40 % больных шизофренией в остром состоянии имеют риск или шанс тромбозов мелких сосудов мозга, что приводит к развитию когнитивных расстройств. В связи с этим мониторинг показателей воспаления и гемостаза у пациентов с шизофренией важен для предупреждения развития тромботических и гемодинамических нарушений [36].

Значимыми иммунными показателями для оценки тяжести патологического процесса при шизофрении, связанного с вторичными метаболическими нарушениями, являются аутоантитела (аАТ) к антигенам мозга. Считается, что патологический процесс вызывает нарушение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которое способствует проникновению антигенов мозга в кровь и приводит к синтезу специфических аАТ [37]. Соответственно, повышение уровня аАТ в крови пациентов рассматривается как фактор утяжеления течения заболевания.

Исследователи выявляют широкий диапазон уровней воспалительных маркеров при шизофрении, в значительной мере зависящий от клинических особенностей пациентов и стадии заболевания. Нельзя также исключить возможность развития шизофрении без вовлеченности воспаления [38].

В связи с вышесказанным целесообразны выделение подгрупп пациентов с различными спектрами иммунных маркеров и поиск клинико-биологических корреляций внутри выделенных иммунофенотипов, что важно как для диагностических и прогностических целей, так и для оптимизации терапии [39].

Таким образом, на сегодняшний день в литературе описано множество биомаркеров важнейшего патогенетического процесса шизофрении – воспаления. Вместе с тем полученные данные отличаются значительным разнообразием,

включая отрицательные результаты исследований и слабые корреляции с клиническими показателями. Такие расхождения объясняются гетерогенностью шизофрении, небольшими размерами выборок, анализом различных этапов заболевания, гендерным фактором и т.д. На воспаление могут влиять возраст, курение, ожирение, действие лекарств и сопутствующие заболевания [14, 23]. Важно учитывать методы забора и вид биоматериала (плазма, сыворотка или цельная кровь), антикоагулянты, температурный режим и срок хранения проб, спецификации наборов и др. Существенными ограничениями являются короткий период полужизни многих воспалительных молекул, в первую очередь цитокинов, плейотропность их действия и низкие концентрации в крови. Перечисленные факторы могут искажать «биологический градиент», теоретически связывающий степень тяжести шизофрении с активностью воспалительного процесса [40].

Необходимо отметить, что уровень воспаления при шизофрении может зависеть от генетических факторов и определяться полиморфизмами генов иммунной системы, в частности главного комплекса гистосовместимости (HLA), расположенного на хромосоме 6, генов цитокинов и др., а также полиморфизмами, определяющими полигенный риск развития заболевания [41, 42].

В Научном центре психического здоровья разработана медицинская технология «Нейроиммунотест», предусматривающая комплексное определение уровней воспалительных и аутоиммунных маркеров крови. Уровни этих маркеров, как показано в многочисленных клинико-биологических исследованиях, отражают тяжесть и остроту патологического процесса в мозге и коррелируют с особенностями клинической симптоматики больных [43].

Основными показателями, определяемыми в рамках технологии, являются энзиматическая актив-

ность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), функциональная активность  $\alpha 1$ -протеиназного ингибитора ( $\alpha 1$ -ПИ), а также уровни аАТ к астроцитарному белку S100B и основному белку миелина (ОБМ). ЛЭ – протеолитический фермент нейтрофилов, который выбрасывается в кровь из дегранулирующих клеток при развитии воспаления;  $\alpha 1$ -ПИ – острофазный белок, синтезируемый клетками печени и являющийся основным эндогенным ингибитором ЛЭ; уровни аАТ к белку S100B и ОБМ отражают аутоиммунный компонент [44]. Известно, что аАТ, синтезируемые в крови, могут мигрировать через нарушенный ГЭБ в мозг, связываться с белками-мишенями и способствовать развитию вторичных метаболических нарушений, в связи с чем повышенные уровни аАТ в крови пациентов рассматриваются как неблагоприятный фактор, отражающий качественное изменение иммунного воспаления в связи с утяжелением течения заболевания [37]. По совокупности показателей «Нейроиммунотеста» проводится комплексная оценка уровня активации иммунной системы, учитывающая взаимосвязь между врожденным и приобретенным иммунитетом, а также гуморальные и клеточные составляющие. По соотношению активности ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ оценивается активность протеолитической системы воспаления [45]. Она может существенно изменяться при наиболее тяжелых симптомокомплексах шизофрении в связи с критическим нарушением ГЭБ и/или функциональной истощенностью нейтрофилов [46].

К несомненным преимуществам «Нейроиммунотеста» относятся прежде всего высокая концентрация определяемых маркеров воспаления и их относительная стабильность в крови пациентов. Методы, используемые для определения вышперечисленных иммунологических показателей, достаточно просты, что позволяет анализировать большое количество образцов крови и создавать репрезентативные базы данных. Важно также, что применяемый

кинетический спектрофотометрический метод определения энзиматической активности ЛЭ позволяет оценивать общий уровень этого фермента – свободного и находящегося в комплексе с ингибитором (около 70 % ЛЭ в крови находится в комплексе с  $\alpha 1$ -ПИ) [44]. Количественная оценка активности  $\alpha 1$ -ПИ отражает остроту воспалительного процесса вследствие тесной взаимосвязи этого белка с провоспалительным цитокином ИЛ-6, являющимся индуктором его синтеза в печени. Получены также корреляции средней и высокой силы между активностью ЛЭ и  $\alpha 1$ -ПИ и уровнями острофазных белков, а также тромбодинамическими показателями [36]. Выявлена ассоциация активности ЛЭ с перераспределением субпопуляционного состава моноцитов [47].

«Нейроиммунотест» хорошо рекомендовал себя как в научных исследованиях, так и в клинической практике. С использованием этой технологии были выявлены особенности воспалительных реакций при ряде симптомокомплексов шизофрении (кататония, бредовые расстройства, астения), что позволило верифицировать ряд патогенетических гипотез шизофрении, построенных на клинических наблюдениях [48–50]. Практические вопросы, решаемые с помощью «Нейроиммунотеста», касаются диагностики, мониторинга, прогноза, оценки качества ремиссий и эффективности терапии.

Исследования, проведенные нами на различных выборках пациентов с эндогенными психозами, свидетельствуют, что увеличение тяжести патологического процесса в мозге, происходящее в ряду нозологических состояний от аффективных психозов к шизоаффективным психозам и далее к шизофрении, сопровождается ростом уровня активации иммунной системы (рис. 1).

Схожая тенденция наблюдается у пациентов детского возраста с расстройствами аутистического и шизофренического спектра (см. рис. 1). При этом показано,

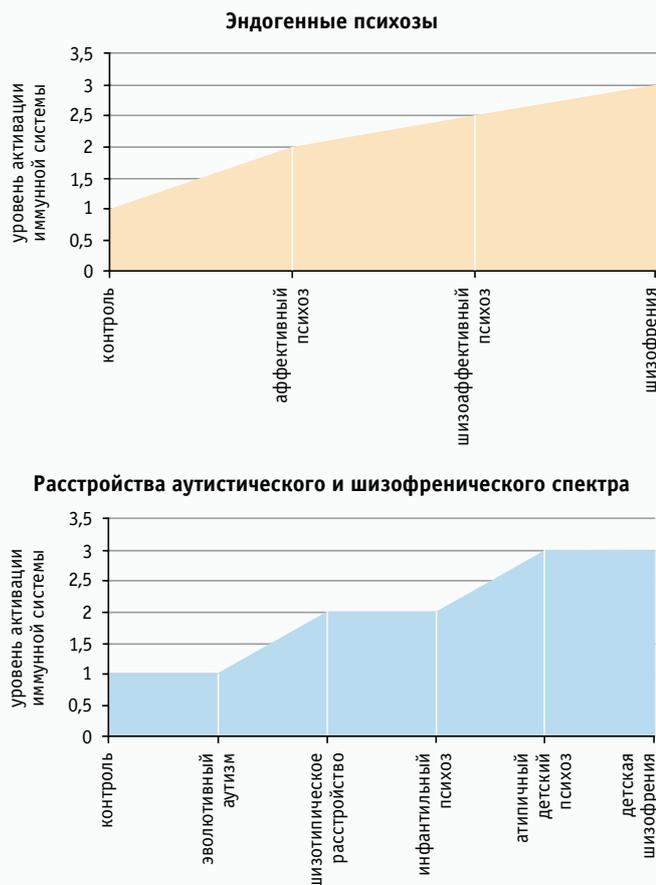


Рисунок 1. Иммунологическая гетерогенность расстройств шизофренического и аутистического спектра

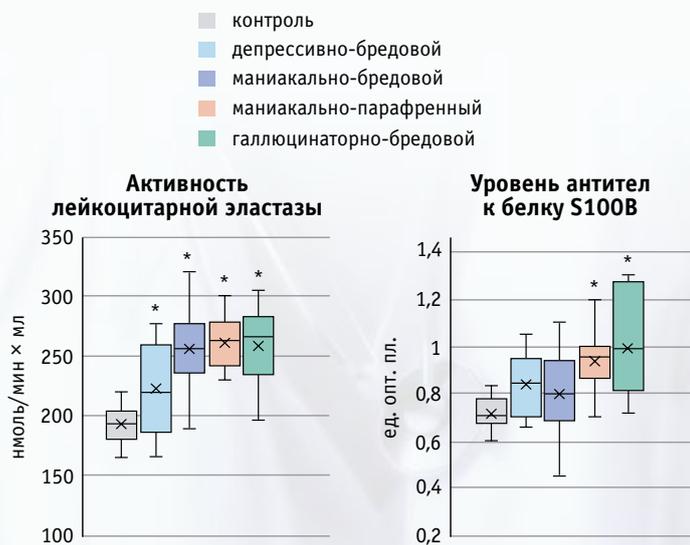


Рисунок 2. Иммунологическая гетерогенность синдромокомплексов шизофрении. Примечание. Знаком (\*) отмечены статистически значимые различия с контролем ( $p < 0,05$ )

что эволютивный аутизм (синдром Аспергера) сопровождается лишь незначительной активацией иммунной системы, не выходящей за пределы контрольного уровня. У пациентов с расстройствами

аутистического и шизофренического спектра уровень активации иммунной системы нарастает от шизотипического расстройства и инфантильного психоза к атипичному детскому психозу и детской

шизофрении, что отражает большую тяжесть психопатологических расстройств у таких больных [51].

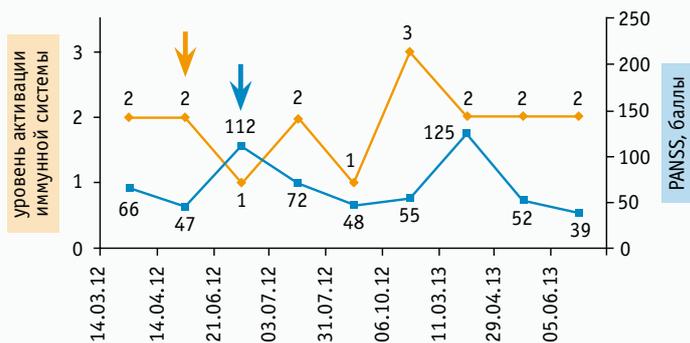
Иммунологическая гетерогенность (количественная и качественная) характерна и для различных синдромокомплексов шизофрении. На рисунке 2 приведено сравнение активности ЛЭ и уровня аАТ к белку S100B у больных шизофренией с различными психопатологическими синдромами.

Можно видеть, что все клинические группы отличаются от контроля по активности как воспалительных (ЛЭ), так и аутоиммунных (аАТ к белку S100B) маркеров. При этом более высокие уровни активации иммунной системы наблюдаются у пациентов с психопатологическими расстройствами наиболее тяжелого регистра – маниакально-паранойными и галлюцинаторно-бредовыми.

Следует отметить, что в каждой клинической группе выявлен большой разброс значений иммунологических показателей. Это свидетельствует о том, что разные спектры иммунных показателей могут выявляться в рамках каждого из рассматриваемых синдромокомплексов. Напротив, разные клинические состояния могут быть ассоциированы со схожими иммунофенотипами. Таким образом, гетерогенность клинических проявлений шизофрении может определяться как различными уровнями воспаления и его особенностями, так и различной генетической нагрузкой, определяющей риск развития этого заболевания [42].

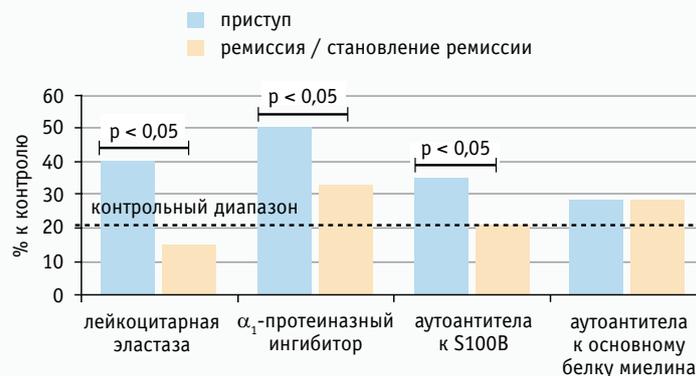
Результаты, иллюстрирующие применение «Нейроиммунотеста» для мониторинга состояния пациентов с шизофренией, представлены на рисунке 3. Можно видеть, что при наблюдении пациентов в течение года клинические (по PANSS) и иммунологические маркеры демонстрируют схожую динамику.

Изменение иммунологических маркеров опережает изменение клинических показателей, что подтверждает их прогностическую значимость.



**Рисунок 3.** Мониторинг состояния пациентов с шизофренией в динамике заболевания.

Примечание. PANSS – шкала оценки позитивных и негативных синдромов



**Рисунок 4.** Иммунологические показатели у пациентов с шизофренией в стадии обострения и ремиссии/становления ремиссии

Развитие психотического приступа, как правило, сопровождается повышением активности воспалительных маркеров, а в 30–40 % случаев – и ростом уровня аАТ к одному или обоим нейроантигенам. В ремиссии и на этапе ее становления наблюдается относительное снижение уровня активации иммунной системы, не достигающее, однако, контрольного показателя, что свидетельствует лишь о терапевтической ремиссии и сохранении продолжающегося патологического процесса (рис. 4).

Особый интерес представляет иммунофенотип, характеризующийся высоким уровнем активации иммунной системы (высокие значения  $\alpha_1$ -ПИ, СРБ, ИЛ-6, а также уровня аАТ к нейроантигенам) и активностью ЛЭ, находящейся в рамках контрольного диапазона или ниже его. Такой профиль выявлен при тяжелых психопатологических состояниях: паракинетиической кататонии и параноидной шизофрении с бредом воздействия

и явлениями психического автоматизма, а также при астеническом синдроме в рамках шизофрении [48–50].

Наличие такого иммунного профиля предположительно может быть связано с функциональной истощенностью нейтрофилов вследствие длительно текущего патологического процесса и/или с критическим нарушением ГЭБ и трансмиграцией нейтрофилов из крови в мозг [46, 52, 53]. Показано, что этот иммунофенотип является неблагоприятным в плане дальнейшего развития психопатологических нарушений [48–50].

### Заключение

Выявляемые различными авторами клиничко-биологические закономерности свидетельствуют о ключевой роли иммунных механизмов, и в первую очередь воспаления, в формировании психопатологических расстройств у пациентов с шизофренией. Тяжесть клинических проявлений коррелирует с ко-

личественными и качественными характеристиками воспалительных реакций, что может служить дополнительным источником информации, объективизируя клиническое и психопатологическое обследование пациентов.

Определение иммунных маркеров, входящих в медицинскую технологию «Нейроиммунотест», является ценным нейробиологическим инструментом для изучения патогенеза шизофрении, а также объективизации и мониторинга состояния пациентов, прогноза развития заболевания и оценки эффективности терапии.

Приведенные в настоящем обзоре данные об иммунологической гетерогенности шизофрении свидетельствуют о том, что выделение групп пациентов, схожих по профилю иммунных маркеров, может представлять значительный интерес для клинической практики, поскольку такие группы объективно

характеризуются различной активностью и тяжестью патологического процесса, различной эффективностью терапии, а также разным прогнозом дальнейшего развития заболевания.

#### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Зозуля С.А. – разработка концепции работы, обзор публикаций по теме статьи, интерпретация данных, написание и научное редактирование текста, оформление; Сарманова З.В. – сбор первичного материала, обработка материалов исследования, применение кинетических методов, оформление; Отман И.Н. – сбор первичного материала, обработка материалов исследования, проведение иммуноферментного анализа; Ключник Т.П. – разработка

концепции работы, интерпретация данных, написание и научное редактирование текста, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов. The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении собственных исследований. This study was not supported by any external sources of funding.

#### Этическое утверждение

Авторские исследования проводились при добровольном информированном согласии законных представителей пациентов и самих пациентов. The study was conducted with the informed consent of the legal representatives of the patients and the patients themselves.

#### Об авторах/About the authors

Зозуля Светлана Александровна/Zozulya, S.A. – к.б.н., ведущий научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 2968-9538. <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>. E-mail: s.ermakova@mail.ru

Сарманова Зоя Викторовна/Sarmanova, Z.V. – к.м.н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 5380-9035. <https://>

[orcid.org/0000-0002-2445-8628](https://orcid.org/0000-0002-2445-8628). E-mail: sarmanova@list.ru

Отман Ирина Николаевна/Otman, I.N. – к.б.н., научный сотрудник лаборатории нейроиммунологии ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. eLIBRARY.RU SPIN: 5357-7920. <https://orcid.org/0000-0003-3745-8413>. E-mail: irinaot@mail.ru  
Ключник Татьяна Павловна/Klyushnik, T.P. – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нейроиммунологии, директор ФГБНУ НЦПЗ. 115522, Россия, г. Москва, Каширское ш., д. 34. <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>. E-mail: klyushnik2004@mail.ru

#### Список литературы:

1. Barichello T., Simoes L.R., Quevedo J., Zhang X.Y. Microglial activation and psychotic disorders: evidence from pre-clinical and clinical studies. *Curr. Top. Behav. Neurosci.* 2020;44:161–205. DOI: 10.1007/7854\_2018\_81
2. Martos D., Tuka B., Tanaka M., Vécsei L. et al. Memory enhancement with kynurenic acid and its mechanisms in neurotransmission. *Biomedicines.* 2022;10(4):849. DOI: 10.3390/biomedicines10040849
3. Najjar S., Pearlman D.M., Alper K., Najjar A. et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J. Neuroinflammation.* 2013;10:43. DOI: 10.1186/1742-2094-10-43
4. Ermakov E.A., Mednova I.A., Boiko A.S., Buneva V.N. et al. Chemokine dysregulation and neuroinflammation in schizophrenia: a systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2023;24(3):2215. DOI: 10.3390/ijms24032215
5. Jeppesen R., Orlovska-Waast S., Sørensen N.V., Christensen R.H.B. et al. Cerebrospinal fluid and blood biomarkers of neuroinflammation and blood-brain barrier in psychotic disorders and individually matched healthy controls. *Schizophr. Bull.* 2022;48(6):1206–16. DOI: 10.1093/schbul/sbac098
6. Mostafa M., Elwasify M., Fathy A.A., Abdelsalam M. Toll-Like Receptor 4 gene polymorphisms and susceptibility to schizophrenia: a case-control study. *Immunol. Invest.* 2022;51(7):2009–24. DOI: 10.1080/08820139.2022.2093118
7. Müller N. Inflammation in schizophrenia: pathogenetic aspects and therapeutic considerations. *Schizophr. Bull.* 2018;44(5):973–82. DOI: 10.1093/schbul/sby024
8. Малашенкова И.К., Крынский С.А., Огурцов Д.П., Мамошина М.В. и др. Роль иммунной системы в патогенезе шизофрении. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2018;118(12):72–80. Malashenkova I.K., Krynskiy S.A., Ogurtsov D.P., Mamoshina M.V. et al. A role of the immune system in the pathogenesis of schizophrenia. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2018;118(12):72–80. (in Russian). DOI: 10.17116/jnevro201811812172
9. Romeo B., Brunet-Lecomte M., Martelli C., Benyamina A. Kinetics of cytokine levels during antipsychotic treatment in schizophrenia: a meta-analysis. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2018;21(9):828–36. DOI: 10.1093/ijnp/pyy062
10. Zhang X.Y., Zhou D.F., Cao L.Y., Zhang P.Y. et al. Changes in serum interleukin-2, -6, and -8 levels before and during treatment with risperidone and haloperidol: relationship to outcome in schizophrenia. *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65(7):940–7. DOI: 10.4088/jcp.v65n0710

Полный список литературы находится в редакции

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2023;22(6):7–14

## Боль в спине и возможности ее коррекции



**Е.С. Нургузаев**, С.Т. Туруспекова, Н.Б. Бахитова, Б.К. Демесинова,  
С.А. Омаров, М.Ж. Кемельбекова  
Кафедра нервных болезней Казахского национального  
медицинского университета имени С.Д. Асфендиярова г. Алматы, Городская  
клиническая больница №1 г. Алматы, Республика Казахстан

**Введение.** Распространенность и актуальность проблемы болевых синдромов в спине занимают одно из центральных мест среди проблем современной неврологии. Дорсалгия возникает практически у 70–90% населения в мире и отмечается у 20–25% людей не менее одного раза в год. Хотя бы один эпизод боли в спине по статистике в течение жизни отмечается у 70–80% людей [1].

**Цель исследования.** Целью нашей работы явились оценка эффективности назального дозированного спрея «Асприкс» для купирования вертеброгенного болевого синдрома в области пояснично-крестцового отдела позвоночника.

**Материал и методы:** в исследовании приняли участие 40 больных (21 мужчина и 19 женщин) в возрасте от 28 до 58 лет с вертеброгенным болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Этиологическими факторами были дегенеративно-дистрофические проявления пояснично-крестцового отдела позвоночника (21 больной), протрузия дисков (11 пациентов), спондилез и спондилолистез (8 больных). Диагноз был верифицирован с помощью методов нейровизуализации.

**Результаты.** При анализе интенсивности боли по ВАШ при движении установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей с  $65,0 \pm 7,5$  в начале лечения до  $25,0 \pm 6,8$  мм после его окончания.

Боль при движении к концу лечения имела четкую тенденцию к уменьшению, но все же оставалась достаточно значительной ( $42,5 \pm 7,8$  мм). В конце наблюдения у 24 ( $60,0 \pm 7,7\%$ ) больных полностью исчезли боли в покое. Боли при движении значительно уменьшились или исчезли у 29 ( $72,5 \pm 7,1\%$ ) больных. Индекс Вадделя снизился более чем в 1,3 раза к концу лечения ( $p < 0,1$ ). Большинство больных после лечения в значительной степени восстановили двигательную активность, что нашло отражение в увеличении продолжительности непрерывной ходьбы ( $42,5 \pm 7,8\%$ ), стояния и сидения без боли ( $67,5 \pm 7,5\%$ ). При оценке общей эффективности врачи и больные отметили высокую эффективность «Асприкс» более чем у 80% больных, при этом оценка эффективности проводимой терапии совпала (табл. 1).

Переносимость препарата была хорошей или очень хорошей у 39 ( $97,5 \pm 2,5\%$ ) больных. Во время лечения только у одного пациента были выявлены побочные реакции в виде гипертермии с зудом.

Таким образом, в большинстве случаев общая эффективность и переносимость «Асприкс» оценивалась врачами и пациентами как хорошая или очень хорошая.

Полученные исследования свидетельствуют, что «Асприкс» (кеторолака трометамин) в суточной дозе 94,5–126 мг обладает хорошей переносимостью у  $97,5 \pm 2,5\%$  и с высокой эффективностью у  $72,5 \pm 7,6\%$  пациентов с болями в спине. Препарат достоверно уменьшает показатели болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, улучшает его функциональное состояние, что сопровождается восстановлением двигательной, социально-бытовой и профессиональной активности пациентов, а также улучшением качества жизни пациентов.

**Ключевые слова:** боли в спине, дорсопатия, НПВП, назальный дозированный спрей, неврологические проявления, лечение.

Для цитирования: Е.С. Нургузаев, С.Т. Туруспекова, Н.Б. Бахитова, Б.К. Демесинова, С.А. Омаров, М.Ж. Кемельбекова «Боль в спине и возможности ее коррекции» // (Алматы).

### Введение

Боль в спине является одной из наиболее частых причин обращаемости больных в амбулаторно-поликлиническую сеть. Дегенеративно-дистрофические проявления в позвоночнике и их осложнения, как правило, часто сопровождают-

ся выраженными болевыми проявлениями с наличием различных неврологических проявлений: рефлекторных, корешковых, а также корешково-сосудистых синдромов. Дорсопатии – это большая группа заболеваний, тесно связанная с вертеброгенной патологией и окружа-

ющей костно-мышечной системой, ведущим симптомокомплексом которых является боль в спине и конечностях невисцеральной этиологии. Дорсалгия возникает практически у 70–90% населения в мире и отмечается у 20–25% людей не менее одного раза в год [1]. Эти боли в

спине часто бывают кратковременными и примерно у 25% пациентов в последующем трансформируются в хроническую боль, которая служит причиной длительной нетрудоспособности [1, 2].

Основную массу пациентов с болями в нижней части спины составляют люди наиболее социально активного и трудоспособного возраста от 35 до 50 лет. Это вторая по частоте причина обращаемости к врачу в странах СНГ. В связи с этим боли в спине, особенно в нижней части спины, являются весьма актуальной проблемой и имеют не только медицинскую, но и социально-экономическую значимость [3, 4].

Современные принципы лечения пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника предполагают проведение активной медикаментозной терапии болевого синдрома с применением нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), миорелаксантов центрального действия, витаминотерапией, а также использованием противоэпилептических препаратов и антидепрессантов [4, 5].

#### Цель исследования

Целью нашей работы явились оценка эффективности назального дозированного спрея «Асприкс» для купирования вертеброгенного болевого синдрома в области пояснично-крестцового отдела позвоночника. Спрей «Асприкс» является назальным дозированным, одна доза составляет 15,75 мга, в составе активное вещество – кеторолака трометамин 15,75 мг, а также вспомогательные вещества: декспантенол, калия дигидрофосфат, натрия гидроксид, динатрия эдетат, метилпарагидроксибензоат, вода очищенная.

Длительность лечения препаратом составляла 5–7 дней. Рекомендуемая доза составляла 31,5 мг кеторолака трометамин (по одному распылению в каждую ноздрю) каждые 6–8 часов (максимальная суточная доза составляет четыре дозы). Важным компонентом эффективного применения

«Асприкс» явились показ и правильное разъяснение назального применения препарата, который при неподготовленной ингаляции может привести к определенному дискомфорту в связи с некоторым раздражающим действием компонентов препарата на слизистые оболочки носоглотки пациента. Помимо назального дозированного спрея «Асприкс», больные получали общепринятую медикаментозную терапию (витамины группы В, миорелаксанты), физиолечение, а в период ремиссии массаж [6, 7].

#### Материал и методы

Под наблюдением и лечением находились 40 больных (21 мужчина и 19 женщин) в возрасте от 28 до 58 лет с вертеброгенным болевым синдромом в пояснично-крестцовом отделе позвоночника. Этиологическими факторами были дегенеративно-дистрофические проявления, травматические повреждения пояснично-крестцового отдела позвоночника (21 больной), протрузии дисков (11 пациентов), спондилез и спондилолистез (8 больных). Диагноз был верифицирован с помощью КТ и МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника.

При обследовании больных использовалась «Карта обследования больного с пояснично-крестцовым болевым синдромом» [8, 9, 10], в которой наряду с общепринятыми методами диагностики применены Международные формализованные опросники Вадделя, Мак-Гилла, а для оценки интенсивности болевого синдрома – визуальная аналоговая шкала (ВАШ) [11, 12].

Критериями включения в исследование являлись: наличие выраженного пояснично-крестцового болевого синдрома у амбулаторных больных, боль при движении 30 мм и более по ВАШ, функциональный индекс Вадделя составлял >3 баллов, информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Длительность течения остеохондроза позвоночника среди обследованных колебалась от 2 до 15 лет, составив в среднем 7 лет.

#### Результаты и обсуждение

При анализе интенсивности боли по ВАШ при движении установлено достоверное ( $p < 0,05$ ) снижение показателей с  $65,0 \pm 7,5$  в начале лечения до  $25,0 \pm 6,8$  мм после его окончания.

Необходимо отметить, что уже к концу лечения показатели ВАШ в покое и при движении достоверно снижались ( $p < 0,01$ ), но ВАШ в покое практически в два раза был меньше баллов шкалы ВАШ в движении. Боль при движении к концу лечения имела четкую тенденцию к уменьшению, но все же оставалась достаточно значительной ( $42,5 \pm 7,8$  мм). В конце наблюдения у 24 ( $60,0 \pm 7,7\%$ ) больных полностью исчезли боли в покое. Боли при движении значительно уменьшились или исчезли у 29 ( $72,5 \pm 7,1\%$ ) больных.

Однотипную тенденцию продемонстрировали показатели болевого индекса, определяемого по пятибалльной шкале (ВОЗ, 1999). Они снизились к концу лечения с  $4,1 \pm 0,8$  до  $2,8 \pm 0,6$  баллов. У  $65,0 \pm 7,5\%$  больных при обследовании к концу лечения боль или отсутствовала, или определялась как «слабая» или «вызывающая ощущение дискомфорта» боль.

Наряду с оценкой болевого синдрома важным критерием эффективности терапии является динамика функциональных нарушений позвоночника. При анализе влияния мы использовали рекомендованный ВОЗ функциональный индекс нетрудоспособности Вадделя, отражающий уровень бытовых, социальных, спортивных нагрузок [3]. Индекс Вадделя снизился более чем в 1,3 раза к концу лечения ( $p < 0,1$ ). Большинство больных после лечения в значительной степени восстановили двигательную активность, что нашло отражение в увеличении продолжительности непрерывной ходьбы ( $42,5 \pm 7,8\%$ ), стояния и сидения без боли ( $67,5 \pm 7,5\%$ ).

При оценке общей эффективности врачи и больные отметили высокую эффективность «Асприкс» у  $97,5\%$  больных, при этом оценка эф-

Таблица 1. **Общая эффективность «Асприкс» по оценке врачей и пациентов с пояснично-крестцовым болевым синдромом**

Общая эффективность	Очень хорошая	Хорошая	Плохая	Очень плохая
Врачи	7 (17,5±6,0%)	13 (32,5±7,4%)	-	-
Пациенты	8 (20,0±6,3%)	11 (27,5±7,1%)	-	-

эффективности проводимой терапии сошла (табл. 1).

Переносимость препарата была хорошей или очень хорошей у 39 (97,5±2,5%) больных. Во время лечения только у одного пациента были выявлены побочные реакции в виде гипертермии с зудом.

Таким образом, в большинстве случаев общая эффективность и переносимость «Асприкс» оценивалась врачами и пациентами как хорошая или очень хорошая.

#### Выводы

Полученные исследования свидетельствуют, что «Асприкс» (кеторолака трометамин) в суточной дозе 94,5–126 мг обладает хорошей переносимостью у 97,5±2,5% и высокой эффективностью у 72,5±7,6% паци-

ентов с болями в спине. Препарат достоверно уменьшает показатели болевого синдрома в пояснично-крестцовом отделе позвоночника, улучшает его функциональное состояние, что сопровождается восстановлением двигательной, социально-бытовой и профессиональной активности пациентов, а также улучшением качества жизни пациентов.

#### Прозрачность исследования

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

#### Декларация о финансовых и других взаимоотношениях

Все авторы осуществили написание первой версии статьи и ее

критический пересмотр на предмет важного интеллектуального содержания, также все авторы одобрили окончательную версию статьи перед ее подачей для публикации. Авторы не получали гонорар за исследование.

#### Вклад авторов

- Нургужаев Е.С. - свод, первичная обработка материала, написание текста статьи,
- Турусбеков С.Т. - статистическая обработка материала, написание текста статьи (материал и методы, результаты),
- Бахитова Н.Б. - обработка материала, написание текста статьи (выводы),
- Димесинова Б.К. - статистическая обработка материала, написание текста статьи (выводы),
- Омаров С.А. - набор материала, первичная обработка материала,
- Кемельбекова М.Ж. - набор материала, первичная обработка материала.

#### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Контакты: Нургужаев Еркин Смагулович, доктор медицинских наук, профессор кафедры нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: erkinnurgujaev@mail.ru

Турусбекова Сауле Тлеубергеновна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой нервных болезней КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, г. Алматы, e-mail: doctorsaule@mail.ru

#### Список литературы:

1. Нажмуудинов Р.З., Яковлев Е.В. Исследование Камелия: сравнительная оценка безопасности и эффективности кратковременного применения ацеклофенака и мелоксикама у пациентов с вертеброгенными дорсалгиями. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2018; 3(20): 38-49.
2. Скороходов А.П., Полянская О.В. Лечение дорсопатий в практике врача-невролога. РМЖ. 2015; 16:942.
3. Федин А.И. Дорсопатии (классификация и диагностика) // Атмосфера. Нервные болезни. 2002. № 2. С. 2–8.
4. Radhofer-Welte S., Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile // Drugs Today (Barc). 2000 Jan. Vol. 36 (1). P. 55–76.
5. Диагностика и лечение скелетно-мышечных (неспецифических) болей в нижней части спины. Клинические рекомендации. Российское межрегиональное общество по изучению боли. – М. 2021. 47 С.
6. Живолупов С.А., Самарцев И.Н., Шульман Р.Б. Дорсопатии: клиника, дифференциальная диагностика и лечение. Методические рекомендации. – ООО «Pilatus», АО «Olainfarm», 2021. - 61 с.
7. Ткачева О.Н., Наумов А.В., Котовская Ю.В., Рунихина Н. Клинические рекомендации: Хроническая боль у пациентов пожилого и старческого возраста, 2020.
8. Исайкин А.И., Акарачкова Е.С., Исайкина Ю.А., Кондрашов А.А., Кириянов М.А. Боль в спине. Методические рекомендации. – СПб.: Скифия-принт; Профмедпресс, 2021. – 80 с.
9. Заболевания позвоночника/А.В. Авдеев, А.К. Вешкин, В.Ф. Гладенин, А.С. Кабанов, Р.С. Маняхин, Э.А. Муллаярова, Д.Н. Орлов, К.М. Капустин, Д.А. Шибалдов; [под ред. Ю.Ю. Елисеева]. – М.: Научная книга/T8RUGRAM, 2017. – 586 с. ISBN 978-5-521-05194-6.
10. Шеметов Д.А. Клинико-гемодинамические показатели при спондилезе (спондилоартрозе), осложненном болями в нижней части спины, и их динамика в процессе терапии // Автореф. Дисс. канд. мед. Наук. – Москва, 2001.
11. Williamson A., Hoggart V.: Pain: a review of three commonly used pain rating scales. Journal of Clinical Nursing. 14: 798-804 2005.
12. Использование шкал и анкет в вертебродиагностике/В.А. Бывальцев, Е.Г. Белых, В.А. Сорокиных, Н.И. Арсентьева//Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2011. – Т. 111. – N 9-2. – С. 51-56.

# Инструкция по медицинскому применению лекарственного средства

# Асприкс

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом Председателя  
РГУ «Комитет контроля качества  
и безопасности товаров и услуг  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»  
от “\_\_\_” \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.  
№ \_\_\_\_\_

## Торговое название

АСПРИКС

## Международное непатентованное название

Кеторолак

## Лекарственная форма

Спрей назальный дозированный, 15,75 мг/доза

## Состав

1 доза содержит

*активное вещество* – кеторолака трометамина 15,75 мг,  
*вспомогательные вещества*: декспантенол, калия дигидрофосфат, натрия гидроксид, динатрия эдетат, метилпарагидроксибензоат, вода очищенная.

## Описание

Прозрачная жидкость желтого цвета со специфическим запахом.

## Показания к применению

Кратковременное лечение боли умеренной и умеренно сильной интенсивности, которая требует обезболивания на опиоидном уровне.

## Способ применения и дозы

Препарат рекомендуется только для кратковременного применения (до 5 суток). С целью минимизации побочных эффектов препарат следует применять в минимальной эффективной дозе в течение кратчайшего периода времени, необходимого для контроля симптомов. Препарат не следует применять одновременно с другими формами кеторолака трометамина или другими НПВП.

### *Взрослые пациенты*

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамина (по 15,75 мг кеторолака трометамина в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6–8 часов. Максимальная суточная доза составляет 126 мг (четыре рекомендуемые дозы).

### *Взрослые пациенты с массой тела менее 50 кг*

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамина (по 15,75 мг кеторолака трометамина в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6–8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (две рекомендуемые дозы).

### *Пациенты пожилого возраста*

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамина (по 15,75 мг кеторолака трометамина в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6–8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (две рекомендуемые дозы).

### *Пациенты с нарушением функции почек*

Рекомендуемая доза составляет 31,5 мг кеторолака трометамина (по 15,75 мг кеторолака трометамина в каждую ноздрю, то есть по одному распылению) каждые 6–8 часов. Максимальная суточная доза составляет 63 мг (две рекомендуемые дозы).

## Инструкция по применению

Для большей эффективности спрея Асприкс перед его применением следует прочистить ноздри (мягко высморкаться).

Перед первым применением препарата следует пять раз нажать на распылитель, направляя брызги в воздух, пока не сформируется равномерное облако спрея. Теперь препарат готов к применению.

Если после последнего применения препарата прошло больше суток, первое распыление следует сделать в воздух для предотвращения применения неполной дозы.

При применении флакон следует держать распылителем вверх.

Наклонить голову немного вперед, распылитель ввести в левую ноздрю, слегка наклонив кончик распылителя от центра носа и сделать одно нажатие, затем повторить то же самое с правой.

Флакон следует хранить в прохладном, защищенном от света месте.

## Побочные действия

*Со стороны пищеварительного тракта:* язвенная болезнь, перфорация или желудочно-кишечное кровотечение, иногда летальное (особенно у пациентов пожилого возраста), тошнота, диспепсия, желудочно-кишечная боль, ощущение дискомфорта в животе, кровавая рвота, гастрит, эзофагит, диарея, отрыжка, запор, метеоризм, чувство переполнения желудка, мелена, ректальное кровотечение, язвенный стоматит, сухость во рту, усиленная жажда, рвота, кровоизлияния, перфорация, панкреатит, обострение колита и болезни Крона.

*Со стороны центральной нервной системы:* тревожность, нарушения зрения, неврит зрительного нерва, сонливость, головокружение, головная боль, повышенная потливость, нервозность, парестезия, функциональные нарушения, депрессия, эйфория, судороги, неспособность сконцентрироваться, бессонница, недомогание, повышенная утомляемость, возбуждение, вертиго, нарушение вкусовых ощущений и зрения, миалгия, необычные сновидения, спутанность сознания, галлюцинации, гиперкинезия, потеря слуха, звон в ушах, асептический менингит с соответствующей симптоматикой, психотические реакции, нарушения мышления.

*Со стороны мочевыделительной системы:* повышенная частота мочеиспускания, олигурия, острая почечная недостаточность, гипонатриемия, гиперкалиемия, гемолитический уремический синдром, боль в боку (с/без гематурии), повышенное содержание мочевины и креатинина в сыворотке крови, интерстициальный нефрит, задержка мочи, нефротический синдром, бесплодие, почечная недостаточность.

*Со стороны печени:* нарушение функции печени, гепатит, желтуха и печеночная недостаточность.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы:* приливы крови к лицу, брадикардия, бледность, артериальная гипертензия, пальпитация, боль в грудной клетке, возникновение отеков, сердечная недостаточность.

Данные клинических и эпидемиологических исследований свидетельствуют, что применение некоторых НПВП,

особенно в высоких дозах и длительное время, может быть ассоциировано с повышенным риском развития артериальных тромбоэмболических осложнений (инфаркт миокарда или инсульт).

*Со стороны дыхательной системы:* одышка, астма, отек легких, дискомфорт или чувство жжения в носу и/или горле (которые обычно быстро проходят).

*Со стороны крови:* пурпура, тромбоцитопения, нейтропения, агранулоцитоз, апластическая и гемолитическая анемия, постоперационные геморрагии, гематомы, эпистаксис, кровотечения, удлинение времени кровотечения.

*Со стороны кожи:* зуд, крапивница, фотосенсибилизация кожи, синдром Лайелла, буллезные реакции, включая синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (очень редко), эксфолиативный дерматит, макулопапулезная сыпь.

*Гиперчувствительность:* сообщалось о развитии реакций повышенной чувствительности, включающих неспецифические аллергические реакции и анафилаксии, реактивность респираторного тракта, включая астму, ухудшение течения астмы, бронхоспазм, отек гортани или одышку, а также разнообразные нарушения со стороны кожи, включающие сыпь разных типов, зуд, крапивницу, пурпуру, ангионевротический отек и в единичных случаях – эксфолиативный и буллезный дерматит (включая эпидермальный некролиз и полиморфную эритему).

Такие реакции могут наблюдаться у пациентов с или без известной гиперчувствительности к кеторолаку трометамину или другим нестероидным противовоспалительным средствам. Они также могут наблюдаться у пациентов, в анамнезе которых был ангионевротический отек, бронхоспазмическая реактивность (например, астма и полипы в носу). Анафилактоидные реакции, такие как анафилаксия, могут иметь летальный исход.

*Репродуктивная система:* женское бесплодие.

*Другие:* отеки, увеличение массы тела, повышение температуры тела.

## Противопоказания

- повышенная чувствительность к кеторолаку трометамину или к любому компоненту препарата;
- активная пептическая язва, недавнее желудочно-кишечное кровотечение или перфорация, язвенная болезнь или желудочно-кишечное кровотечение в анамнезе;
- бронхиальная астма, ринит, ангионевротический отек или крапивница, вызванные применением ацетилсалициловой кислоты или других нестероидных противовоспалительных средств (из-за возможности возникновения тяжелых анафилактических реакций);
- бронхиальная астма в анамнезе;
- тяжелая сердечная недостаточность;
- полный или частичный синдром носовых полипов, отека Квинке или бронхоспазма;
- не применяют как анальгезирующее средство перед и во время операционного вмешательства;
- не применяют в течение послеоперационного периода на фоне аортокоронарного шунтирования;
- печеночная или умеренная и тяжелая почечная недостаточность;
- не применяется при родах (из-за тормозящего влияния на синтез простагландинов кеторолак может негативно повлиять на кровообращение плода и ингибировать сокращение матки, тем самым увеличивая риск возникновения маточного кровотечения);

- период беременности и кормления грудью;
- возраст до 18 лет.

## Особые указания

Максимальная продолжительность лечения не должна превышать 5 дней.

Препарат не следует применять одновременно с другими формами кеторолака трометамина или другими НПВП.

*Влияние на фертильность*

Женщинам, которые не могут забеременеть и в связи с этим проходят обследование, применение кеторолака трометамина следует отменить. Женщинам с пониженной способностью к оплодотворению следует избегать применения Асприкса.

## Передозировка

*Симптомы:* головная боль, тошнота, рвота, боль в эпигастрии, желудочно-кишечное кровотечение, гипертония, гипервентиляция легких, угнетение дыхания; редко – диарея, дезориентация, возбуждение, кома, сонливость, головокружение, звон в ушах, потеря сознания, иногда судороги. В случае тяжелого отравления возможны острая почечная недостаточность и поражение печени.

*Лечение:* промывание желудка, применение активированного угля. Необходимо обеспечить достаточный диурез. Следует тщательно контролировать функцию почек и печени. За состоянием пациентов следует наблюдать, по крайней мере, в течение 4 часов после приема потенциально токсической дозы. Частые или длительные судороги следует лечить путем внутривенного введения диазепама. Другие меры могут быть назначены в зависимости от клинического состояния пациента. Терапия симптоматическая.

## Форма выпуска и упаковка

По 4 мл (40 доз) во флаконах из светозащитного стекла. Флаконы снаряжают механическими насосами дозирующего действия с насадкой назального назначения.

На каждый флакон наклеивают этикетку. Каждый флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению на государственном и русском языках помещают в пачку из картона.

## Условия хранения

Хранить при температуре от 2 до 8 °С в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

## Срок хранения

2 года.

## Условия отпуска из аптек

По рецепту.

## Производитель

ООО НПФ «МИКРОХИМ», Украина  
93000, Луганская обл., г. Рубежное, ул. Ленина, д. 33.

## Держатель регистрационного удостоверения

ООО НПФ «МИКРОХИМ», Украина  
93000, Луганская обл., г. Рубежное, ул. Ленина, д. 33.

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-7-10

## Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии



М.А. Курцер<sup>1,2</sup>, Р.И. Шалина<sup>1</sup>, Д.С. Спиридонов<sup>1</sup>,  
И.И. Курцикидзе<sup>2</sup>, А.Г. Смирнова<sup>1</sup>, А.А. Белкина<sup>1</sup>  
<sup>1</sup>ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет  
имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; Россия, г. Москва  
<sup>2</sup>Группа компаний «Мать и дитя»; Россия, г. Москва

**Цель исследования:** изучить возможности применения телемедицинских консультаций в работе врача акушера-гинеколога.

**Дизайн:** сплошное ретроспективное исследование.

**Материалы и методы.** Проанализированы 319 телемедицинских консультаций «врач – пациент», проведенных акушерами-гинекологами Группы компаний «Мать и дитя». Каждое обращение охарактеризовано по 7 параметрам: формат связи, соответствие тематики вопроса профилю «акушерство и гинекология», мотивация проконсультироваться с врачом дистанционно, жалобы пациентки, необходимый вид последующей врачебной помощи и его срочность, возможность завершить консультацию без обязательного визита на очный прием.

**Результаты.** Тематику акушерства, гинекологии или репродуктологии имели 313 (98,1 %) консультаций. Чаще всего (210; 61,7 %) пациентки хотели получить предварительную консультацию для выяснения необходимости очного посещения врача. Самыми частыми причинами обращения (100; 31,9 %) являлись вопросы, касающиеся ведения беременности. Подавляющее число обращений (296; 94,6 %) не требовали вызова скорой медицинской помощи или срочного визита к врачу. При 148 (47,3 %) обращениях квалификация консультанта позволила ответить на все вопросы, но, несмотря на это, согласно законодательству, было рекомендовано обратиться очно к врачу.

**Заключение.** При разумном системном подходе к внедрению телемедицинских консультаций их эффективность может не уступать эффективности аналогичных традиционных услуг при сравнимой безопасности и значительной экономии ресурсов как пациента, так и системы здравоохранения в целом.

**Ключевые слова:** телемедицина, телемедицинские консультации

Для цитирования: Курцер М.А., Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Курцикидзе И.И., Смирнова А.Г., Белкина А.А. Телемедицинские консультации в акушерстве и гинекологии. Доктор.Ру. 2023;22(1):7–10. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-7-10

### Telemedicine Consultations in Obstetrics and Gynecology

M.A. Kurtser<sup>1,2</sup>, R.I. Shalina<sup>1</sup>, D.S. Spiridonov<sup>1</sup>, I.I. Kurtsikidze<sup>2</sup>, A.G. Smirnova<sup>1</sup>, A.A. Belkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup>N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; 24A Sevastopol Ave., Moscow, Russian Federation 117209

<sup>2</sup>MD Medical Group “Mother and Child”; 6 Azovskaya Str., built. 3, Moscow, Russian Federation 117149

**Aim:** To study the possibilities of using telemedicine consultations in the work of an obstetrician-gynecologist.

**Design:** Retrospective case series.

**Materials and methods.** An analysis of 319 doctor – patient telemedicine consultations conducted by obstetricians-gynecologists of the MD Medical Group “Mother and Child” was carried out. Each consultation was characterized by 7 parameters: the format of communication, the relevance of the topic of the question to the profile of “obstetrics and gynecology”, the motivation to consult with a doctor remotely, the patient’s complaints, the type of the follow-up medical care required and its urgency, the possibility to complete the consultation without a mandatory visit to a face-to-face appointment.

**Results.** 313 (98.1 %) consultations had the subject of obstetrics, gynecology or reproduction. Most often (210; 61.7 %) patients wanted to receive a preliminary consultation to determine the need for face-to-face visit to the doctor. The most common issues for consultation (100; 31.9 %) were topics related to the management of pregnancy. The vast majority of requests (296; 94.6 %) did not require an emergency call for an ambulance or an urgent visit to a doctor. In 148 (47.3 %) consultations, the consultant’s qualification allowed answering all questions, but despite this, according to the Russian Federation legislation, it was recommended to consult a doctor face-to-face.

**Conclusion.** With a systematic approach to the introduction of telemedicine consultations, their effectiveness may not be lower compared to the effectiveness of similar traditional visits with comparable safety and significant savings in resources for both the patient and the healthcare system as a whole.

**Keywords:** telemedicine, telemedicine consultations

For citation: Kurtser M.A., Shalina R.I., Spiridonov D.S., Kurtsikidze I.I., Smirnova A.G., Belkina A.A. Telemedicine consultations in obstetrics and gynecology. Doctor.Ru. 2023;22(1):7–10. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-7-10

## Введение

Телемедицина – перспективный и быстро развивающийся сегмент здравоохранения. По данным BBS Research и P&S Market Research, в период с 2015 по 2019 год мировой рынок телемедицины рос на 25–50 % ежегодно и в 2019 году оценивался в \$48,3 млрд. Пандемия COVID-19 стала мощным стимулом для развития телемедицины: в 2020 году в России спрос на услуги онлайн-врачей вырос более чем на 170 % по сравнению с аналогичным периодом 2019 года<sup>1</sup>.

Однако в стране остается нерешенной проблема единого нормативно-правового регулирования телемедицинских консультаций. В связи с этим в субъектах Российской Федерации телемедицина развивается разными темпами на основании местных правовых актов и в формате экспериментального правового режима [1]. Федеральный закон от 29.07.2017 г. № 242-ФЗ «О внесении изменений в отдельные законодательные акты Российской Федерации по вопросам применения информационных технологий в сфере охраны здоровья» обеспечил возможность развивать применение телемедицинских технологий исключительно в консультационных, информационных целях, а для постановки диагноза и назначения лечения следует обратиться на первичный очный прием к специалисту.

В США в структуре телемедицинской помощи на первом месте находятся обращения по вопросам психологии и психиатрии (56 %), эндокринологии (25 %), неврологии и ревматологии (по 17 %) [2].

В настоящее время возрастает востребованность в дистанционных консультациях в области акушерства и гинекологии. Телемедицина используется за рубежом для замены части очных визитов дистанционными во время ведения беременности [3, 4]. Использование дистанционных консультаций может быть важным при решении

вопроса о возможности прерывания беременности по желанию женщины. Согласно предложенным ВОЗ рекомендациям, телемедицина может расширить доступ к безопасным абортам за счет консультирования и оценки состояния пациентки, к руководству по приобретению лекарств для прерывания беременности и дистанционному мониторингу в процессе аборта [5]<sup>2</sup>.

Проведение телемедицинских консультаций становится многообещающей областью здравоохранения. Изучение и научное обоснование эффективности использования телемедицинских консультаций, в том числе формата «врач – пациент», является важным шагом на пути к определению места этих услуг в существующей системе здравоохранения. Цель исследования: изучение возможностей применения телемедицинских консультаций в работе врача акушера-гинеколога.

## Материалы и методы

Проведено сплошное ретроспективное исследование 319 телемедицинских консультаций «врач – пациент». Их осуществляли врачи акушеры-гинекологи Группы компаний «Мать и дитя» (генеральный директор – Курцер М.А., академик РАН) осенью 2020 года.

Консультации проводились в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации. Вопросы и ответы, а также комментарии по работе врача не публиковались в общем доступе. Консультации были бесплатными. Желаемый формат связи из возможных (чат, аудио- или видеозвонок) пациентка выбирала заранее. Консультант отвечал на обращения в течение 3–10 минут.

Каждое обращение охарактеризовано по 7 различным параметрам: выбранный формат связи, соответствие тематики вопроса пациентки профилю «акушерство и гинекология», мотивация проконсульти-

роваться с врачом дистанционно, жалобы пациентки, необходимый вид последующей врачебной помощи и его срочность, возможность завершить консультацию без обязательного визита на очный прием к врачу.

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Использовались методы описательной статистики: анализ проводился при помощи программного пакета IBM SPSS Statistics 23,0 (США). Статистические данные представлены в виде процента (%) в структуре каждого из исследуемых показателей.

## Результаты

Проанализированы 319 телемедицинских консультаций формата «врач – пациент», проведенных врачами акушерами-гинекологами. Из них 305 (95,6 %) обращений реализованы в формате чата, 14 (4,4 %) – аудиозвонка. Формат видеозвонка не выбирался, хотя такая возможность присутствовала.

Тематику акушерства, гинекологии или репродуктологии имели 313 (98,1 %) консультаций, 2 (0,6 %) обращения касались общих вопросов здравоохранения, связанных с порядком выписки рецептов, а также стоимостью и возможностью проведения анализов в конкретном медицинском учреждении; 4 (1,3%) вопроса, адресованных акушеру-гинекологу, могли бы быть заданы в первую очередь урологу-андрологу. В подобных ситуациях врач после проведения консультации рекомендовал обратиться к указанному специалисту на очный прием.

Консультации, касавшиеся акушерства, гинекологии и репродуктологии, чаще всего (210; 67,1 %) требовались пациенткам для определения необходимости и срочности обращения к врачу акушеру-гинекологу (предварительная консультация). Чаще всего (100; 31,9 %) медицинские вопросы при обращении за телемедицинской консультацией к врачу акушеру-гинекологу оказа-

<sup>1</sup>Рынок телемедицины в России: перспективы развития цифровой медицины. Деловой профиль. URL: <https://delprof.ru/download/pub/rynok-telemeditsiny-v-rossii-perspektivy-razvitiya-tsifrovoy-meditsiny/> (дата обращения – 08.01.2023).

<sup>2</sup>World Health Organization. Health worker roles in providing safe abortion care and post-abortion contraception. Geneva: World Health Organization; 2015. 24 p.

лись связанными с ведением беременности: 33 пациентки хотели получить второе мнение относительно рекомендаций врача женской консультации, в т. ч. просили интерпретировать результаты анализов или скрининга; 18 вопросов касались изменения количества выделений из половых путей на фоне покалываний в области спины и в нижних отделах живота; 11 женщин просили пояснить порядок прикрепления и план ведения беременности в женской консультации; 9 пациенток предъявляли жалобы на кровяные выделения из половых путей; по 9 – на повышение АД или слишком активные шевеления плода; 4 обращения сделаны с целью получить рекомендации относительно диеты для беременных или кормящих, 4 женщины желали узнать о влиянии вредных факторов, в том числе УЗИ, на плод; 3 жаловались на гипертермию и симптомы, похожие на респираторную вирусную инфекцию.

По вопросам репродукции проведены 37 (11,8 %) консультаций, 35 (11,2 %) связаны с нарушением менструального цикла и 31 (9,9 %) – с подозрением на инфекцию половых путей. По поводу контрацепции сделаны 27 (8,6 %) консультаций, 19 (6,0 %) затрагивали особенности приема лекарственных препаратов, 18 (5,7 %) содержали в тексте жалобы на изменение характера выделений из половых путей вне беременности.

Не имели конкретной медицинской причины и не содержали активных жалоб 17 (5,4 %) обращений, они служили только для расшифровки анализов или данных УЗИ. Проведены 6 (1,9 %) телемедицинских консультаций по вопросам, связанным с диагностикой и купированием различных проявлений предменструального синдрома; 9 (2,9 %) консультаций связаны с грудным вскармливанием, 4 (1,3 %) – с особенностями течения послеродового периода, 4 (1,3 %) – с обильными менструациями, 4 (1,3 %) – с правилами сдачи различных анализов. Два (0,6 %) обращения касались послеоперационных осложнений.

Таблица. Возможная структура состояний и предварительных диагнозов, которые могли быть установлены по результатам телемедицинских консультаций

Диагноз	Количество консультаций, n (%)
Беременность различного срока	70 (51,8)
Состояния, являющиеся «нормой»	27 (20,0)
Бактериальный вагиноз	25 (18,5)
Ановуляторный цикл	4 (3,0)
Угроза прерывания беременности	4 (3,0)
Функциональная киста яичника	3 (2,2)
Альгодисменорея	2 (1,5)
Всего	135 (100,0)

В 148 (47,3 %) телемедицинских консультациях вопрос, с которым обращались пациентки, был полностью решен дистанционно и не предполагал последующего очного приема, хотя, согласно действующему законодательству, последующий очный прием рекомендовался всем.

При оценке предполагаемой срочности оказания очной медицинской помощи установлено, что 148 (47,3 %) обращений требовали после телемедицинской консультации обязательного очного обращения к врачу акушеру-гинекологу в плановом порядке. Рекомендации очно посетить акушера-гинеколога на следующий же день даны в 11 (3,5 %) консультациях. Из них в 5 (1,6 %) ситуациях предположительный диагноз было невозможно установить в рамках телемедицинской консультации, 4 (1,3 %) касались появления у беременных не обильных коричневых выделений на раннем сроке беременности, 2 (0,6 %) – послеоперационных осложнений.

При 3 (1 %) обращениях, связанных с симптомами простудных заболеваний при беременности, рекомендовано вызвать врача-терапевта на дом. В ходе 3 (1 %) консультаций врач акушер-гинеколог советовал вызвать скорую медицинскую помощь. В одной из них у беременной в 38 недель отмечено повышение давления до 140/90 мм рт. ст., во второй имели место жалобы на массивное кровотечение из половых путей через

5 недель после родов, в третьей – симптомы, похожие на таковые при начавшемся выкидыше в 8 недель беременности. Так как первичная телемедицинская консультация не предполагает постановку диагноза, нами в ходе исследования ретроспективно была предпринята попытка предположить возможную структуру диагнозов, которые могли быть установлены врачом-консультантом. Обращает на себя внимание, что с учетом жалоб, анамнеза и имеющихся у пациенток результатов исследований 154 (49,2 %) консультации носили информационный характер, в 24 (7,7 %) нельзя было точно установить диагноз, требовался обязательный очный осмотр врача. В таблице представлены предположительные диагнозы у оставшихся 135 (43,1 %) женщин.

Отзывами сопровождалось 62 обращения, при этом 51 (82,3 %) пациентка отметила, что консультация оказалась результативной. Из 11 (17,7 %) недовольных больше половины (7; 11,2 %) указали на неудовлетворительное качество аудиосвязи либо технические трудности во время использования мобильного приложения; 4 (6,5 %) обратившиеся за консультацией посчитали общение с врачом неэффективным и саму консультацию – поверхностной.

### Обсуждение

Самые крупные провайдеры телемедицинских услуг остаются в США: в период с 2014 по 2020 год

рынок телемедицинских услуг вырос в 6 раз и достиг \$3 млрд. В условиях пандемии телемедицина стала частью жизни американцев. Если до COVID-19 телемедицинские консультации составляли 1,1 % первичной медицинской помощи, то во время эпидемии коронавируса, в 2020 году, этот показатель достиг 35,3 % [6].

С поправкой на ограничения российского законодательства эта тенденция заметна и в нашей стране. В исследовании, проведенном в условиях пандемии, основной целью обращения за телемедицинскими консультациями была именно предварительная консультация для выяснения необходимости и срочности обращения за очной медицинской помощью.

Выявленная нами высокая частота обращений по вопросам, касающимся ведения беременности, отражает востребованность телемедицинских консультаций и соответствует мировой тенденции. Так, например, в США допустимо применение смешанной модели ведения беременности, при которой очные визиты частично замещаются дистанционным. При этом первый визит к врачу акушеру-гинекологу для постановки на учет по беременности проходит в обязательном порядке в очном формате, и только потом пациенткам разрешается воспользоваться телемедицинскими консультациями.

Такой способ сокращает число посещений клиники и способствует большей удовлетворенности пациенток [7] и снижению связанного с беременностью стресса [8]. При этом значимо повышается удовлетворенность оказанными медицинскими услугами без ухудшения перинатальных исходов для матери и плода. Кроме того, отмечается рост приверженности матерей к грудному вскармливанию, и телеконсультации позво-

ляют уменьшить связанные с его становлением проблемы [9, 10].

В целом опыт расширенного использования телемедицинских консультаций по профилю «акушерство и гинекология» во время пандемии как у нас, так и в других странах, можно назвать положительным.

Среди компаний, предлагающих возможность обратиться на телемедицинский прием, большинство (80 %) считают его эффективным способом предоставления консультаций по вопросам контрацепции. При этом менее четверти пациенток были маршрутизированы врачами на очные визиты, в основном в связи с рекомендацией установки или удаления длительно действующих контрацептивов [11]. Использование телемедицины для решения вопроса о выборе метода контрацепции в некоторых штатах США признано безопасным и эффективным [12, 13].

В нашем исследовании наиболее частой причиной обращения за телемедицинскими консультациями к акушеру-гинекологу являлось желание получить предварительную консультацию для определения необходимости и срочности очного обращения к врачу (210; 61,7 %). Пациентки также использовали телемедицинские консультации для получения квалифицированного второго мнения, расшифровки и разъяснения результатов медицинских анализов.

Квалификация консультанта позволила в большинстве случаев ответить на тревожившие женщин вопросы. При этом часто (148; 47,3 %), по нашему мнению, последующая очная помощь не требовалась.

Необходимо отдельно отметить, что появление возможности обратиться к врачу-специалисту дистанционно для получения квалифицированного ответа за считанные минуты крайне ценно,

поскольку может вытеснить ныне широко распространенную практику обсуждения пациентами в сети Интернет чужих симптомов и самостоятельного чтения публикаций по медицинской тематике без должных фундаментальных знаний и критической оценки.

### Заключение

Дальнейшее повышение качества телемедицинских услуг, разработка законодательной базы в перспективе могут привести к замене части традиционных очных медицинских услуг на дистанционные.

При разработке соответствующей нормативно-правовой базы, разумном системном подходе с учетом накопленного опыта профессиональных врачебных сообществ телемедицинские консультации могут занять важное место в структуре акушерско-гинекологической помощи.

Эффективность телемедицинских консультаций может не уступать эффективности аналогичных традиционных услуг при сравнимой безопасности и значительной экономии ресурсов как пациента, так и системы здравоохранения в целом.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Курцер М.А. – проведение исследования и подготовка статьи, финальное редактирование, утверждение рукописи для публикации; Шалина Р.И., Спиридонов Д.С., Курцикидзе И.И., Смирнова А.Г., Белкина А.А. – проведение исследования и подготовка статьи, финальное редактирование.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Список литературы находится в редакции

## Терапия вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста



Т.Г. Романенко – д.м.н., профессор, О.Н. Сулименко  
Кафедра акушерства и гинекологии № 1, Национальная медицинская академия  
последипломного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, Киев, Украина

**Цель исследования** – определение эффективности комплексной терапии препаратом Фуцис® (флуконазол, таблетки по 150 мг) в сочетании с препаратом Клофан® (клотримазол, суппозитории вагинальные по 500 мг) при лечении острого вагинального кандидоза.

**Материалы и методы.** Обследовано 38 пациенток в возрасте от 22 до 42 лет, обратившихся по поводу острого вульвовагинального кандидоза (ВВК). После подтверждения диагноза вагинального кандидоза всем пациенткам была назначена терапия в виде приема препарата Фуцис® (флуконазол, таблетки по 150 мг) однократно в сочетании с однократным вагинальным введением препарата Клофан® (клотримазол, суппозитории вагинальные по 500 мг) для лечения острого вагинального кандидоза.

Одновременно предупреждали о необходимости лечения партнера (назначался Фуцис® гель). Эффективность лечения оценивалась через 3–7 дней и через 30 дней после терапии.

**Результаты.** Эффективность комплексной терапии при лечении вульвовагинального кандидоза в наших исследованиях составила 92,1 %.

**Выводы.** Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической и микробиологической эффективности комплексной терапии препаратом Фуцис® (флуконазол, таблетки по 150 мг) в сочетании с препаратом Клофан® (клотримазол, суппозитории вагинальные по 500 мг) для лечения вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** кандидоз; *Candida albicans*; флуконазол; клотримазол; комплексная терапия.

### Vulvovaginal candidosis therapy in reproductive age women

Romanenko T., Sulimenko O.

<sup>1</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Ministry of Health of Ukraine, Kyiv

The aim of the study: was to determine the effectiveness of complex therapy with Fusys® (fluconazole, 150 mg tablets) in combination with Clofan® (clotrimazole, vaginal suppositories 500 mg) in the treatment of acute vaginal candidiasis. Materials and methods. 38 patients in the age of 22 to 42 were examined for acute vulvovaginal candidiasis (VVC). After confirming the diagnosis of vaginal candidiasis, all patients were prescribed therapy in the form of oral systemic fluconazole 150 mg (Fusys®) once in combination with a single vaginal administration of Clofan® (clotrimazole, vaginal suppositories 500 mg) for the treatment of acute vaginal candidiasis.

At the same time, they warned of the need to treat a partner (Fusys® gel was prescribed). The effectiveness of treatment was evaluated after 3–7 days and 30 days after therapy.

Results. The effectiveness of complex therapy in the treatment of vulvovaginal candidiasis in our studies was 92.1 %.

Conclusions. The results indicate high clinical and microbiological efficacy of complex therapy in combination with fluconazole (Fusys®) and clotrimazole Clofan® for the treatment of vulvovaginal candidiasis in women of reproductive age.

**Key words:** candidiasis; *Candida albicans*; fluconazole; clotrimazole; complex therapy.

#### Вступление

Вульвовагинальный кандидоз (ВВК) – инфекционное поражение, сопровождающееся воспалением слизистой оболочки влагалища, которое вызывают грибы рода *Candida*. Самое распространенное воспалительное заболевание мочеполовой системы, которое составляет 20–25 % в ее структуре, при этом

70–75 % женщин имеют ВВК хотя бы 1 раз в жизни, 45–50 % – 2 раза и более, у 14–28 % отмечается рецидивирующее течение заболевания [1–3].

Этиология ВВК чаще всего связана с одним видом дрожжеподобных грибов рода *Candida*: в 90 % – с *C. albicans*, в других случаях – с *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*. Крайне

редко ВВК вызван двумя и более видами *Candida* [4]. В настоящее время считается, что патогенез острого ВВК, по аналогии с бактериальным вагинозом, может быть связан с дисбалансом вагинальной микробиоты, особенно после предыдущей антибиотикотерапии, но скорее всего с усиленной иммунной реакцией со стороны слизистой

оболочки влагалища на грибы рода *Candida* в ответ на эпителиальную инвазию. ВВК возникает при инвазии грибов в поверхностный слой эпителия влагалища, что приводит к развитию воспалительной реакции слизистой оболочки с участием лейкоцитов и макрофагов [5, 9].

В развитии кандидоза различают следующие этапы:

- адгезию грибов к поверхности слизистой оболочки с ее колонизацией;
- инвазию в эпителий, преодоление эпителиального барьера слизистой оболочки, попадание в соединительную ткань собственной пластинки, преодоление тканевых и клеточных защитных механизмов;
- проникновение в сосуды, гематогенная диссеминация с поражением различных органов и систем.

При вагинальном кандидозе инфекционный процесс чаще всего локализуется в поверхностных слоях эпителия влагалища [6, 7].

Грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища практически здоровых женщин при отсутствии клинических признаков вульвовагинита (носительство). При определенных условиях под действием экзогенных и/или эндогенных факторов эти грибы становятся патогенными, вызывая заболевание.

В связи с выраженной тенденцией к распространению кандидоза особую важность приобретает проблема его лечения. Так, основной целью лечения является эрадикация возбудителя с помощью местных и системных противогрибковых средств. Экспертный совет европейского руководства по тактике ведения вагинальных выделений (2018), разработанного Международным союзом по борьбе против ИППП (International Union Against Sexually Transmitted Infections, IUSTI) ВОЗ, рекомендует применять однократную дозу азолов (пероральных или вагинальных) как лучший современный метод лечения неосложненного кандидоза у женщин [8].

Терапия пероральными или интравагинальными азолами приводит к исчезновению симптомов и отрицательным результатам культуральных исследований у 80–90 % пациенток после завершения лечения. В общем стандартные однократные дозы так же эффективны, как и длительные курсы. Доказано, что при выраженном кандидозе результаты лечения улучшаются, если повторить прием флуконазола 150 мг через 3 дня. Однако эта схема не снижает частоты рецидивов. Есть ограниченные данные, которые позволяют предположить, что местное лечение вульвы как дополнение к интравагинальной терапии может иметь дополнительную пользу [8, 9].

**Цель исследования** – определение эффективности комплексной терапии препаратом Фуцис® (флуконазол, таблетки по 150 мг) в сочетании с препаратом Клофан® (клотримазол, суппозитории вагинальные по 500 мг) при лечении вульвовагинального кандидоза.

#### Материалы и методы

Обследовано 38 пациенток в возрасте от 22 до 42 лет, обратившихся по поводу острого вульвовагинального кандидоза (ВВК). Диагноз вагинального кандидоза был поставлен на основе общеклинических данных и подтвержден микроскопическим исследованием влагалищных выделений мазков, окрашенных по Граму. У пациенток, у которых в анамнезе были эпизоды вагинального кандидоза, проводилось культуральное исследование на питательных средах. Лабораторные исследования проводили трижды: до лечения, через 5–7 дней и через 30 дней после терапии. При каждом визите к врачу также оценивали жалобы и

проводили осмотр стенок влагалища и шейки матки в зеркалах. Расширенную кольпоскопию проводили дважды – до и через 30 дней после лечения.

Основными жалобами всех пациенток были зуд и выделения из половых путей различной интенсивности. После подтверждения диагноза вагинального кандидоза всем пациенткам была назначена терапия в виде приема препарата Фуцис® (флуконазол, таблетки по 150 мг) однократно в сочетании с однократным вагинальным введением препарата Клофан® (клотримазол, суппозитории вагинальные по 500 мг) для лечения острого вагинального кандидоза.

Одновременно предупреждали о необходимости лечения партнера (назначался Фуцис® гель).

#### Результаты исследования и их обсуждение

У всех 38 пациенток возбудителем вагинального кандидоза были грибы вида *Candida albicans*. При осмотре в зеркалах у всех 38 женщин отмечена гиперемия и отечность стенок влагалища, а также умеренные или обильные выделения из половых путей.

При проведении расширенной кольпоскопии у 18 (47,3 %) пациенток выявлены признаки эктоцервицита, у 8 (21 %) – наличие незаконченной зоны трансформации, а у 6 (15,8 %) – их сочетание. Все изменения на шейке матки имели доброкачественный характер.

На 3 сутки после применения все пациентки отметили снижение выраженности зуда и интенсивности выделений из половых путей. К концу седьмого дня после лечения клинические симптомы вагинального кандидоза полностью исчезли у 35 (92,1 %) женщин. При

Таблица 1. Показатели эффективности лечения ВВК

Показатель	(n – 38)
Клиническое выздоровление	35 (92,1 %)
Микробиологическое выздоровление	31 (81,6 %)
Рецидив ВВК (через месяц после лечения)	—

микроскопическом и культуральном исследовании грибы рода *Candida* не были обнаружены у 31 (81,6 %) пациентки; у 4 женщин (10,5 %) грибы рода *Candida* обнаружены в количестве <104 КОЕ/мл, а у 3 женщин (7,9 %) – в количестве 105 КОЕ/мл. Пациенткам, у которых были снова обнаружены грибы рода *Candida*, нужно было продолжить лечение – повторно был назначен Фуцис® (флуконазол, таблетки по 150 мг) в сочетании с однократным вагинальным введением препарата Клофан® (клотримазол, суппозитории вагинальные по 500 мг), табл. 1.

Повторные микроскопическое и культуральные исследования, проведенные через 7 дней, показали отсутствие грибов, а рост не-

специфических возбудителей не был выявлен ни в одном случае. Через 1 мес. всем пациенткам (несмотря на отсутствие жалоб) было вновь предложено проведение микроскопического и культурального исследования вагинальных выделений. У 31 (81,6 %) пациентки рост грибов не указан, у 4 (10,5 %) грибы были определены в концентрации <104 КОЕ/мл, что было расценено как бессимптомное кандидозное носительство.

По данным расширенной кольпоскопии, явления экзоцервицита были только у 1 (2,6 %) пациентки, зона трансформации диагностирована в таком же количестве – у 8 (21 %) пациенток, однако была отмечена тенденция к уменьшению площади патоло-

гических изменений на шейке матки.

### Выводы

Полученные результаты свидетельствуют о высокой клинической и микробиологической эффективности комплексной терапии препаратом Фуцис® (флуконазол, таблетки по 150 мг) в сочетании с препаратом Клофан® (клотримазол, суппозитории вагинальные по 500 мг) при лечении вульвовагинального кандидоза у женщин репродуктивного возраста. Эффективность комплексной терапии при лечении вульвовагинального кандидоза в наших исследованиях составила 92,1 %. Побочных эффектов и аллергических реакций при применении в нашем исследовании не отмечено.

### Список литературы:

1. Paladine H.L., Desai U.A. Vaginitis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician*. 2018;97(5):321–329. PMID: 29671516.
2. Роговская С.И. К вопросу об оптимизации лечения вульвовагинального кандидоза. *Доктор.ру. Гинекология. Эндокринология*. 2014;1(89):25–32.
3. Sobel J.D. Recurrent vulvovaginal candidiasis. *Am J Obstet Gynecol*. 2016;214:15–21. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.06.067.
4. Gonçalves B., Ferreira C., Alves C.T. et al. Vulvovaginal candidiasis: Epidemiology, microbiology and risk factors. 2016;42(6):905–927. DOI: 10.3109/1040841X.2015.1091805.
5. Turner S.A., Butler G. The candida pathogenic species complex. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2014;4(9):a019778. DOI: 10.1101/cshperspect.a019778.
6. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.
7. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз. Клиника, диагностика, принципы терапии. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2010. 80 с.
8. Sherrard J., Wilson J., Donders G. et al. (2018) European (IUSTI/WHO) Guideline on the Management of Vaginal Discharge.
9. Swidsinski A., Guschin A., Tang Q. et al. Vulvovaginal candidiasis: histologic lesions are primarily polymicrobial and invasive and do not contain biofilms. *Am J Obstet Gynecol*. 2019;220(1):91.e1–91.e8. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.10.023.

# КЛОФАН®

Клотримазол  
суппозиторий 500 мг, крем 7 г

  
Kusum



## Лечение вульвовагинального кандидоза

Курс  
лечения **1** день



**Показания к применению:** - генитальные инфекции, вызванные дрожжеподобными грибами рода *Candida* и/или *Trichomonas vaginalis*. **Способ применения и дозы (суппозиторий).** Только для интравагинального применения. Один суппозиторий 500 мг следует вводить вечером, перед сном; вагинальные суппозитории вводят во влагалище, как можно глубже, в положении лежа на спине при слегка согнутых ногах. Препарат предназначен для однократного применения. Курс лечения возможно повторить при необходимости. **Способ применения и дозы (крем).** Полный аппликатор с гелем (около 5 г) следует глубоко вводить во влагалище, в положении лежа на спине при слегка согнутых ногах, перед сном. Курс лечения 1 день. При необходимости лечение можно повторить. **Побочные действия.** С неизвестной частотой: - шелушение кожи в области половых органов, зуд, сыпь, отеки, эритема, дискомфорт, чувство жжения, раздражение, боль в области таза, вагинальные кровотечения; - боль в животе. **Противопоказания (суппозитории):** - повышенная индивидуальная чувствительность к клотримазолу и другим компонентам препарата; - первый триместр беременности; - период лактации; - детский и подростковый возраст до 18 лет. **Противопоказания (крем):** - повышенная чувствительность к компонентам препарата; - детский возраст до 16 лет. **Лекарственные взаимодействия.** При совместном применении, препарат может привести к повреждению латексных контрацептивов. Следовательно, эффективность таких противозачаточных средств может быть уменьшена. Пациентам следует рекомендовать использовать альтернативные меры предосторожности в течение, по крайней мере пяти дней после использования данного продукта. **Особые указания.** Сексуальный партнер также должен пройти лечение, если присутствуют такие симптомы, как местный зуд, воспаление и т.д. **Беременность и кормление грудью (крем).** можно использовать с осторожностью во время беременности и в период грудного вскармливания, но только под наблюдением врача. **Беременность и кормление грудью (суппозитории).** Препарат противопоказан в I триместре беременности. Во II и III триместрах беременности препарат применяется только по назначению врача. При необходимости применения препарата кормление грудью следует прекратить. **Условия отпуска из аптек.** Без рецепта

Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии от потребителей по качеству продукции:  
ТОО «Дәрі-Фарм (Казахстан)», г. Алматы, улица Хаджи Мукана, 22/5, БЦ «Хан-Тенгри». тел.: +7 (727) 295 26 50 (51-54).

**САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ!  
ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

PK-LC-5№ 023809 04.09.2018 г. - 04.09.2023 г. PK-LC-5№ 121974 05.11.2020 г. - Без ограничения срока действия.

## Место дулоксетина в терапии стрессового недержания мочи у женщин



Э.В. Супрун – д.м.н., профессор  
Институт неврологии, психиатрии и наркологии НАМН Украины,  
г. Харьков, Украина

Одним из самых распространенных урологических заболеваний у женщин является недержание мочи (НМ) – состояние, которое крайне негативно сказывается на качестве жизни пациенток. НМ, или инконтиненция, – любое непроизвольное выделение мочи из наружного отверстия мочеиспускательного канала независимо от приведших к нему ситуаций и обстоятельств. Это заболевание является как социальной, так и медицинской проблемой. НМ возникает, если давление в мочевом пузыре (МП) превышает давление внутри мочеиспускательного канала.

Согласно отечественным исследованиям, около 38,6% женского населения отмечают симптомы непроизвольного выделения мочи, а по результатам опроса более 3 тыс. женщин НМ регулярно проявлялось у 20%. Эпидемиологические данные, представленные Международным обществом по проблемам удержания мочи (International Continence Society, ICS), показывают, что НМ при напряжении (НМПН) широко распространено в США и странах Европы, где данным заболеванием страдают от 34 до 38 % женщин. Симптомати-

Использованные сокращения:  
ИМТ – избыточная масса тела  
МП – мочевой пузырь  
НМ – недержание мочи  
НМП – нижние мочевыводящие пути  
НМПН – недержание мочи при напряжении  
ICS – Международное общество по проблемам удержания мочи (International Continence Society)

ка может развиваться достаточно быстро: так, при динамическом наблюдении 436 женщин возрастной группы 20–59 лет в течение пяти лет частота недержания мочи возросла с 23,6% в начале наблюдения до 27,5% по его окончании.

Пациентки нередко обращаются за консультацией к врачу-акушеру-гинекологу с жалобами, типичными для различных форм недержания мочи, однако данная патология зачастую остается нераспознанной и недиагностированной. В силу интимного характера проблемы женщина не акцентирует на ней внимание. Важно предпринять меры к адресному выявлению патологии при возникновении факторов риска развития недержания мочи. Несмотря на кажущуюся «малозначимость» симптомов недержания, оно крайне негативно влияет на качество жизни пациентки, ее психоэмоциональное состояние и общее состояние здоровья.

Согласно классификации ICS, выделяют следующие виды НМ (табл. 1):

- стрессовое недержание мочи или НМПН;
- императивное (ургентное) недержание;
- смешанное (комбинированное) НМ;
- энурез, или ночное НМ;
- парадоксальная ишурия.

Согласно исследованиям, распространенность различных видов недержания мочи неодинакова (табл. 2). Наиболее распространенная группа пациентов – это пациенты со стрессовым недержанием мочи – 48%.

Стрессовым называется недержание мочи, возникающее при состоянии, которое сопровождается повышением внутрибрюшного давления (интенсивная физическая нагрузка, кашель, смех). Позывы на мочеиспускание при этом отсутствуют.

Таблица 1. Виды НМ согласно классификации ICS

Стрессовое недержание мочи или НМПН	Императивное (ургентное) недержание	Смешанное (комбинированное) НМ	Энурез, или ночное НМ	Парадоксальная ишурия
Непроизвольное выделение мочи при внезапном повышении внутрибрюшного давления и недостаточности сфинктерного аппарата уретры, которые возникают при кашле, чихании, физических нагрузках и др.	Непроизвольное выделение мочи при внезапном нестерпимом повелительном позыве к мочеиспусканию, обусловленном непроизвольными сокращениями детрузора, чаще всего служит проявлением гиперактивного МП	Сопровождается симптомами как стрессового, так и ургентного недержания	Возникает во время сна	Недержание мочи при переполнении

Таблица 2. Распространенность стрессового, ургентного и смешанного недержания мочи у женщин разных возрастных групп

Автор	Возраст	Кол-во	Стрессовое недержание мочи (%)	Ургентное недержание мочи (%)	Смешанное недержание мочи (%)
Iosif, 1984	61	912	40%	27%	33%
Hording, 1986	45	515	75%	11%	14%
Elving, 1989	30–59	2631	48%	7%	45%
Sommer, 1990	20–79	414	38%	33%	45%
Harrison, 1994	20+	314	48%	9%	44%
Yarnell, 1981	18+	1000	50%	19%	31%
Diokno, 1986	60+	1995	29%	10%	61%
Holst, 1998	18+	851	52%	25%	23%
Burgio, 1991	42–50	541	50%	12%	38%
Lara, 1994	18+	556	48%	27%	21%
Sandvik, 1995	20+	1820	51%	10%	39%
Среднее (диапазон)			48% (29–75)	17% (7–33)	34% (14–61)

**Факторы риска стрессового недержания мочи** у женщин нередки и могут быть разделены на несколько категорий:

- предрасполагающие;
- провоцирующие;
- акушерские и гинекологические.

#### **Предрасполагающие факторы**

Этническая принадлежность. Существуют данные в пользу того, что недержание мочи чаще наблюдается у женщин европеоидной расы по сравнению с афроамериканской (23% и 16% соответственно) при обследовании популяции пациенток старшего возраста.

Наследственность – женщины, у матерей или старших сестер которых наблюдаются симптомы недержания мочи, наиболее часто страдают этим заболеванием.

Неврологические нарушения – такие состояния и заболевания, как травмы головного или спинного мозга, инсульты, инфаркты мозга, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, полиомиелит, нарушения периферической нервной системы при тазовой хирургии и другие заболевания.

#### **Провоцирующие факторы**

Возраст – один из наиболее значимых факторов риска, что под-

тверждается значительным преобладанием женщин старших возрастных групп в общей структуре пациенток с данной патологией.

Избыточная масса тела (ИМТ) – статистически значимый фактор риска развития недержания мочи. Ожирение приводит к недержанию мочи за счет увеличения внутрибрюшного и внутрипузырного давления, а также ослабления мышц тазового дна.

Табакокурение ассоциировано с повышенным риском ургентного недержания мочи у женщин. Курение способствует возникновению хронического бронхита, при этом кашель сопровождается систематическим повышением внутрибрюшного давления, что в свою очередь может приводить к развитию стрессового недержания мочи.

Мочевая инфекция – причина транзиторного недержания мочи.

Климактерический период – атрофические изменения, происходящие в постменопаузе, повышают риск развития мочевой инфекции и недержания мочи.

Сопутствующие заболевания – провоцирующими могут быть такие заболевания, как сахарный диабет, сердечно-сосудистая недостаточность и т.д.

#### **Акушерские и гинекологические факторы**

Беременность и роды. Согласно общепринятой точке зрения, высокий паритет и родовая травма являются значимыми факторами, способствующими развитию недержания мочи, и эта точка зрения подтверждается объективными фактами.

Гистерэктомия также признается одним из значимых факторов риска развития недержания мочи. В частности, среди женщин в возрасте старше 60 лет анамнез гистерэктомии был связан с 60-процентным увеличением риска развития данной патологии по сравнению с женщинами с интактной маткой, аналогичной связи не наблюдалось в популяции женщин моложе 60 лет. Также вероятно, что помимо фактора гистерэктомии значение имеет объем операции, методика ее проведения, наличие интраоперационных осложнений.

Отдельно хотелось бы выделить роль стресса и депрессии в развитии стрессового недержания мочи.

Ранее считалось, что недержание приводит к депрессии или что пациенты реагируют на недержание хроническим стрессом или тревогой. Но в исследовании Х. Буркхардт и соавт. дается новое

понимание взаимосвязи между депрессией и недержанием. В данном исследовании и более поздних работах доказывается иная теория, что именно депрессия, тревога и стресс являются причинными факторами развития недержания мочи.

Основана на следующих ключевых моментах:

1. При стрессе повышается активность серотонинергических нейронов, что увеличивает потребление серотонина и приводит к развитию относительной серотониновой недостаточности.
2. Известно, что падение уровня содержания серотонина положительно ассоциируются с развитием депрессивного синдрома.
3. Но кроме развития депрессии, дефицит серотонина отражается и в других физиологических функциях организма. Серотонин, как тканевый гормон, вызывает сокращение гладкой мускулатуры, расширяет либо сужает кровеносные сосуды, регулирует кишечник, участвует в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма и что немаловажно принимает участие в регуляции мочеиспускания (сокращение и поддержание тонуса сфинктера уретры).

Серотонин обнаружен в симпатических и парасимпатических ядрах люмбосакрального отдела спинного мозга и отграниченной области латерально-вентрального рога, что свидетельствует об участии биоамина в регуляции активности мочевого пузыря и сфинктера уретры. Блокатор обратного захвата серотонина и норадреналина дулоксетин предупреждает рефлекторную активность мочевого пузыря и усиливает деятельность внешнего сфинктера уретры.

Серотонин усиливает тонус и сокращение наружного сфинктера уретры.



Рисунок 1. Депрессия и стресс как фактор развития СНМ

### Лечение недержания мочи

Лечение недержания мочи способно улучшить качество жизни пациентов, а также ухаживающих за ними лиц, если пациент прикован к постели. Даже у пожилых людей, находящихся в домах по уходу, выделяемые на лечение недержания мочи средства оправданы с экономической точки зрения. Сравнительный анализ показывает, что в индустриально развитых странах улучшаются диагностика и качество ведения пациентов с недержанием мочи.

В наше время недержание мочи лечится как консервативно (медикаментозная и немедикаментозная терапия), так и оперативно. Терапевтическая методика подбирается урологом индивидуально после детального обследования пациента, определения причин и степени недержания мочи. Показанием к хирургическому лечению недержания мочи является неэффективность или недостаточный эффект консервативной терапии. Если возможно, необходимо устранение причины недержания мочи – эффективное лечение имеющегося неврологического заболевания, например удаление опухоли спинного мозга или грыжи межпозвоночного диска. Во многих случаях эффективное лечение сочетанного заболевания или расстройства (инфекционное поражение мочевыделительной системы, когнитивные нарушения, депрессия) приводит к улучшению контроля мочеиспускания. Большое значение имеет оптимизация терапии,

потому что недержание мочи нередко усиливается или даже возникает как следствие (побочный эффект) приема некоторых лекарственных средств, в частности диуретиков.

Консервативное лечение (согласно рекомендациям ICS Guidelines) является первым этапом лечения всех пациенток с недержанием мочи, особенно с ургентной и смешанной формами инконтиненции. К данному виду лечения относятся: поведенческая терапия, применение упражнений для мышц промежности, терапия, направленная по механизму обратной связи, медикаментозное лечение, электростимуляция мышц тазового дна, изменение образа жизни, применение пессариев и окклюзирующих устройств, лечение сопутствующих заболеваний (хронический бронхит, ожирение).

Поведенческая терапия. Под изменением стиля жизни понимается отказ от определенных привычек, способствующих развитию и прогрессированию НМ. Так, тучным женщинам рекомендуется нормализовать массу тела. Снижение потребления кофе и чая, по данным некоторых исследований, может снизить степень выраженности НМ. Профилактика повышения внутрибрюшного давления (лечение хронических запоров, хронических заболеваний органов дыхания, сопровождающихся хроническим кашлем, и отказ от курения) может снизить выраженность симптомов НМ. Рекомендуется

избегать интенсивных физических упражнений, которые могут способствовать проявлению симптомов НМ. Спортсменкам, у которых на фоне интенсивных тренировок появилось НМ, следует разъяснить, что это не повышает риск появления НМ в более позднем периоде жизни. Применяется тренировка мочевого пузыря, так называемое «мочеиспускание по часам» – каждые 2–3 часа, т. е. до тех пор, когда пациентка почувствует позыв к мочеиспусканию, что предотвращает перерастяжение МП. Тренировка мочевого пузыря проводится для того, чтобы постепенно увеличить временной интервал между мочеиспусканиями. Субъективное улучшение пациенток в отношении ургентного компонента недержания мочи, по данным исследований, составляет 86 %, а объективное – примерно 50 % в течение непродолжительного периода наблюдения. Однако недостатком данного метода является появление вновь ургентности и эпизодов учащенного мочеиспускания вследствие уменьшения функциональной емкости мочевого пузыря. В связи с этим данной категории пациенток можно рекомендовать упреждающие сокращения мышц тазового дна перед эпизодами повышения внутрибрюшного давления, как например, кашля или чихания.

Упражнения для мышц промежности. Тренировка мышц тазового дна подразумевает выполнение комплекса упражнений (упражнения Кегеля, предложенные в 40 годах XX в. американским гинекологом А. Кегелем), направленных на развитие и укрепление ослабленных мышц промежности, в частности поперечно-полосатого сфинктера уретры. Суть данной методики состоит в произвольном сокращении мышц промежности. В связи с тем, что леваторный комплекс состоит из медленно и быстро сокращающихся волокон, то для достижения результатов следует чередовать короткие и

длительные произвольные сокращения мышц промежности с максимально возможной силой. При правильной и длительной тренировке мышц тазового дна увеличивается давление закрытия уретры, способствующее удержанию мочи при повышении давления в МП. Наиболее стандартной схемой является выполнение 10 коротких и медленных сокращений мышц промежности (продолжительность каждого сокращения – 6–8 с) 3–5 раз в день. Наилучшие результаты могут быть получены только при выполнении комплекса упражнений не менее 6 месяцев. Среди пациенток с невыраженным недержанием мочи при напряжении процент положительных результатов составляет 75–80%, а при 10-летнем наблюдении данный процент достигает 66%.

Как правило, тренировка мочевого пузыря проводится одновременно с курсом медикаментозной терапии. Лечение продолжается около трех месяцев. По истечении этого периода времени у пациента обычно формируется новый стереотип мочеиспусканий. При успешном лечении отмена медикаментов не должна вызывать учащения мочеиспусканий или приводить к недержанию мочи.

Медикаментозная терапия недержания мочи может быть направлена, с одной стороны, на подавление сократительной способности детрузора, а с другой – на увеличение резистентности уретры и шейки мочевого пузыря. Медикаментозная терапия гиперактивного мочевого пузыря включает в себя назначение антихолинергических препаратов, клиническими и уродинамическими проявлениями которых являются увеличение емкости мочевого пузыря, увеличение объема императивного позыва к мочеиспусканию, снижение амплитуды произвольных детрузорных сокращений.

Схемы лечения различаются для стрессовой и ургентной

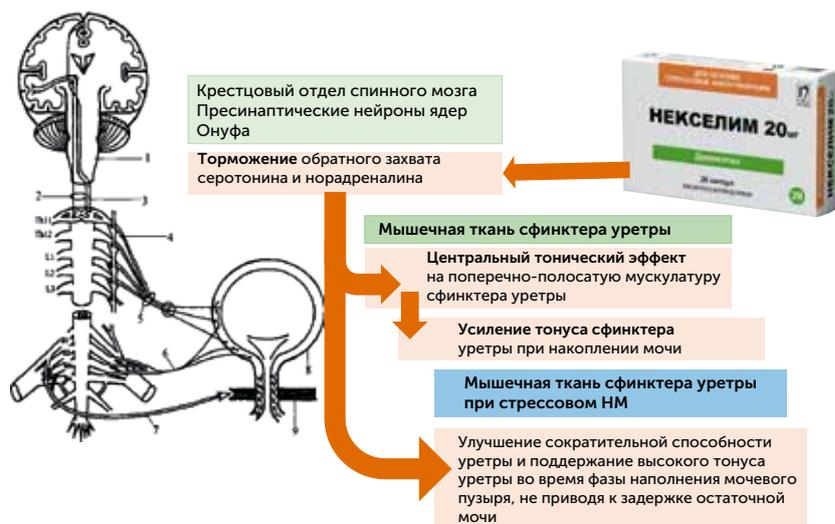
формы недержания. Не так давно получил лицензию на лечение стрессового недержания мочи антидепрессант Дулоксетин. Дулоксетин – сбалансированный селективный ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина характеризуется высокой селективностью действия с минимальным сродством к мускариновым, гистаминовым типа H1-,  $\alpha$ 1-адренергическим, а также опиоидным рецепторам, рекомендованный для лечения депрессивного расстройства, генерализованного тревожного расстройства, фибромиалгии, хронического болевого синдрома, диабетической нейропатии. В Европейском руководстве по НМ дулоксетин отнесен к препаратам для консервативного лечения стрессового НМ, в то же время в России зарегистрирован только как антидепрессант. Дулоксетин зарегистрирован к применению при стрессовом недержании мочи как в Республике Казахстан (торговое наименование «Некселим»), так и во многих других странах, в частности, в Европейском Союзе препарат назначается по данному показанию с 2004 года и продемонстрировал свою эффективность и безопасность применения в клинической практике.

Препарат Некселим (Нобел АФФ, Казахстан), содержащий дулоксетина микропеллеты 117.40 мг и 234.80 мг (эквивалентно дулоксетину 20.00 мг и 40.00 мг соответственно), производимый в виде кишечнорастворимых капсул. Центральный механизм действия Некселима (Дулоксетин) обусловлен его торможением обратного захвата серотонина и норадреналина в пресинаптических нейронах ядер Онуфа, которые расположены в крестцовом отделе спинного мозга. Данное воздействие приводит к повышению активности мышечной ткани сфинктера уретры. В ядрах Онуфа посредством глутамата норадреналин и серотонин модулируют центральный тонический эффект

на поперечно-полосатую мускулатуру сфинктера уретры. Таким образом, при накоплении мочи происходит усиление его тонуса. Лечебный эффект применения дулоксетина при стрессовом НМ проявляется усилением сократительной способности сфинктера без нарушения скоординированной функции мочевого пузыря и мочеиспускательного канала, улучшением сократительной способности уретры и поддержанием высокого тонуса уретры во время фазы наполнения мочевого пузыря, не приводя к задержке остаточной мочи (рис. 2). И, поскольку механизм действия препарата обуславливает именно влияние на сфинктеры, то при стрессовом варианте недержания мочи он будет препаратом выбора, так как м-холиноблокаторы (троспия хлорид, оксибутинин, солифенадин) и б-3 агонисты (мирабегрон) будут неэффективны из-за отсутствия влияния на сфинктеры мочевого пузыря.

Эффективность и переносимость дулоксетина при недержании подтверждена в 4 рандомизированных, плацебо-контролируемых, двойных слепых исследованиях, которые включали более 1900 пациентов (уровень доказательности 2А). Результаты рандомизированных контролируемых клинических испытаний доказали, что дулоксетин является эффективным фармакологическим средством для лечения женщин с преобладанием симптомов стрессового НМ. Эти исследования оценивали эффективность и безопасность дулоксетина в течение 8–12 нед лечения. Среди побочных эффектов дулоксетина наиболее часто наблюдаются тошнота, сухость во рту, сонливость, усталость, запоры, снижение аппетита и гипергидроз.

R. Vuppr. и соавт. (2008 г.) изучали сохранение эффективности терапии дулоксетинотом более 12 нед на когорте из 1424 пациентов. Исследование показало, что при



**Рисунок 2.** Механизм действия дулоксетина (Некселим) при стрессовом НМ. Схема иннервации мочевого пузыря: 1 - ствол головного мозга; 2 - афферентные пути; 3 - эфферентные (пирамидные) пути; 4 - симпатический ствол; 5 - подчеревные нервы (симпатическая иннервация); 6 - тазовые нервы (парасимпатическая иннервация); 7 - срамные нервы (соматическая иннервация); 8 - мышца, выталкивающая мочу; 9 - сфинктер мочевого пузыря

наличии положительного эффекта терапии пациентки проводили лечение дулоксетинотом по крайней мере в течение года. Преимущества терапии стрессового НМ дулоксетинотом сохранялись у тех пациенток, которые продолжали лечение до 30 мес.

Исследование эффективности терапии стрессового и смешанного НМ дулоксетинотом у женщин старше 65 лет выявило его значительные преимущества в сравнении с плацебо. При этом нарушения когнитивной функции и симптомы депрессии были незначительными и наблюдались редко, значительно чаще в качестве побочных эффектов выявлялись сухость во рту, усталость, запоры, потливость, на основании чего авторы сделали вывод, что дулоксетин – безопасное и эффективное средство для лечения пожилых женщин с симптомами стрессового и смешанного НМ. Женщинам старшей возрастной группы нет необходимости корректировать дозу препарата с учетом возраста, что показали фармакокинетические исследования. Однако прием дулоксетина не рекомендуют пациенткам с

желой степенью почечной недостаточности, с острыми и хроническими заболеваниями печени, с печеночной недостаточностью вследствие снижения метаболизма и выведения препарата. Клиническая эффективность консервативного лечения стрессового НМ дулоксетинотом была доказана в многоцентровом исследовании 553 женщин с тяжелой сопутствующей патологией и воздерживающихся от оперативного лечения. В. Mihaylova и соавт. (2010 г.) в результате многоцентрового проспективного 12-месячного исследования, проведенного в европейских странах с участием 3739 женщин, показали, что, несмотря на ограничения его применения, прежде всего в связи с побочными эффектами, терапия дулоксетинотом является экономически эффективным консервативным лечением стрессового НМ.

Приблизительно половина женщин со стрессовым НМ страдают депрессией различной степени выраженности. В. Zorn и соавт. (1999 г.) связывают нарушения мочеиспускания и симптомы депрессии с изменениями функции серотонина. Проспективное ис-

следование по оценке частоты депрессии и тревоги, в котором участвовали 82 женщины с НМ, показало наличие корреляций симптомов депрессии и снижения качества жизни у пациенток. V. Sung и соавт. (2009 г.) у каждой третьей из 338 женщин с симптомами НМ, избыточным весом или ожирением обнаружили с помощью опросников проявления депрессии. Авторы подчеркивают, что ожирение является признанным независимым фактором риска как для депрессии и НМ.

Анализ обобщенных результатов 4 двойных слепых рандомизированных исследований, в которых в общей сложности принимали участие 1466 пациентов, показал, что у женщин с депрессией на этапе купирующей терапии отмечалась значительно меньшая частота развития сексуальной дисфункции в группе лечения дулоксетином по сравнению с группой, принимавшей пароксетин ( $p=0,032$ ).

Дулоксетин (Некселим) демонстрирует высокую эффективность порядка 64% , приводит к выраженному улучшению качества жизни пациенток. Практическое удобство препарата Некселим дополняется возможностью использовать его в формате ступенчатой терапии – удобные дозировки 20 и 40 мг эффективны для ступенчатой терапии начала и окончания курса приема препарата. Рекомендуемая доза Некселим составляет 40 мг два раза в день, вне зависимости от приема пищи.

Европейская ассоциация урологов в первую очередь рекомендует назначать дулоксетин (Некселим) пациенткам, не имеющим показаний к хирургическому лечению, соблюдая принцип постепенного увеличения дозировки, возможно также применение препарата и при смешанной форме недержания. При назначении фармакотерапии дулоксетина (Некселим) пациенткам со стрессовым недержанием мочи следует соблюдать рекомендации (табл. 3).

Таблица 3. Рекомендации пациенткам со стрессовым недержанием мочи

Режим дозирования дулоксетина (Некселим)	Продолжительность курса лечения
20 мг 2 раза в день в первые две недели	Длительно, определяется лечащим врачом
40 мг 2 раза в день	
20 мг 2 раза в день в последние 2 недели	

Лечение дулоксетином (Некселим) характеризуется отсутствием серьезных побочных эффектов, ввиду чего хорошо подходит для амбулаторной практики. Препарат может назначаться и в качестве пробной терапии, по результатам которой либо констатируется достаточный эффект, либо рассматривается вариант последующего хирургического лечения. Подобный подход позволяет снизить потребность в оперативных вмешательствах и в стационарной помощи. В ходе приема дулоксетина (Некселим) пациентки могут жаловаться на тошноту, реже – на сухость во рту, головокружение и другие незначительные побочные эффекты, выраженность которых меньше при ступенчатом повышении дозировки. В отличие от оперативного лечения побочные эффекты нечасты и полностью обратимы, и в случае недостаточной эффективности у пациентки все еще остается возможным вариант оперативного лечения.

Таким образом, сегодня в амбулаторной практике врача акушера-гинеколога существуют хорошо апробированные, безопасные и эффективные средства фармакотерапии основных форм недержания мочи. Их применение не связано с какими-либо серьезными нежелательными явлениями, позволяет добиться значимого клинического эффекта и не исключает перехода (при необходимости) к более инвазивным формам лечения. Фармакотерапия стрессового и ургентного недержания мочи вполне заслуживает применения в повседневной акушерско-гинекологической практике.

В настоящий момент проблема диагностики и лечения не-

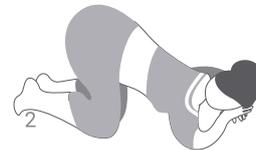
держания мочи актуальна как никогда в связи с постепенным увеличением количества пациенток, страдающих данной патологией, привлечением общественного внимания к вопросам улучшения качества жизни женщин. В этой связи возрастает ответственность не только урологов, но и врачей первичного звена (поликлиники, консультативно-диагностические центры, амбулатории, медицинские пункты и т. п.), которые должны обладать таким же уровнем знаний, как и врачи стационара, а зачастую быть и более осведомленными в смежных областях. В амбулаторной практике гинекологов, урологов и невропатологов существуют хорошо апробированные, безопасные и эффективные средства фармакотерапии основных форм недержания мочи. Их применение не связано с какими-либо серьезными нежелательными явлениями, позволяет добиться значимого клинического эффекта и не исключает перехода (при необходимости) к более инвазивным формам лечения. Фармакотерапия стрессового и ургентного недержания мочи вполне заслуживает применения в повседневной акушерско-гинекологической практике. Существуют рекомендации Европейской ассоциации урологов и достаточно обширная доказательная база применения дулоксетина (Некселим) у пациенток со стрессовым недержанием, в том числе – уровня рандомизированных плацебо-контролируемых исследований и метаанализов. Практический опыт применения препарата Некселим в амбулаторных условиях подтверждает приведенные показатели эффективности и безопасности.

## УПРАЖНЕНИЯ КЕГЕЛЯ для укрепления мышц тазового дна

**1 исходное положение:** ноги на ширине плеч, ладони на ягодицах. Так вы лучше проконтролируете неподвижность этой группы мышц. Напрягайте мышцы тазового дна по направлению вверх и вовнутрь.



**2 исходное положение:** упор на коленях (на четвереньках), голова упирается на руки. Напрягайте мышцы тазового дна по направлению вверх и вовнутрь.



**3 исходное положение:** лежа на животе, одна нога согнута в колене. Выполняйте попеременно напряжение и расслабление мышц тазового дна.



**4 исходное положение:** ноги согнуты в коленях и слегка разведены в стороны, пятки на полу. Одну руку положите под ягодицы, а вторую на низ живота. Сжимайте мышцы тазового дна, помогая ладонями.



**5 исходное положение:** сидя, ноги скрещены, спина прямая. Напрягайте мышцы тазового дна по направлению вверх и вовнутрь, как бы отрываясь от пола.



**6 исходное положение:** ноги в стороны, руки опираются на колени, мышцы тазового дна напряжены. Спину держите ровно и втягивайте мышцы тазового дна по направлению вверх и вовнутрь.



### ОБЩИЕ СОВЕТЫ

напрягая мышцы, медленно сосчитайте до 4-х, затем расслабьтесь и снова сосчитайте до 4-х. Такое чередование повторяйте 10 раз в день по 10 раз, в любом положении.

# ИНФОРМАЦИЯ О ПРЕПАРАТЕ НЕКСЕЛИМ

## 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Некселим, капсулы кишечнорастворимые 20 мг и 40 мг

## 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

### 2.1 Общее описание. Дуплоксетин микрочелюсти:

2.2 Качественный и количественный состав. Одна капсула содержит: активное вещество – дуплоксетин микрочелюсти 117,40 мг и 234,80 мг (эквивалентно дуплоксетину 20,00 мг и 40,00 мг соответственно); вспомогательные вещества: синий блестящий FCF (E133), сахараза, 5,740 и 11,480 мг соответственно (полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1. ОХЛП)

## 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы кишечнорастворимые. Твердые желатиновые капсулы размером № 4, с матовым корпусом и матовой крышечкой синего цвета (для дозировки 20 мг). Твердые желатиновые капсулы размером № 2, с матовым корпусом оранжевого цвета и матовой крышечкой синего цвета (для дозировки 40 мг). Содержимое капсул – таблетки от белого до кремоватого цвета.

## 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению. Взрослые – показан для лечения средней и тяжелой степени стрессового недержания мочи у женщин (см. раздел 5.1).

4.2 Режим дозирования и способ применения. Режим дозирования. Рекомендуемая доза Некселим составляет 40 мг два раза в день, вне зависимости от приема пищи. Через 2-4 недели лечения пациенты должны быть повторно обследованы для оценки эффективности и переносимости терапии. Некоторые пациенты могут получить положительный результат при начальном лечении в дозе 20 мг два раза в день в течение двух недель, прежде чем она будет увеличена до рекомендуемой дозы 40 мг два раза в день. Повышение дозы можно замедлять, что не устранит риск тошноты и головокружения. Также применяют дозу 20 мг. Однако, имеются лишь ограниченные данные в поддержку эффективности дуплоксетина 20 мг два раза в день. *Особые группы пациентов.* Резкого прекращения лечения следует избегать. При прекращении лечения дозу Некселим следует постепенно уменьшать в течение 1-2 недель, чтобы уменьшить риск синдрома отмены (см. раздел 4.4 и 4.8). Если симптомы переносимости проявляются после уменьшения дозы или при прекращении лечения, возможно возобновление ранее предписанной дозы. Впоследствии, врач может продолжить снижение дозы, но с более медленной скоростью.

4.3 Противопоказания. Гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1. Заболевания печени в результате печеночной недостаточности (см. раздел 5.2). Некселим не должен применяться в сочетании с неселективными, необратимыми ингибиторами моноаминоксидазы (МАО) (см. раздел 4.5). Некселим не должен применяться в комбинации с ингибиторами CYP1A2, такими как флувоксамин, ципрофлоксацин, или эноксакин, поскольку такое сочетание приводит к повышенной концентрации дуплоксетина в плазме (см. раздел 4.5). Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин) (см. раздел 4.4). Пациентам с неконтролируемой гипертонией, так как это подвергает пациентов потенциальному риску гипертонического криза (см. раздел 4.4 и 4.8). Детский и подростковый возраст до 18 лет. Период беременности и кормления грудью.

### 4.8 Накопительные реакции

а. *Краткая характеристика профиля безопасности.* Наиболее частыми побочными эффектами у пациентов, получавших дуплоксетин в клинических испытаниях при стрессовом недержании мочи и других расстройствах нижних мочевых путей, были тошнота, сухость во рту, слабость и запор. Анализ данных из четырех 12-недельных плацебо-контролируемых клинических испытаний у пациентов с недержанием мочи, в том числе 958, получавших дуплоксетин, и 955 пациентов, получавших плацебо, показал, что проявление побочных реакций, как правило, происходит в первую неделю терапии. Тем не менее, большинство из наиболее частых побочных эффектов проявлялись в легкой и умеренной степени и устранялись в течение 30 дней после возникновения (например, тошнота)

б. *Побочные реакции.* Очень часто (≥ 1/10); тошнота (22,8%); сухость во рту (12,1%); запор (10,3%); усталость (10,9%); Частота (≥ 1/100, < 1/10); снижение аппетита; бессонница; возбуждение; снижение либидо; тревога; расстройства сна; головная боль; головокружение; летаргия; сонливость; тремор; парестезия; нечеткое зрение; вертиго; гипертония; гиперемия/приливы; диарея; боль в животе; рвота; диспепсия; чрезмерная потливость; астеня; озноб. Нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); ларингит; гиперчувствительность; гиподурация щитовидной железы; обезвоживание; бруксизм; дезориентация; ажитация; аномальный оразм; аномальные сновидения; нервозность; рассеянность внимания; дисгевзия (расстройство вкусовых ощущений); низкое качество сна; мириаз; снижение остроты зрения; сухой глаз; звон в ушах; боль в ухе; учащенное сердцебиение; тахикардия; обморок; повышение кровяного давления; зевота; кровотечение из желудочно-кишечного тракта; гастроэнтерит; стоматит; отрыжка; гастрит; метеоризм; запах изо рта; гепатит; повышение ферментов печени (АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы); острое повреждение печени; сыпь; ночная потливость; крапивница; контактный дерматит; холодный пот; повышенная склонность к гематомам; мышечно-скелетная боль; стесненность мышц; мышечные спазмы; тризм; затрудненное мочеиспускание; расстройство мочеиспускания; ночные позывы; аномальный запах мочи; кровяные выделения; симптомы менопаузы; боль в груди; падения; аномальное самочувствие; ощущение холода; жажда; дискомфорт; бросание в жар; уменьшение веса; увеличение веса; повышение уровня холестерина в крови; повышение уровня креатинфосфокиназы в крови. Редко (≥ 1/1000, < 1/100); анафилактические реакции; гипергликемия (особенно у пациентов с сахарным диабетом); гипонатриемия; СНАДГ; суицидальное поведение; суицидальные мысли; мания; галлюцинации; агрессия и злость; серотониновый синдром; судороги; миоклония; акатизия; психомоторное беспокойство; экстрапиримидные симптомы; дискинезия; синдром беспокойных ног; глаукома; суправентрикулярная аритмия; мерцательная аритмия; гипертонический криз; ортостатическая гипотензия; охлаждение конечностей; чувство стеснения в горле; носовое кровотечение; гематохезия; печеночная недостаточность; желтуха; синдром Стивенса-Джонсона; ангионевротический отек; фоточувствительные реакции; мышечная судорога; задержка мочи; полиурия; диурез; уменьшение выделения мочи; менструальное расстройство; галакторея; гиперпролактинемия; нарушение походки; повышение уровня калия в крови. Очень редко (≤ 1/10 000); кожный васкулит.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства. Фармакотерапевтическая группа: психоаналептика. Антидепрессанты. Антидепрессанты другие, Дуплоксетин. Код АТХ N06AX21

*Механизм действия.* Дуплоксетин представляет собой комбинированный ингибитор обратного захвата серотонина (5-HT) и норадреналина (NA). Он слабо ингибирует обратный захват дофамина, без существенного средства к гистаминергическим, дофаминергическим, холинергическим и адренергическим рецепторам. *Фармакологические эффекты.* В исследованиях на животных, повышение уровня 5-HT и NE в крестцовом отделе спинного мозга приводило к увеличению тонуса уретры посредством расширенной стимуляции полового нерва уретры поперечно-полосатой мышцей сфинктера только на этапе хранения мочи в цикле мочеиспускания. Аналогичный механизм у женщин предполагает в результате

сильное закрытие уретры во время хранения мочи при физических нагрузках, что объясняет эффективность дуплоксетина при лечении женщин со стрессовым недержанием мочи. *Клиническая эффективность и безопасность.* Эффективность дуплоксетина в дозе 40 мг два раза в день для лечения стрессового недержания мочи была установлена в четырех двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях, в которых были рандомизированы 1913 женщины (от 22 до 83 лет) со стрессовым недержанием мочи; из них, 958 пациентов были рандомизированы для дуплоксетина и 955 для плацебо. Основными показателями эффективности были частота эпизодов недержания мочи из журналов мочеиспускания и баллы недержания мочи из Опросника качества жизни. *Частота эпизодов недержания.* Во всех четырех исследованиях группа дуплоксетина имела на 50% большее снижение средней частоты эпизодов мочеиспускания по сравнению с 30% в группе плацебо. Различия наблюдались при каждом посещении через 4 недели (дуплоксетин 54% и плацебо 22%), 8 недель (52% и 29%) и 12 недель (52% и 33%) приема лекарственного средства. В дополнительном исследовании на пациентах с тяжелой формой стрессового недержания мочи все эффекты действия дуплоксетина достигались в течение 2 недель. *Качество жизни.* Баллы недержания мочи из «Опросника качества жизни» были значительно повышены в группе пациентов, принимавших дуплоксетин, по сравнению с плацебо-группой (оценка улучшения 9,2 против 5,9, p<0.001). При использовании шкалы глобального улучшения, значительно большее количество женщин, использовавших дуплоксетин, считали, что их симптомы стрессового недержания мочи улучшаются при лечении, по сравнению с женщинами, использовавшими плацебо (64,8% против 50,1%; p<0.001). *Дуплоксетин и хирургическое вмешательство.* Есть ограниченные данные, которые свидетельствуют о том, что эффект от дуплоксетина не уменьшается у женщин со стрессовым недержанием мочи, которые ранее подверглись хирургическому вмешательству. *Дуплоксетин и упражнения для мышц тазового дна.* Во время 12-недельного слепого рандомизированного контролируемого исследования, дуплоксетин продемонстрировал большее снижение частоты эпизодов недержания, по сравнению с лечением, как с помощью плацебо, так и с помощью упражнений для мышц тазового дна. Комбинированная терапия (дуплоксетин + упражнения для мышц тазового дна) показала большее улучшение конкретных критериев качества жизни, чем отдельное использование дуплоксетина или упражнений для мышц тазового дна.

5.2 Фармакокинетические свойства. Дуплоксетин применяют в виде единственного энантиомера. Дуплоксетин широко метаболизируется окислительными ферментами (CYP1A2 и полиморфным CYP2D6), после чего конъюгируется. Фармакокинетика дуплоксетина демонстрирует большую межсубъектную вариабельность (как правило 50-60%), частично из-за пола, возраста, статуса курения, и статуса метаболитизатора CYP2D6. *Абсорбция.* Дуплоксетин хорошо всасывается после перорального приема, максимальная концентрация S<sub>max</sub> достигается через 6 ч после введения дозы. Абсолютная биодоступность при пероральном приеме дуплоксетина составляет от 32% до 80% (в среднем 50%). Прием пищи увеличивает время достижения пиковой концентрации от 6 до 10 часов, и это незначительно снижает степень поглощения (примерно на 11%). Эти изменения не имеют какого-либо клинического значения. *Распределение.* Дуплоксетин примерно на 96% связывается с белками плазмы человека. Дуплоксетин связывается как с альбумином, так и с альфа-1-кислым гликопротеином. Связывание с белками не зависит от почечной или печеночной недостаточности. *Биотрансформация.* Дуплоксетин активно метаболизируется, и метаболиты выводятся из организма преимущественно с мочой. Оба цитохрома P450-2D6 и 1A2 катализируют образование двух основных метаболитов: глюкуронового конъюгата 4-гидроксидуплоксетина и сульфат конъюгат 5-гидрокси-6-метоксидуплоксетина. Основываясь на исследованиях in-vitro, циркулирующие метаболиты дуплоксетина считаются фармакологически неактивными. Фармакокинетика дуплоксетина у пациентов, у которых недостаточно метаболитизатора CYP 2D6, не была специально исследована. Ограниченные данные свидетельствуют о том, что у таких пациентов уровень дуплоксетина в плазме выше. *Элиминация.* Период полувыведения дуплоксетина находится в диапазоне от 8 до 17 часов (в среднем 12 ч). После внутривенного введения дозы плазменный клиренс дуплоксетина составляет от 22 л/ч до 46 л/ч (в среднем 36 л/ч). После перорального приема кажущийся плазменный клиренс дуплоксетина находится в диапазоне от 33 до 261 л/ч. *Особые группы пациентов.* Почечная недостаточность: у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, подвергавшихся диализу, значения S<sub>max</sub> и AUC дуплоксетина были 2 раза выше по сравнению со здоровыми людьми. Фармакокинетические данные о дуплоксетине ограничены у пациентов с легкой и умеренной почечной недостаточностью. *Печеночная недостаточность.* Умеренная печеночная недостаточность (Чайлд-Пью класс B), нарушает фармакокинетику дуплоксетина. По сравнению со здоровыми людьми, у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью кажущийся плазменный клиренс дуплоксетина на 79% ниже, кажущийся период полувыведения в 2,3 раза больше, и AUC в 3,7 раза выше. Фармакокинетика дуплоксетина и его метаболитов не была изучена у пациентов с легкой или тяжелой печеночной недостаточностью.

## 6. ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.3 Срок годности. 2 года. Не применять по истечении срока годности!

6.5 Форма выпуска и упаковки. По 7 капсул (для дозировки 20 мг и 40 мг) или по 14 капсул (для дозировки 20 мг) помещают в контурную ячейковую упаковку из прозрачной пленки поливинилхлорида/полиэтилена/поливинилденхлорида и фольги алюминиевой печатной. По 2 или 4 контурные ячейковые упаковки с 7 капсулами и по 1 или 2 контурные ячейковые упаковки с 14 капсулами вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку картонную с голограммой фирмы – производителя.

6.7 Условия отпуска из аптек. По рецепту.



PK-ЛС-5N024910, PK-ЛС-5N024909 от 28.01.2021 без ограничения срока действия

АО «Нобел Алматынская Фармацевтическая Фабрика» Республика Казахстан, 050008, г. Алматы ул. Шевченко, 162 Е. тел: +7 (727) 399 50 50, факс: +7 (727) 399 60 60 e-mail: nobel@nobel.kz, www.nobel.kz Лицензия № ИПОР 64604515P от 09.09.2003 г. ISO 9001:2015 от 10.05.18 г.

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ! САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**

DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15

## Metabesity у женщин: долгосрочные последствия для здоровья



М.Р. Оразов, В.Е. Радзинский, М.Б. Хамошина,  
И.А. Муллина, Ю.С. Артеменко, В.А. Рябова  
ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; Россия, г. Москва

**Цель обзора:** представить имеющиеся в современной литературе данные о влиянии ожирения на здоровье и качество жизни женщины. **Основные положения.** Термин *metabesity* подразумевает спектр состояний, ассоциированных с ожирением и его последствиями. Патогенетически его относят к метаболическим aberrациям, связанным с ожирением: вялотекущее воспаление, митохондриальная дисфункция и изменения микробиома кишечника. Наряду с генетической составляющей, фенотипы *metabesity* во многом являются результатом малоподвижного образа жизни и нездорового питания. *Metabesity* связано с целым рядом сопутствующих заболеваний, угрожающих не только здоровью, но и жизни, включая артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда и инсульт. Инсулинорезистентность, гипертоническая болезнь, прогрессирующий атеросклероз, дислипидемия и жировой гепатоз у лиц с ожирением встречаются значительно чаще, чем в популяции. В представленном литературном обзоре резюмированы современные представления о влиянии *metabesity* на здоровье женщины в долгосрочной перспективе.

**Заключение.** В последние годы растет интерес к прогнозированию и профилактике заболеваний, предопределяющих качество и продолжительность жизни. С учетом закономерных изменений гендерной составляющей населения с возрастом особый интерес представляет влияние ожирения и его последствий на здоровье женщин всех возрастных категорий. Ожирение увеличивает риск и общую смертность от рака. *Metabesity* отрицательно влияет на гормональный гомеостаз в женском организме и повышает риск дегенеративных состояний, в том числе деменции. С учетом генетической составляющей стратегии борьбы с *metabesity*, включая нивелирование влияния малоподвижного образа жизни и нерационального питания, следует реализовать начиная с раннего детства. Модификация образа жизни – единственный доказанный способ лечить/профилактировать *metabesity* и связанные/обусловленные им болезни.

**Ключевые слова:** metabesity, ожирение, метаболический синдром, женское здоровье, рак, диабет, резистентность к инсулину.

Для цитирования: Оразов М.Р., Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Муллина И.А., Артеменко Ю.С., Рябова В.А. *Metabesity* у женщин: долгосрочные последствия для здоровья. Доктор.Ру. 2023; 22(1):11–15. DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15

### Metabesity in women: long-term health effects

M.R. Orazov, V.E. Radzinsky, M.B. Khamoshina, I.A. Mullina, Yu.S. Artemenko, V.A. Ryabova  
Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklouho-Maclay Str., Moscow, Russian Federation 117198

Objective of the Review: To present the available data on the impact of obesity on woman's health and quality of life.

**Key Points.** The term "metabesity" includes a range of conditions associated with obesity and its sequelae. From pathogenic point of view, it is an obesity-associated metabolic aberration: subacute inflammation, mitochondrial dysfunction, and changed gut microbiome. Together with a genetic component, the phenotypes of metabesity are mostly a result of sedentary lifestyle and unhealthy eating. Metabesity is associated with a number of both health- and life-threatening comorbidities, including arterial hypertension, cardiac failure, myocardial infraction, and stroke. Insulin resistance, hypertensive disease, advanced arteriosclerosis, dyslipidemia and fatty hepatosis are more frequent in obese people than in the general population. This literature overview presents a modern idea of the metabesity impact on the long-term health of a woman. **Conclusion.** Recently, forecasting and prevention of diseases affecting the quality and duration of life have been attracting more and more interest. Taking into account the regular changes in the gender component of the population with age, obesity and its impact on the health of women from various age categories are of special interest. Obesity increases the risk and overall cancer mortality. Metabesity affects hormonal homeostasis in the female body and increases the risk of degenerative conditions, including dementia. Taking into account the genetic component, the strategies to tackle metabesity, including a campaign against sedentary lifestyle and unhealthy eating, should be initiated since early childhood. Lifestyle modification is the only proven way to manage/prevent metabesity and associated diseases.

**Keywords:** metabesity, obesity, metabolic syndrome, female health, cancer, diabetes, insulin resistance.

For citation: Orazov M.R., Radzinsky V.E., Khamoshina M.B., Mullina I.A., Artemenko Yu.S., Ryabova V.A. *Metabesity* in women: long-term health effects. Doctor.Ru. 2023;22(1):11–15. (in Russian). DOI: 10.31550/1727-2378-2023-22-1-11-15

В настоящее время ожирение прочно вошло в перечень основных глобальных проблем общественного здравоохранения. Согласно современной парадигме, ожирение патогенетически связано с рядом хронических заболеваний, таких как АГ, СД, болезни сердца, атеросклероз, метаболически ассоциированная жировая болезнь печени (МАЗБП), рак и другие, которые принято считать его последствиями или осложнениями. Самостоятельно и при сопутствующих заболеваниях ожирение служит частой причиной смерти, нездорового старения и неблагоприятных исходов во взрослой жизни. Этот спектр состояний, который включает реализацию механизмов нарушений, варьирующихся от митохондриальной дисфункции, воспаления и изменения микробиома до негативного влияния лекарств и факторов окружающей среды, получил название *metabesity* [1].

Нужно отметить, что ожирение и резистентность к инсулину представляют собой особую группу метаболических нарушений, в нее входят непереносимость глюкозы, гиперинсулинизм, дислипидемия и повышение уровня СРБ в плазме, но на фоне снижения массы тела они могут быть обратимыми [2]. Ожирение и резистентность к инсулину являются ключевыми элементами, описываемыми метаболический синдром (МС), который увеличивает риск диабета и сердечно-сосудистых событий. Критерии диагностики МС также включают дислипидемию, в том числе высокие уровни триглицеридов и ЛПНП, низкое содержание ЛПВП и гипертензию [3].

### Генетические аспекты *metabesity*

По существующим представлениям, ожирение имеет специфические маркеры, которые обнаруживаются при увеличении ИМТ и зависят от характера распределения жировой ткани и наличия критериев МС. Генетические детерминанты ожирения включают мутации или полиморфизмы гена, связанного с массой жира и ожирением (FTO), гена

рецептора меланокортина 4 (MC4R) и гена рецептора гастроингибиторного полипептида (GIPR) [4]. Генетические детерминанты распределения жира имеют локусы рядом с TFAP2B, MSRA и LYPLAL1, которые связаны с окружностью талии и соотношением окружностей талии и бедер. Кроме того, гены FTO и нейрексина 3 (NRXN3) также связаны с окружностью талии и ИМТ [5].

Последние полногеномные ассоциативные исследования доказали, что ожирение родителей является важным фактором риска развития ожирения у детей, и описали более сотни генетических вариантов, которые предшествуют манифестации ожирения [6].

Однако стоит подчеркнуть, что на развитие ожирения, помимо сложных взаимодействий генов, влияют поведенческие и экологические условия [7]. Сидячий образ жизни наряду с чрезмерным потреблением калорий становится распространенной причиной увеличения массы тела и риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

Для более точной диагностики ожирения определяют ИМТ и окружность талии [8]. По классификации ВОЗ, ИМТ 15,5–24,9 кг/м<sup>2</sup> соответствует норме, тогда как ИМТ 25,0–29,9 кг/м<sup>2</sup> и ≥30 кг/м<sup>2</sup> – избыточной массе тела и ожирению. Крайнюю степень ожирения диагностируют при ИМТ ≥ 40 кг/м<sup>2</sup>. Выделяют еще морбидное ожирение (ИМТ ≥35 кг/м<sup>2</sup>).

Данная классификация оптимальна для европеоидной расы. С учетом генетической предрасположенности стоит признать, что этническая принадлежность является важным фактором, определяющим характер распределения в теле жировой ткани [9, 10].

### Сердечно-сосудистые последствия *metabesity*

Ожирение – значительный и независимый фактор риска ССЗ, таких как АГ, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда, инсульт, и внезапной сердечной смерти. Основные механизмы сердечно-сосудистого

риска включают быстрое прогрессирование атеросклероза, увеличение выбросов медиаторов воспаления, изменения в сосудистом гомеостазе и ремоделирование желудочков [11].

Ожирение служит триггером метаболических нарушений, в частности дислипидемии, гипергликемии и системного воспаления, которые значительно ускоряют развитие и прогрессирование ССЗ. Во Фрэммингемском исследовании у 15 % женщин ИБС была связана с ожирением, а увеличение смертности зависело от продолжительности существования метаболических нарушений [12, 13].

По данным статистики, смертность от ССЗ на фоне ожирения каждые 2 года подряд возрастала на 7 % [14].

Принято считать, что физическая активность, соблюдение диеты и кардиологическая реабилитация могут улучшить исходы ССЗ. Так, физические упражнения, способствуя уменьшению жировой ткани в организме, могут разорвать порочный круг и улучшить метаболические параметры, в частности чувствительность к инсулину и липидный спектр [15]. По последним данным, для поддержания здоровья и профилактики избыточной массы рекомендуемая физическая активность при ее умеренной интенсивности составляет не менее 30 минут в течение дня [16].

Потеря массы у людей с ожирением ассоциирована с улучшением метаболических показателей и уменьшением риска ССЗ, поскольку она снижает вероятность прогрессирования сопутствующих заболеваний, таких как гипертензия, гипергликемия и дислипидемия [17].

С. Ма и соавт. (2017), проанализировав результаты 54 рандомизированных контролируемых исследований, выявили, что снижение массы тела у женщин с ожирением уменьшает риск смертности от всех причин [18].

### Ожирение и сахарный диабет

СД 2 типа является частым сопутствующим заболеванием при ожирении. Метаболические рас-

<sup>1</sup>Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults – the evidence report. National Institutes of Health. *Obes. Res.* 1998;6 (suppl.2):51S–209S.

стройства и низкая физическая активность или ее отсутствие predisполагают людей с ожирением к формированию стойкой резистентности к инсулину и стабильно высоким уровням глюкозы. Кроме того, лечение статинами (при дислипидемии, атеросклерозе) может послужить фактором ятрогенного риска развития СД [19].

Известно, что такая терапия отрицательно влияет на метаболизм глюкозы и усугубляет риск СД [20].

Гинекологические заболевания, например, синдром поликистозных яичников, могут также потенцировать вероятность развития ожирения и увеличивают скорость формирования клинически манифестных форм СД, МС и ССЗ [21, 22].

#### Метаболические последствия ожирения

МАЗБП связана с висцеральным ожирением, прогрессирующим атеросклерозом, резистентностью к инсулину, высоким уровнем глюкозы в крови, гипертензией и дислипидемией. Это состояние, характеризующееся жировыми изменениями, некрозом гепатоцитов, лобулярным воспалением и перисинусоидальным фиброзом, по существу, является печеночным проявлением МС [23].

МАЗБП представляет собой хроническое системное воспаление, повышающее риск ряда обменно-метаболических кардиальных изменений и болезней почек. МАЗБП связана с хронической болезнью почек (ХБП) и альбуминурией. Сообщается, что распространенность ХБП при МАЗБП у женщин колеблется от 20 до 55 %. Это примерно вдвое выше, чем у пациенток без МАЗБП. Риск и тяжесть ХБП увеличиваются с утяжелением проявлений МАЗБП [24].

Микробиом кишечника также может играть важную роль в развитии МАЗБП за счет усиления печеночного липогенеза и продукции активных форм кислорода и создания провоспалительной среды, ведущей к повреждению печени, некрозу и фиброзу. В свою очередь, нарушения печеночного гомеостаза

замыкают порочный круг дисбиоза кишечника.

Дисбиоз и недостаточность инфламмосомы являются типичными составляющими патофизиологии МАЗБП [25].

#### Metabesity и онкологические риски

Ожирение и МС связаны с более высоким риском возникновения и прогрессирования рака. Основные его факторы включают висцеральное ожирение, повышение уровня инсулина и влияние инсулиноподобного фактора роста 1, изменения уровней липидов, синтеза факторов роста, колебания уровней половых гормонов и медиаторов воспаления.

Увеличение резистентности к инсулину, содержания холестерина в сыворотке и экспрессии циклооксигеназы усиливает внутриклеточную и межклеточную передачу сигналов, стимулируя внутриопухольный стероидогенез и ангиогенез. Хроническое слабовыраженное воспаление при ожирении является важным механизмом, связывающим его с повышенным риском и прогрессированием рака [26].

Имеются убедительные доказательства того, что избыточная масса тела ассоциируется с риском рака как минимум 13 анатомических локализаций: аденокарциномы эндометрия, пищевода, почек и поджелудочной железы; гепатоцеллюлярной карциномы; рака кардиального отдела желудка; менингиомы; множественной миеломы; колоректального рака, рака молочной железы (РМЖ) в постменопаузе, рака яичников, желчного пузыря и щитовидной железы [27].

Ограничение потребления калорий и потеря массы противодействуют онкогенным свойствам ожирения. Кроме этого, лечение сопутствующих заболеваний при ожирении снижает риск возникновения и смертности от рака [26].

Выделяют связь между ожирением и раком, которая обусловлена несколькими небиологическими механизмами. У лиц, страдающих ожирением, высока вероятность поздней диагностики и стертой

клинической картины, что влечет за собой возможность неадекватного лечения и влияет на дальнейший прогноз заболевания [2]. Общеизвестно, что ожирение, будучи модифицируемым фактором, представляет собой важное звено профилактики и лечения рака в масштабах популяции [28].

Вместе с тем висцеральная жировая ткань играет важную роль в патогенезе некоторых видов рака, возможно, за счет синтеза в ней цитокинов, таких как ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6, которые оказывают провоспалительное влияние и связаны с онкогенными путями. Так, в метаанализе 12 проспективных когортных исследований доказана линейная связь между ожирением и РМЖ [29]. При увеличении ИМТ на каждые 5 кг/м<sup>2</sup> риск развития РМЖ возрастал на 2 %. Особенно сильно он увеличивался у женщин в постменопаузе, так как жировая ткань становится преобладающим местом продукции эстрогенов. Следовательно, женщины с ожирением имеют более высокие постменопаузальные уровни эстрогена и больше подвержены эстроген-зависимым пролиферативным эффектам. По данным литературы, при всех подтипах РМЖ ожирение снижает безрецидивную выживаемость и повышает общую смертность [30].

Рак почки, который по своей сути является метаболическим заболеванием, ассоциируется с МС. Некоторые гены, связанные с раком почки, например, MET, FLCN, фумаратгидратаза, VHL, сукцинатдегидрогеназа В и сукцинатдегидрогеназа D, также участвуют в клеточных механизмах, ассоциированных с окислением, обработкой питательных веществ и образованием энергии. Эта метаболическая основа рака почки – потенциальная мишень для новых методов лечения [31].

#### Другие последствия ожирения

Воспалительные механизмы, лежащие в основе metabesity, повышают риск сосудистых и дегенеративных состояний. МС увеличивает скорость старения и ускоряет

дегенерацию тканей, повышая риск опосредованной возрастом гибели клеток. Доказана связь ожирения с такими дегенеративными болезнями, как остеоартрит, деменция и ССЗ. В многоцентровом тайваньском исследовании выявлена взаимосвязь между МС и риском развития деменции: риск дегенеративных заболеваний на фоне ухудшения течения МС усиливается. Авторы предполагают, что ранняя диагностика и лечение МС позволят профилировать дегенеративные заболевания [32].

Metabesity связано с эндокринной адаптацией, включая изменения метаболизма витамина D. Дефицит и субоптимальные уровни витамина D, определяемые сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) <20 нг/мл/л и <20–30 нг/мл соответственно, ассоциируются с неблагоприятными метаболическими фенотипами, в т.ч. резистентностью к инсулину, диабетом и ССЗ.

Недостаточность витамина D как самостоятельное патологическое состояние тесно связана с ожирением. Изменения статуса витамина D и его метаболизма в почках и печени при ожирении можно объяснить повышенной секвестрацией жирорастворимого витамина в жировых тканях и механизмами отрицательной обратной связи из-за повышения уровня, циркулирующего 1,25-дигидроксивитамина D<sub>3</sub>. Кроме того, малоподвижный образ жизни людей с ожирением может уменьшить воздействие солнца на них, а в таких случаях нарушается адекватный синтез холекальциферола [33].

Metabesity отрицательно влияет на общее состояние здоровья и снижает качество жизни. Поэтому возникает потребность в воздействии на хроническое воспаление при ожирении. Препараты, уменьшающие массу тела, будут потенциально полезными, поскольку они могут помочь снизить уровни макрофагов жировой ткани, которые играют ключевую роль в воспалении, связанном с ожирением [34–36].

### Заключение

Metabesity – клиническая проблема современной медицины, далекая от окончательного решения. Проанализировав данные литературы, можно выделить нижеследующие основные моменты.

- Ожирение увеличивает риск и общую смертность от рака многих локализаций, а возможно, и от всех причин.
- Metabesity отрицательно влияет на гормональный гомеостаз и системное воспаление в организме и тем самым увеличивает риск манифестации метаболического синдрома и дегенеративных заболеваний и состояний, включая деменцию.
- Metabesity – это сформировавшаяся пандемия с серьезными последствиями для общественного здравоохранения, с огромным клиническим, социально-экономическим и гуманистическим бременем.
- Чтобы предотвратить возникновение и прогрессирование metabesity, борьбу с малоподвижным образом жизни и нерациональным питанием следует начинать уже в раннем возрасте.

В заключение хотелось бы добавить, что один из принципов современной медицины – прогнозирование. Технологии прогноза направлены на своевременное выявление и облегчение осложнений, обусловленных пандемией metabesity, влекущих за собой долгосрочные последствия для здоровья женщин, включая снижение продолжительности и качества жизни.

Нобелевский лауреат по физике Нильс Бор однажды сказал, что «решение проблемы – это не вопрос, а ответ». Сказанное в полной мере относится к проблеме metabesity. Мир в целом не готов модифицировать образ жизни – снизить энергоизбыточное потребление и повысить физическую нагрузку на организм. Но медицина не стоит на месте. Интеграция научных достижений и многогранного клинического опы-

та позволяет врачам разных специальностей выбрать максимально верную тактику ведения пациенток с ожирением, направленную на снижение метаболических и онкологических рисков.

Для гинекологов самой значимой проблемой стал рак эндометрия, обогнавший по частоте и темпам распространения рак шейки матки. Более того, в отличие от рака шейки матки и молочной железы, нет скрининговых программ раннего обнаружения рака эндометрия. Только гинеколог может выявить на приеме женщину перименопаузального возраста с ожирением, гипертонической болезнью, зачастую – с диабетом, и направить ее на сонографическое определение толщины эндометрия.

Утолщенный эндометрий у таких женщин – основание для непрямой гистероскопии и вакуум-аспирации с последующей морфологической верификацией диагноза. Другой перспективы снижения частоты рака эндометрия в мире пока не существует.

### Вклад авторов

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией. Вклад каждого из авторов: Оразов М.Р. – обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Радзинский В.Е., Хамошина М.Б. – обзор публикаций по теме статьи, обработка текста рукописи, аналитическая работа над текстом, утверждение рукописи для публикации; Муллина И.А., Артеменко Ю.С. – поиск публикаций по теме статьи, обработка, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом; Рябова В.А. – поиск публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, аналитическая работа над текстом.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

## Список литературы:

- Mendrick D.L., Diehl A.M., Topor L.S., Dietert R.R. et al. Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicol. Sci.* 2018;162(1):36–42. DOI: 10.1093/toxsci/kfx233
- Raza S.A., Sabir S.S., Ali K.B., Ali C.A. et al. Metabesity: expert panel recommendation for taking up the challenge by a multidisciplinary approach. *J. Pak. Med. Assoc.* 2020;70(8):1418–24. DOI: 10.5455/JPMA.56654
- Gauthier B.R., Bermúdez-Silva F.J. Advances in genetics of regeneration in metabesity. *Genes (Basel)*. 2019;10(5):383. DOI: 10.3390/genes10050383
- Fall T., Ingelsson E. Genome-wide association studies of obesity and metabolic syndrome. *Mol. Cell Endocrinol.* 2014;382(1):740–57. DOI: 10.1016/j.mce.2012.08.018
- Heard-Costa N., Zillikens M.C., Monda K.L., Johansson A. et al. NRXN3 is a novel locus for waist circumference: a genomewide association study from the CHARGE Consortium. *PLoS Genet.* 2009;5(6):e1000539. DOI: 10.1371/journal.pgen.1000539
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015;518(7538):197–206. DOI: 10.1038/nature14177
- Albuquerque D., Nóbrega C., Manco L., Padez C. The contribution of genetics and environment to obesity. *Br. Med. Bull.* 2017;123(1):159–73. DOI: 10.1093/bmb/ldx022
- Janssen I., Katzmarzyk P.T., Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of current National Institutes of Health guidelines. *Arch. Intern. Med.* 2002;162(18):2074–9. DOI: 10.1001/archinte.162.18.2074
- Staiano A.E., Broyles S.T., Gupta A.K., Katzmarzyk P.T. Ethnic and sex differences in visceral, subcutaneous, and total body fat in children and adolescents. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(6):1251–5. DOI: 10.1002/oby.20210
- Owens S., Gutin B., Ferguson M., Allison J. et al. Visceral adipose tissue and cardiovascular risk factors in obese children. *J. Pediatr.* 1998;133(1):41–5. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70175-1
- Koliaki C., Liatis S., Kokkinos A. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. *Metabolism*. 2019;92:98–107. DOI: 10.1016/j.metabol.2018.10.011
- Wilson P.W.F., D'Agostino R.B., Sullivan L., Parise H. et al. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch. Intern. Med.* 2002;162(16):1867–72. DOI: 10.1001/archinte.162.16.1867
- Ortega F.B., Lavie C.J., Blair S.N. Obesity and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 2016;118(11):1752–70. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306883
- Abdullah A., Wolfe R., Stoelwinder J.U., de Courten M. et al. The number of years lived with obesity and the risk of all-cause and cause-specific mortality. *Int. J. Epidemiol.* 2011;40(4):985–96. DOI: 10.1093/ije/dyr018
- Wedell-Neergaard A.S., Krogh-Madsen R., Petersen G.L., Hansen Å.M. et al. Cardiorespiratory fitness and the metabolic syndrome: roles of inflammation and abdominal obesity. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194991. DOI: 10.1371/journal.pone.0194991
- Hainer V., Toplak H., Stich V. Fat or fit: what is more important? *Diabetes Care*. 2009;32(suppl.2):S392–7. DOI: 10.2337/dc09-S346
- Rueda-Clausen C.F., Ogunleye A.A., Sharma A.M. Health benefits of long-term weight-loss maintenance. *Annu. Rev. Nutr.* 2015;35:475–516. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034434
- Ma C., Avenell A., Bolland M., Hudson J. et al. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4849. DOI: 10.1136/bmj.j4849
- US Preventive Services Task Force; Bibbins-Domingo K., Grossman D.C., Curry S.J. et al. Statin use for the primary prevention of cardiovascular disease in adults: US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2016;316(19):1997–2007. DOI: 10.1001/jama.2016.15450
- Wang S., Cai R., Yuan Y., Varghese Z. et al. Association between reductions in low-density lipoprotein cholesterol with statin therapy and the risk of new-onset diabetes: a meta-analysis. *Sci. Rep.* 2017;7:39982. DOI: 10.1038/srep39982
- Orio F., Muscogiuri G., Nese C., Palomba S. et al. Obesity, type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease risk: an update in the management of polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2016;207:214–19. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2016.08.026
- Colberg S.R., Sigal R.J., Yardley J.E., Riddell M.C. et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2065–79. DOI: 10.2337/dc16-1728
- Kanwar P., Nelson J.E., Yates K., Kleiner D.E. et al. Association between metabolic syndrome and liver histology among NAFLD patients without diabetes. *BMJ Open Gastroenterol.* 2016;3(1):e000114. DOI: 10.1136/bmjgast-2016-000114

Полный список литературы находится в редакции

Об авторах

Оразов Мекан Рахимбердыевич/Orazov, M.R. — д.м.н., профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 1006-8202. <https://orcid.org/0000-0002-5342-8129>. E-mail: omekan@mail.ru

Радзинский Виктор Евсеевич/Radzinsky, V.E. — член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 4507-7510. <https://orcid.org/0000-0003-1101-4419>. E-mail: radzinsky@mail.ru

Хамошина Марина Борисовна/Khamoshina, M.B. — профессор кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, д.м.н., профессор, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 6790-4499. <https://orcid.org/0000-0003-1940-4534>. E-mail: khamoshina@mail.ru

Муллина Ирина Александровна/Mullina, I.A. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 9914-6514. <https://orcid.org/0000-0002-5773-6399>. E-mail: 211irina2111@rambler.ru

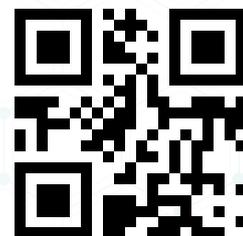
Артеменко Юлия Сергеевна/Artemenko, Yu.S. — аспирант кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. eLIBRARY.RU SPIN: 7954-6537. <https://orcid.org/0000-0003-2116-1420>. E-mail: iu.pavlova@yandex.ru

Рябова Валентина Андреевна/Ryabova, V.A. — ассистент кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивной медицины Медицинского института ФГАОУ ВО РУДН, 117198, Россия, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6. <https://orcid.org/0000-0003-4292-6728>. E-mail: mikhe-valentina@yandex.ru

Впервые опубликовано в журнале «Доктор.Ру», 2023; 22(1):11–15

# Человек и Лекарство – Казахстан

Научно-практический  
специализированный  
тематический журнал для врачей



ТЕМАТИЧЕСКИЕ ИЗДАНИЯ  
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ В МЕДИЦИНЕ



- КАРДИОЛОГИЯ. РЕВМАТОЛОГИЯ
- ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ. ГЕПАТОЛОГИЯ
- НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ
- ЭНДОКРИНОЛОГИЯ. ТИРЕОДОЛОГИЯ
- ПУЛЬМОНОЛОГИЯ. АЛЛЕРГОЛОГИЯ
- УРОЛОГИЯ
- ПЕДИАТРИЯ
- ГИНЕКОЛОГИЯ

Журнал зарегистрирован  
в Министерстве связи и информации РК.  
Свидетельство № 14418-Ж от 24.06.2014 г.  
Зарегистрированный тираж: 4000 экз.  
Территория распространения: Республика Казахстан

Тел: +7 727 327 72 45 Моб: +7 701 724 08 18  
E-mail: [masters.trade@mail.ru](mailto:masters.trade@mail.ru)

Подписка бесплатно на сайте:  
[www.chil.kz](http://www.chil.kz)

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ФИЗИОТЕНЗ®

### УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского и  
фармацевтического контроля МЗ РК»  
от 26 августа 2022 г.  
№N055662, №N055663

### 1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА.

Физиотенз, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0.2 мг и 0.4 мг

### 2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ.

#### 2.1 Общее описание.

Моксонидин.

#### 2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит активное вещество - моксонидин 0.2 мг, или 0.4 мг. Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат 95,8 мг и 95,6 мг

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

#### 3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Таблетки круглой формы, с выпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой светлого цвета, с гравировкой «0.2» на одной стороне (для дозировки 0.2 мг).

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

#### 4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ.

##### 4.1 Показания к применению.

Препарат показан к применению у взрослых в возрасте от 18 лет.

- для лечения артериальной гипертензии.

##### 4.2 Режим дозирования и способ применения

###### Режим дозирования.

Таблетки следует принимать с достаточным количеством жидкости, так как прием пищи не влияет на фармакокинетические свойства Физиотенза, таблетки можно принимать до, во время или после еды.

Обычная начальная доза физиотенза составляет 0.2 мг в сутки; максимальная суточная доза, которую следует разделить на 2 приема, составляет 0.6 мг.

Лечение следует начинать с приема дозировки 0.2 мг утром. Дозировка может быть увеличена после трех недель лечения до 0.4 мг, в виде однократного приема или разделенного на несколько приемов (утром и вечером) до получения положительного клинического ответа.

Максимальная однократная доза составляет 0.4 мг. Суточную дозу подбирают индивидуально, в зависимости от клинического ответа.

###### Особые группы пациентов.

###### Дети.

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

###### Пациенты с почечной недостаточностью.

У пациентов с умеренной или тяжелой почечной недостаточностью начальная доза моксонидина составляет 0.2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости у пациентов с умеренной почечной недостаточностью доза моксонидина может быть увеличена до 0.4 мг в сутки, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью – до 0.3 мг в сутки. У пациентов, находящихся на гемодиализе, начальная доза составляет 0.2 мг в сутки. При необходимости и хорошей переносимости доза может быть увеличена до 0.4 мг в сутки.

Способ применения. Для приема внутрь.

#### 4.3 Противопоказания.

Физиотенз противопоказан у пациентов с:

- гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

- синдромом слабости синусового узла

- брадикардией (частота сердечных сокращений в покое менее 50 в минуту)

- атриовентрикулярной блокадой II или III степени

- сердечной недостаточностью

- детский и подростковый возраст до 18 лет

- беременность и период лактации

- тяжелыми нарушениями функции почек (сф < 30 мл / мин, концентрация креатинина в сыворотке крови > 160 мкмоль)

- наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом фермента lapp (lapn)-лактазы, мальабсорбцией глюкозы-галактозы

#### 4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении.

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

Больные с тяжелой ишемической болезнью или нестабильной стенокардией нуждаются в тщательном наблюдении, так как опыт применения физиотенза у данной группы П/пациентов ограничен.

Необходимо соблюдать особую осторожность при применении моксонидина у пациентов с тяжелой ишемической болезнью сердца или нестабильной стенокардией, так как опыт применения препарата у данной категории пациентов ограничен.

Рекомендуется соблюдать меры предосторожности при назначении физиотенза больным с почечной недостаточностью, так как моксонидин выводится почками. Эти пациенты нуждаются в тщательном подборе дозы, особенно в начале терапии: начальная доза моксонидина должна составлять 0.2 мг в сутки и, при условии клинических показаний и хорошей переносимости, может быть увеличена максимум до 0.4 мг в сутки у пациентов с умеренной почечной недостаточностью (сф > 30 мл/мин, но < 60 мл/мин) и максимум до 0.3 мг в сутки у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью (сф < 30 мл/мин). Если Физиотенз принимают в комбинации с препаратом из группы бета-адреноблокаторов, то при необходимости отмены обоих препаратов сначала отменяют бета-адреноблокатор и лишь через несколько дней - физиотенз. Не наблюдается синдрома отмены при прекращении приема физиотенза, однако не следует резко прерывать лечение; рекомендуется постепенно, в течение двух недель, снижать дозу. Пациенты с врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лаппа или нарушением всасывания глюкозы-галактозы не должны принимать физиотенз.

#### 4.5 Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия.

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

Так как трициклические антидепрессанты могут снизить эффективность антигипертензивных средств центрального действия, не рекомендуется одновременный прием физиотенза с препаратами данной группы. Физиотенз может усиливать седативное действие трициклических антидепрессантов (следует избегать их совместного назначения), транквилизаторов, алкоголя, седативных и снотворных средств. Физиотенз умеренно улучшает сниженную

когнитивную способность у пациентов, принимающих лоразепам. Физиотенз усиливает седативный эффект бензодиазепинов при совместном приеме.

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

#### 4.6 фертильность, беременность и лактация.

##### Беременность.

Адекватные данные о применении физиотенза у беременных женщин отсутствуют. Потенциальный риск неизвестен.

##### Кормление грудью.

Моксонидин секретируется в грудное молоко и в связи с этим его не следует применять во время лактации. Если терапия с применением физиотенза считается абсолютно необходимой, лактацию следует прекратить.

#### 4.7 влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными механизмами.

Исследования влияния на способность управлять транспортным средством или механизмами не проводились. Сообщалось о сонливости и головокружении. Это следует учитывать при выполнении таких задач.

#### 4.8 нежелательные реакции.

Определение частоты побочных явлений проводится в соответствии со следующими критериями: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ от 1/100 до < 1/10), нечасто (≥ от 1/1000 до < 1/100), редко (≥ 1/10000 до < 1/1000), очень редко (< 1/10000), неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных). Наиболее частые побочные эффекты, о которых сообщалось при приеме физиотенза, включают сухость во рту, головокружение, астению и сонливость. Эти симптомы часто уменьшаются после первых нескольких недель лечения. Нежелательные эффекты (наблюдаемые во время плацебо-контролируемых клинических исследований с n=886 пациентов, принимавших физиотенз) отражены в частотах ниже:

Системно-органный класс	Частота	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль*, головокружение, вертиго, сонливость
	Нечасто	Обморок*
Нарушения психики	Часто	Бессонница
	Нечасто	Возбуждение
Нарушения со стороны органа слуха и равновесия	Нечасто	Звон в ушах
Нарушения со стороны сердца	Нечасто	Брадикардия
Нарушения со стороны сосудов	Нечасто	Гипотензия* (включая ортостатическую)
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Очень часто	Сухость во рту
	Часто	Диарея, тошнота, рвота, диспепсия
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Часто	Сыпь, зуд
	Нечасто	Ангioneвротический отек
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	Часто	Боль в спине
	Нечасто	Боль в области шеи
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Часто	Астения
	Нечасто	Периферические отеки

\* частота была сопоставима с плацебо  
**Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.**

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан  
<http://www.ndda.kz>

#### 4.9 Передозировка.

Имеются сообщения о нескольких случаях передозировки без летального исхода при применении дозы 19.6 мг.

#### Симптомы:

головная боль, седативный эффект, сонливость, гипотензия, головокружение, астению, брадикардию, сухость во рту, рвота, усталость и боль в желудке. В случаях серьезной передозировки рекомендован тщательный мониторинг при наличии расстройств сознания и угнетения дыхания. Потенциально возможны также кратковременное повышение АД, тахикардия, гипергликемия.

#### Лечение:

Специфических антидотов не существует. При гипотензии могут потребоваться меры по поддержанию циркуляции, включая инфузию растворов и введение допамина. Для устранения брадикардии можно применять атропин. Антагонисты альфа-адренорецепторов могут уменьшать или устранять парадоксальный гипертензивный эффект передозировки Физотенза.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

#### 5.1. Фармакодинамические свойства.

Фармакотерапевтическая группа: Антигипертензивные препараты. Антиадренергические препараты центрального действия. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Моксонидин. Код АТХ C02AC05

#### Механизм действия.

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

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

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

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

#### 5.2 Фармакокинетические свойства.

##### Абсорбция.

При приеме внутрь моксонидин быстро и почти полностью (Т<sub>макс</sub> около 1 часа) всасывается из верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Абсолютная биодоступность – 88%, что указывает на отсутствие первичного печеночного метаболизма. Прием пищи не оказывает влияния на фармакокинетику моксонидина.

##### Распределение.

Связь с белками плазмы крови, как установлено in vitro, составляет около 7,2%.

##### Биотрансформация.

В объединенных образцах плазмы человека выявляется только дегидромоксонидин. Его фармакологическая активность в 10 раз меньше, чем моксонидина.

##### Элиминация.

В течение 24 часов 78 % общей дозы выводится с мочой в виде исходного моксонидина, и 13 % дозы в виде дегидромоксонидина. Другие, менее значимые метаболиты, обнаруживаются в моче в количестве около 8% от введенной дозы. Менее 1% дозы выводится с калом. Период полувыведения моксонидина и его метаболита составляет 2.5 и 5 часов, соответственно.

##### Фармакокинетическая-фармакодинамическая зависимость. Фармакокинетика у пациентов с артериальной гипертензией.

У пациентов с артериальной гипертензией не выявлено изменений фармакокинетики в сравнении со здоровыми добровольцами.

##### Фармакокинетика у пожилых.

Наблюдаются возрастные изменения в фармакокинетике вероятно обусловленные пониженной метаболической активностью и/или слегка повышенной биодоступностью у пожилых. Однако эти различия фармакокинетики не имеют клинической значимости.

##### Фармакокинетика у детей.

Так как моксонидин не рекомендован к применению у детей, исследования фармакокинетики в этой субпопуляции не проводились.

##### Фармакокинетика при почечной недостаточности.

Выведение моксонидина в значительной степени коррелирует с клиренсом креатинина (КК). У больных с почечной недостаточностью средней степени тяжести (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 30-60 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения, соответственно, в 2 и 1.5 раза выше, чем у больных гипертензией с нормальной функцией почек (СКФ >90 мл/мин). У больных с тяжелой почечной недостаточностью (СКФ < 30 мл/мин) равновесные концентрации в плазме крови и конечный период полувыведения приблизительно в 3 раза выше. После приема многократных доз не наблюдалось кумуляции моксонидина у больных данной группы. У больных в терминальной стадии почечной недостаточности (СКФ < 10 мл/мин) на диализе, АUC и терминальный период полувыведения соответственно в 6 и 4 раза выше, чем у больных с гипертензией с нормальной функцией почек. У пациентов с почечной недостаточностью средней степени тяжести максимальные концентрации моксонидина в плазме только в 1,5-2 раза выше. Следовательно, дозу моксонидина у больных с почечной недостаточностью необходимо титровать в соответствии с индивидуальными потребностями. Моксонидин в незначительной степени выводится при проведении гемодиализа.

#### 5.3. Данные доклинической безопасности.

Доклинические данные не показывают особой опасности для человека, основанной на традиционных исследованиях фармакологии безопасности, токсичности повторных доз, генотоксичности, канцерогенного потенциала, токсичности для репродукции.

Исследования на животных показали эффекты эмбриотоксичности с дозами материнской токсичности.

Исследования токсичности репродукции не показали влияния на фертильность и тератогенный потенциал.

Эмбриотоксикологические эффекты наблюдались у крыс с дозами, равными 9 мг/кг/сутки и выше, и у кроликов с дозами свыше 7мг/кг/

сутки. В пери- и постнатальном исследовании влияние крыс на развитие и жизнеспособность было отмечено с дозами в дозе 3 мг/кг/сутки и выше.

#### 6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.

##### 6.1. Перечень вспомогательных веществ.

Лактозы моногидрат, Повидон К-25, Кросповидон, Магния стеарат. Состав оболочки: Гипромеллоза 6 мПа·с Этилцеллюлоза водная дисперсия 30% (твердое вещество), Макрогол 6000, Тальк, Железа оксид красный (E 172), Титана диоксид (E171)

##### 6.2. Несовместимость.

Никаких несовместимостей не известно.

##### 6.3 Срок годности.

2 года (для дозировки 0.2 мг)

3 года (для дозировки 0.4 мг)

Не применять по истечении срока годности.

##### 6.4 Особые меры предосторожности при хранении.

Хранить при температуре не выше 25°C (для 0.2 мг).

Хранить при температуре не выше 30°C (для 0.4 мг).

Хранить в недоступном для детей месте!

##### 6.5 Форма выпуска и упаковка.

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

По 1 контурной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

##### 6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Не применимо.

##### 6.7 Условия отпуска из аптек.

По рецепту.

#### 7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

Абботт Лабораториз ГмБХ, Фройндаallee 9А, 30173 Ганновер, Германия. тел. +49 (0) 511 6750 3366, факс +49 (0) 511 6750 3566 email: [pv.pppv@abbott.com](mailto:pv.pppv@abbott.com).

##### 7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения.

Претензии потребителей направлять по адресу: ТОО «Абботт Казахстан», 050060, Казахстан, г. Алматы, ул. Еділ Ерғожин, дом 1, офис 90.

тел. +7 727 244 75 44

факс +7 727 244 76 44

электронный адрес [pv.kazakhstan@abbott.com](mailto:pv.kazakhstan@abbott.com)

#### 8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

РК-ЛС-5№121824 (0.2 мг)

РК-ЛС-5№121825 (0.4 мг)

#### 9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ

(подтверждения регистрации, перерегистрации)

Дата первой регистрации: 10.12.2015

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

#### 10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ.**

# МАПРОФЕН®

ФЛУРБИПРОФЕН 100мг



**ПРИ  
ОСТРОЙ БОЛИ**



**ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ.** Головная боль, зубная боль, невралгия, симптоматическая терапия при ревматоидном артрите, остеоартрите, анкилозирующем спондилите, остром подагрическом артрите, артралгиях, артрозах, люмбаго, остром радикулите, облегчение симптомов боли и воспаления при состояниях после хирургического вмешательства и травмах мягких тканей (бурситы, тендиниты), в отоларингологии, стоматологии.

**СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ.** Рекомендуемые дозы для взрослых 100 мг 1-3 раза в сутки в зависимости от остроты симптомов. Продолжительность курса терапии определяет лечащий врач. Максимальная разовая доза 100 мг. Максимальная суточная доза 300 мг.

**ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ:** диспепсия, изжога, тошнота, рвота, диарея, запоры, НПВС-гастропатии, абдоминальные боли, изменение массы тела, нарушение функции печени, изъязвление слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта, кровотечения (желудочно-кишечное, геморроидальное, из десен), холестатическая желтуха (при длительном применении в больших дозах), головная боль, головокружение, шум в ушах, сонливость или бессонница, астения, депрессия, амнезия, тремор, возбуждение, гематурия, тубулоинтерстициальный нефрит, отечный синдром, нарушение функции почек, повышение АД, тахикардия, сердечная недостаточность, кожная сыпь, зуд, крапивница, бронхоспазм, фотосенсибилизация, отек Квинке, анафилактический шок, расстройство зрения, ринит, снижение слуха, усиление потоотделения.

**ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** повышенная чувствительность к флурбипрофену, пациенты в анамнезе с реакциями гиперчувствительности (бронхиальная астма, ринит, крапивница) в ответ на прием флурбипрофена, аспирина или других НПВС, эрозивно-язвенные поражения желудочно-кишечного тракта, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, хроническая почечная недостаточность, детский и подростковый возраст до 18 лет, беременность и период лактации.

**ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ.** Возможно снижение диуретического эффекта при использовании Мапрофен® с диуретическими препаратами типа фуросемида. Подобно другим НПВС Мапрофен® с осторожностью назначают пациентам, которые принимают антикоагулянты, в связи с возможным риском развития кровотечения. При совместном применении с кортикостероидами возрастает риск желудочно-кишечных кровотечений. При одновременном приеме Мапрофен® и аспирина отмечалось снижение концентрации флурбипрофена. Следовательно, комбинировать эти два препарата не следует.

**ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ.** Пациенты, длительно принимающие НПВС, должны быть внимательно обследованы, чтобы избежать побочных явлений со стороны пищеварительной системы. Подобно другим НПВС Мапрофен® с осторожностью назначают пациентам с заболеваниями печени, почек и ЖКТ. Из-за риска развития отеков и задержки жидкости Мапрофен® с осторожностью назначают пациентам с сердечной недостаточностью, артериальной гипертензией и другими заболеваниями. Мапрофен® может продлить время кровотечения, поэтому с осторожностью назначают пациентам с риском патологического кровотечения. *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять автотранспортом или потенциально опасными механизмами.* Необходимо соблюдать осторожность при вождении автомобиля и занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенного внимания и быстроты психомоторных реакций.

**УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК:** по рецепту.

PK-ЛС-5№018933 от 18.07.2019 Без ограничения срока действия.



АО "Нобел Алматинская Фармацевтическая Фабрика", Республика Казахстан, 050008, г. Алматы, ул. Шевченко, 162 Е тел.: +7 (727) 399-50-50, факс: +7 (727) 399-60-60. e-mail: nobel@nobel.kz. www.nobel.kz

**ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ И ПРИМЕНЕНИЕМ ВНИМАТЕЛЬНО ПРОЧИТАТЬ ИНСТРУКЦИЮ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ!  
САМОЛЕЧЕНИЕ МОЖЕТ БЫТЬ ВРЕДНЫМ ДЛЯ ВАШЕГО ЗДОРОВЬЯ**