

ADTI  
ОСНОВАН В 1993 ГОДУ  
INV № 14/3

ISSN 2073-4034 (Print)  
ISSN 2414-9128 (Online)

54

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ  
ТРИМЕТАЗИДИНА В ЛЕЧЕНИИ  
ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКОЙ  
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА  
И ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ  
НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Possibilities of using trimetazidine  
in the treatment of patients with  
ischemic heart disease and  
chronic heart

91

О ТЕНДЕНЦИЯХ  
ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ  
ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ  
ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ  
МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ  
В САМАРСКОЙ ОБЛАСТИ

About the trends in the change  
in indicators of occupational  
morbidity of healthcare practi-  
tioners in the Samara region

107

ВЛИЯНИЕ  
ДОФАМИНЕРГИЧЕСКОЙ  
ТЕРАПИИ НА КОГНИТИВНЫЕ  
ФУНКЦИИ ПАЦИЕНТОВ  
С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА

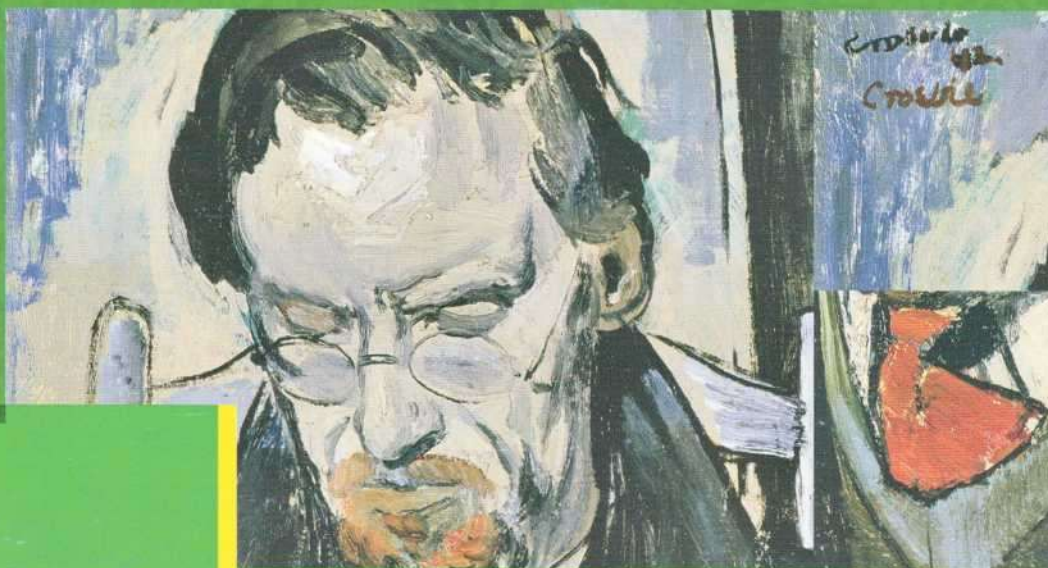
Effect of dopaminergic therapy on  
cognitive function in patients with  
Parkinson's disease



# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

НЕВРОЛОГИЯ/  
РЕВМАТОЛОГИЯ/  
КАРДИОЛОГИЯ



13

2021  
ТОМ 28

# Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ  
ЧМТ  
КОГНИТИВНЫЕ  
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.



- нейротрофическая активность
- нейропротекция
- метаболическая регуляция
- функциональная нейромодуляция

- Содержит низкомолекулярные биологически активные нейропептиды, проникающие через ГЭБ
- Оказывает положительное влияние при нарушениях когнитивных функций
- Предотвращает гибель нейронов в условиях гипоксии и ишемии
- Улучшает внутриклеточный синтез белка в стареющем головном мозге

**Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:** П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл раствора содержит действующее вещество: Церебролизин® концентрат (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи) 215,2 мг; вспомогательные вещества: натрия гидроксид, вода для инъекций. **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; в комплексной терапии – при эндогенной депрессии, резистентной к антидепрессантам. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость препарата. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (интратримускулярно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении; редко – ощущение жара, потливость, головкружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **УСЛОВИЯ ОТПУСКА:** отпускают по рецепту. **НАИМЕНОВАНИЕ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ:** ЭВЕР Нейро Фарма ГмбХ, Обербурггау 3, 4866 Унтеррах ам Аттерсе, Австрия.

Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

За дополнительной информацией, с претензией на качество или сообщением о нежелательной реакции на препарат, пожалуйста, обращайтесь в офис компании ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»: тел.: +7 (495) 933-87-02; e-mail: [drugssafety.ru@everpharma.com](mailto:drugssafety.ru@everpharma.com)

- В 2021 году препарат Церебролизин® признан победителем специальной номинации оргкомитета ХХI Всероссийского конкурса «Платиновые унции» и назван «Препаратом выбора для медикаментозной терапии постинсультного синдрома в качестве решения для метаболической регуляции, функциональной нейромодуляции и нейротрофической активности»
- В 2021 на всероссийской премии «ЗЕЛЕНЫЙ КРЕСТ» препарат Церебролизин® признан победителем категории «бренд года» в номинации «Проверенное временем международно признанное нейропептидное решение с высоким уровнем доказательности и безопасности в качестве решения для улучшения памяти и концентрации внимания»



QUALITY FROM AUSTRIA  
TRUSTED PARTNER FOR OVER  
2 MILLION PATIENTS



ПРЕПАРАТ ВЫБОРА®  
ПРИ ТЕРАПИИ  
ПОСТВИДУСЛТНОГО СИНДРОМА



БРЕНД ГОДА®  
МЕЖДУНАРОДНО ПРИЗНАННОЕ  
НЕЙРОПЕПТИДНОЕ РЕШЕНИЕ



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»  
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8  
Телефон: +7 (495) 933-87-02  
E-mail: [info.ru@everpharma.com](mailto:info.ru@everpharma.com)  
<http://cerebrolysin.ru>

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. СЕРЕ/РУ/2021/08-004  
Реклама.



# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

## СОДЕРЖАНИЕ

ТОМ 28 №13 2021

### НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ОБЗОРЫ

- 9 **Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Сычев Д.А.** Взаимодействие алкоголя и лекарственных средств: фокус на препараты, действующие на центральную нервную систему и анальгетики
- 16 **Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Сычев Д.А.** Взаимодействие алкоголя и лекарственных средств: фокус на препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, противомикробные препараты
- 23 **Бестаев Д.В., Конушкалиев А.А.** К вопросу о системных проявлениях раннего ревматоидного артрита
- 31 **Ткачев А.М., Гордеева И.Е., Елифанов А.В., Акарачкова Е.С., Журбенко В.В., Смирнова А.В.** Фасеточный синдром в клинической картине дорсопатий
- 44 **Трухан Д.И., Давыдов Е.Л.** Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап
- 54 **Полякова О.А., Чочуа А.А., Головина О.В., Миронова Е.В., Остроумова О.Д.** Возможности применения триметазидина в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью
- 63 **Измажорова Н.В., Шамбатов М.А., Бахтин В.М., Попов А.А.** Роль дефицита магния в патогенезе недифференцированной дисплазии соединительной ткани

### КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

- 69 **Тарзиманова А.И., Быкова Е.Е.** Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2: как сделать правильный выбор?



Уильям Кросби.  
Роберт Кромби Саундерс.  
1942. Дерево, масло,  
46,9×36,2. Национальная  
галерея Шотландии,  
Эдинбург

### ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- 74 **Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Нажалкина Н.М.** Сравнение влияния небиволола и соталона на функциональное состояние пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией
- 79 **Искендеров Б.Г., Беренштейн Н.В., Можухина И.Н.** Ремоделирование сердечно-сосудистой системы пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированной с первичным субклиническим гиперпаратиреозом
- 86 **Синицина И.И., Боярко А.В., Темирбулатов И.И., Сычев Д.А.** Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на режим дозирования лозартана у больных артериальной гипертензией I–II степеней
- 91 **Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е.** О тенденциях изменения показателей профессиональной заболеваемости медицинских работников в Самарской области
- 97 **Бектошев О.Р., Бектошев Р., Бабажанов А.С., Ахмедов А.У., Низамова Ю.И., Бектошев Ш.** О механизме развития приобретенного тетеринг-синдрома у пациентов с поясничным остеохондрозом
- 102 **Хужахмедов Ж.Д., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Алимов Т.Р.** Эффективность действия нового кровезаменителя реоамбрасола при экспериментальной токсической гипоксии

### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЛЕКАРСТВ

- 107 **Хабарова Ю.И., Таппахов А.А., Попова Т.Е.** Влияние дофаминергической терапии на когнитивные функции пациентов с болезнью Паркинсона



# FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

## CONTENTS

VOL. 28 №13 2021

### NEWS OF MEDICINE

### REVIEWS

- 9 **Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Sychev D.A.**  
Drug-alcohol interactions: focus on central-acting drugs and analgesics
- 16 **Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Sychev D.A.**  
Interactions between alcohol and drugs: focus on drugs used to treat diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, antimicrobial drugs
- 23 **Bestaev D.V., Konushkaliev A.A.** On the question of systemic manifestations of early-onset rheumatoid arthritis
- 31 **Tkachev A.M., Gordeeva I.E., Epifanov A.V., Akarachkova E.S., Zhurbenko V.V., Smirnova A.V.**  
Facet syndrome in the clinical picture of dorsopathies
- 44 **Trukhan D.I., Davydov E.L.** The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on the rehabilitation stage
- 54 **Polyakova O.A., Chochua A.A., Golovina O.V., Mironova E.V., Ostroumova O.D.** Possibilities of using trimetazidine in the treatment of patients with ischemic heart disease and chronic heart failure
- 63 **Izmozherova N.V., Shambatov M.A., Bakhtin V.M., Popov A.A.** The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia

### CLINICAL EXPERIENCE

- 69 **Tarzimanova A.I., Bykova E.E.** Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation in patients with the novel SARS-CoV-2 coronavirus infection: how to make the right choice?

### ORIGINAL ARTICLES

- 74 **Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Nazhalkina N.M.**  
Comparison of the effect of nebivolol and sotalol on the functional state of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia



William Crosbie,  
Robert Crombie Saunders.  
1942. Oil on wood, 46.9×36.2.  
National Gallery of Scotland,  
Edinburgh

- 79 **Iskenderov B.G., Berenshtein N.V., Mozhzhukhina I.N.**  
Remodeling of the cardiovascular system in patients with essential arterial hypertension associated with primary subclinical hyperparathyroidism
- 86 **Sinitsina I.I., Boyarko A.V., Temirbulatov I.I., Sychev D.A.** Effect of CYP2C9 gene polymorphism on losartan dosage regimen in patients with I-II degree arterial hypertension
- 91 **Babanov S.A., Azovskova T.A., Lavrentieva N.E.**  
About the trends in the change in indicators of occupational morbidity of healthcare practitioners in the Samara region
- 97 **Bektoshev O.R., Bektoshev R., Babazhanov A.S., Akhmedov A.U., Nizamova Yu.I., Bektoshev Sh.** About the mechanism of development of acquired tethered cord syndrome in patients with lumbar osteochondrosis
- 102 **Khuzhakhmedov Zh.D., Shevchenko L.I., Karimov Kh.Ya., Alimov T.R.** The effectiveness of the new blood substitute rheoambrasil in experimental toxic hypoxia

### PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF DRUGS

- 107 **Khabarova Yu.I., Tappakhov A.A., Popova T.E.**  
Effect of dopaminergic therapy on cognitive function in patients with Parkinson's disease

**Главный редактор — Д.А. Сычев**  
 Научные редакторы — В.И. Соколенко,  
 В.М. Полонский, Е.А. Куликова  
 Ответственный секретарь — Е.В. Полякова  
 Выпускающий редактор — Н.С. Зайцева  
 Заведующая редакцией — Л.В. Линник  
 Арт-директор — М.А. Лындина  
 Корректор — Л.Ю. Андреева  
 Художники-дизайнеры —  
 М.И. Полякова, А.И. Смирнов  
 Оператор верстки — Ю.В. Дорошина

**УЧРЕДИТЕЛЬ:**

ООО «Бионика Медиа Инновации»

**ИЗДАТЕЛЬ:** ООО «Бионика Медиа»  
 www.bionika-media.ru



**Председатель Совета директоров —**  
 И.Г. Красивская

**Генеральный директор —** О.О. Горячкова

**Адрес издателя:** 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

**Адрес редакции:** 117485, г. Москва,

ул. Обручева, 30/1, стр. 2

Тел.: +7 (495) 786-25-57,

+7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateca.ru

E-mail: pharmateca@yandex.ru

**Подписка и распространение:**

Тел.: +7 (495) 786-25-57, доб. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

**Размещение рекламы:**

ООО «Бионика Медиа»

Тел.: +7 (495) 786-25-57

E-mail: reklama@bionika-media.ru

**Руководитель Департамента по рекламе**  
**в медицинской прессе —** Н.И. Дьячкова

**Департамент по рекламе в медицинской**  
**прессе —** А.А. Пантелеева, А.Д. Луковкина,  
 Е.С. Фомина

**Руководитель направления**

«Женское здоровье» — О.А. Михо

**Свободная цена**

Издание зарегистрировано 24.03.93;  
 перерегистрировано «Федеральной службой  
 по надзору в сфере связи, информационных  
 технологий и массовых коммуникаций  
 (Роскомнадзор)»

ПИ №ФС77-59679 от 23.10.14

Отпечатано в ООО «Борус-Принт»

115201, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ  
 Москворецкие-Сабурово, 1-й Котляковский переулок,  
 дом 3, этаж 1, помещ./ком. 1/12.

Подписные индексы по каталогу Почта России:

ПР303 – полугодовой.

по Объединенному каталогу «Пресса России»:

40551 – полугодовой.

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2414-9128 (online)

# ФАРМАТЕКА

РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ

**РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**

АКАРАНКОВА Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 АЛЯЕВ Ю.Г., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 АМЕТОВ А.С., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 АНДРЕЕВ Д.Н., к.м.н., МГМСУ им. А.Е. Евдокимова, Москва, Россия  
 АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., проф., Эндокринологический диспансер ДЗ г. Москвы, Москва, Россия  
 БАБАК С.Л., д.м.н., МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия  
 БЕЛОБОРОДОВ В.Б., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 БОРЗОВА Е.Ю., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 ВЕРБОВОЙ А.Ф., д.м.н., проф., Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия  
 ГЕРАСИМЕНКО М.Ю., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ГОРБУНОВА В.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии ИМ. Н.Н. Блохина, Москва, Россия  
 ДИККЕ Г.Б., д.м.н., доцент, Академия медицинского образования им. Ф.И. Иноземцева, Санкт-Петербург, Россия  
 ЕРШОВА О.Б., д.м.н., Ярославский областной центр профилактики остеопороза, Ярославль, Россия  
 ЗАМЕРГРАД М.В., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 ЗАХАРОВА И.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ЗЫРЯНОВ С.К., д.м.н., проф., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 КОСЯКОВ С.Я., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 КРУГЛОВА Л.С., д.м.н., проф., Центральная государственная медицинская академия, Москва, Россия  
 ЛИЛА А.М., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
 ЛОРАНСКАЯ И.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 МАЕВ И.В., д.м.н., проф., академик РАН, МГМСУ им. А.И. Евдокимова, Москва, Россия  
 МАЗАНКОВА Л.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 НЕНАШЕВА Н.М., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 НОСУЯ Е.В., д.м.н., проф., НМИЦ оториноларингологии, Москва, Россия  
 ОВЧИННИКОВ А.Ю., д.м.н., проф., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 ОРЛОВА Е.А., д.м.н., доцент, Пензенский институт усовершенствования врачей, Пенза, Россия  
 ОСТРОУМОВА О.Д., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ПОТЕКАЕВ Н.Н., д.м.н., проф., РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва, Россия  
 ПРИЛЕПСКАЯ В.Н., д.м.н., проф., НМИЦ акушерства, гинекологии и перинатологии им. акад. В.И. Кулакова, Москва, Россия  
 ПРОЦЕНКО С.А., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия  
 РАДЗИНСКИЙ В.Е., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 РАЧИН А.П., д.м.н., проф., Российский научный центр медицинской реабилитации и курортологии, Москва, Россия  
 САВЕЛЬЕВА М.И., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 САМСОНОВА Л.Н., д.м.н., доцент, РМАНПО, Москва, Россия  
 СВЕЧНИКОВА Е.В., д.м.н., академик РАЕН, Поликлиника №1 УД Президента РФ, Москва, Россия  
 СЕМИГЛАЗОВА Т.Ю., д.м.н., проф., НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, Россия  
 СЕРЕБРОВА С.Ю., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 СИНИЦЫНА И.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СИНОПАЛЬНИКОВ А.И., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СИНЯКОВА Л.А., д.м.н., РМАНПО, Москва, Россия  
 СНАРСКАЯ Е.С., д.м.н., Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 СТРЕМОУХОВ А.А., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 СЫЧЕВ Д.А., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, РМАНПО, Москва, Россия  
 ТАТОЧЕНКО В.К., д.м.н., проф., НМИЦ здоровья детей, Москва, Россия  
 ТОРОПЦОВА Н.В., д.м.н., проф., НИИ ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва, Россия  
 УШКАЛОВА Е.А., д.м.н., Российский Университет Дружбы Народов, Москва, Россия  
 ФОМИН В.В., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия  
 ХАРИТ С.М., д.м.н., проф., НИИ детских инфекций, Санкт-Петербург, Россия  
 ХАСАНОВ Р.Ш., д.м.н., проф., чл.-корр. РАН, Казанская государственная медицинская академия, Казань, Россия  
 ЧАЗОВА И.Е., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Кардиологии, Москва, Россия  
 ЧЕРНЯК Б.А., д.м.н., проф., Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск, Россия  
 ШАЛАЕВ С.В., д.м.н., проф., Томский государственный медицинский университет, Томь, Россия  
 ШАТОХИН М.Н., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия  
 ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., проф., академик РАН, НМИЦ Эндокринологии, Москва, Россия  
 ЯРУСТОВСКАЯ О.В., д.м.н., проф., РМАНПО, Москва, Россия

**Журнал входит в перечень изданий, рекомендованных Высшей**  
**аттестационной комиссией (ВАК).**

**Индексируется в EBSCO Information Services (EBSCO).**



Импакт-фактор РИНЦ - 0,418

Совокупный тираж 25 350 экз.

Тираж сертифицирован Национальной тиражной службой

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи.  
 Любая переписка статей, опубликованных в журнале, возможна только  
 с письменного разрешения редакции. За содержание рекламных материалов  
 редакция ответственности не несет.

**Editor in Chief: Dmitry A. Sychev**

Science editors: Valentina I. Sokolenko, Vladimir M. Polonsky, Ekaterina A. Kulikova

Executive secretary: Elena V. Polyakova

Publisher editor: Nadezhda S. Zaitseva

Head editor: Lyudmila V. Linnik

Art Director: Marina A. Lyndina

Page-reader: Lidiya Yu. Andreeva

Design: Marina I. Polyakova, Anton I. Smirnov

Layout: Yuliya V. Doroshina

**THE FOUNDER:**

"Bionika Media Innovation"

**THE PUBLISHER:**

"Bionika Media"

www.bionika-media.ru



**Chairman of Board of Directors:**

Irina G. Krasivskaya

**Director General:** Olga O. Goryainova

**Publisher Office Address:** 30/1, Obruchev Str., Build. 2, Moscow 117485, Russia

**Editorial Office Address:** 30/1, Obruchev Str., Build. 2, Moscow 117485, Russia

Tel.: +7 (495) 786-25-57, +7 (909) 150-02-82

http://www.pharmateka.ru

E-mail: pharmateka@yandex.ru

**Subscription and distribution:**

Tel.: +7 (495) 332-02-63

E-mail: subscription@bionika-media.ru

**Department of Advertising:**

Tel.: +7 (495) 786-25-57, ext. 400

E-mail: podpiska@bionika.ru

**Head of the Department of Advertising in**

**Medical Press:** Nataliya I. Divlekeeva

**Price: free**

The journal is registered on 24.03.93; reregistered by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications (ROSKOMNADZOR) PI №FS 77-59679 on 23.10.14

Printed in LLC «Borus-Print»

Address: room 1/12, floor 1, floor 1, 3, 1st Kotlyakovskiy pereulok, Moscow, 115201, Russia

Subscription index in the catalogue of Post of Russia:

PR303 – 6 months

Subscription index in the United catalogue

"Press of Russia":

40551 – 6 months

ISSN 2414-9128 (online)

ISSN 2073-4034 (print)

ISSN 2073-4034



9 772073 403774 >

# FARMATEKA

REVIEWED JOURNAL FOR CLINICIANS

**EDITORIAL BOARD**

- ELENA S. AKARACHKOVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 YURY G. ALYAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 ALEXANDER S. AMETOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 DMITRY N. ANDREEV, PhD, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
 MIKHAIL B. ANTSIFEROV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Endocrinological Dispensary of the Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia  
 SERGEY L. BABAK, Dr. Sci. (Med.), A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
 VLADIMIR B. BELOBORODOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ELENA Yu. BORZOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ANDREY F. VERBOVOY, Dr. Sci. (Med.), Professor, Samara State Medical University, Samara, Russia  
 MARINA Yu. GERASIMENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 VERA A. GORBUNOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia  
 GALINA B. DIKKE, Dr. Sci. (Med.), F.I. Inozemtsev Academy of Medical Education, St. Petersburg, Russia  
 OLGA B. ERSHOVA, Dr. Sci. (Med.), Yaroslavl Regional Center for Osteoporosis Prevention, Yaroslavl, Russia  
 MAXIM V. ZAMEGRAD, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 IRINA N. ZAKHAROVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 SERGEY K. ZYRYANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia  
 SERGEY Yu. KOSYAKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 LARISA S. KRUGLOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Central State Medical Academy, Moscow, Russia  
 ALEXANDER M. LILA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
 IRINA D. LORANSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 IGOR V. MAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia  
 LYUDMILA N. MAZANKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 NATALIA M. NENASHEVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 EVGENY V. NOSULYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Otorhinolaryngology, Moscow, Russia  
 ANDREY Yu. OVCHINNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 EKATERINA A. ORLOVA, Dr. Sci. (Med.), Penza Institute for Advanced Medical Studies, Penza, Russia  
 OLGA D. OSTROUMOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 NIKOLAY N. POTEKAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia  
 VERA N. PRILEPSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia  
 SVETLANA A. PROTSENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia  
 VIKTOR E. RADZINSKY, Dr. Sci. (Med.), Professor, RUDN University, Moscow, Russia  
 ANDREY P. RACHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia  
 MARINA I. SAVELYEVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 LYUBOV N. SAMSONOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ELENA V. SVECHNIKOVA, Dr. Sci. (Med.), Academician of Russian Academy of Natural Sciences, Polyclinic № 1 of the Presidential Administration of the Russian Federation, Moscow, Russia  
 TATYANA Yu. SEMIGLAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, St. Petersburg, Russia  
 SVETLANA Yu. SEREBROVA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 IRINA I. SINITSYNA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ALEXANDER I. SINOPALNIKOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 LYUBOV A. SINYAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 ELENA S. SHARSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 ANATOLY A. STREMOKHOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 DMITRY A. SYCHEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 VLADIMIR K. TATOCHENKO, Dr. Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Children's Health, Moscow, Russia  
 NATALIA V. TOROPTSOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia  
 ELENA A. USHKALOVA, Dr. Sci. (Med.), RUDN University, Moscow, Russia  
 VICTOR V. FOMIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia  
 SUSANNA M. KHARIT, Dr. Sci. (Med.), Professor, Research Institute of Children's Infections, St. Petersburg, Russia  
 RUSTEM Sh. KHASANOV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corr. Member of RAS, Kazan State Medical Academy, Kazan, Russia  
 IRINA E. CHAZOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia  
 BORIS A. CHERNYAK, Dr. Sci. (Med.), Professor, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia  
 SERGEY V. SHALAEV, Dr. Sci. (Med.), Professor, Tyumen State Medical University, Tyumen, Russia  
 MAXIM N. SHATOKHIN, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia  
 MARINA V. SHESTAKOVA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Member of RAS, National Medical Research Center of Endocrinology, Moscow, Russia  
 OLGA V. YARUSTOVSKAYA, Dr. Sci. (Med.), Professor, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

**The journal included in the List of Peer-reviewed Scientific Journals recommended by the Higher Certification Committee.**

**The journal is indexed in EBSCO Information Services.**

Russian Science Citation Index (RSCI): 0,418

Cumulative print run 25,350 copies

Print run certified by the National Circulation Service

The editors reserve the right to shorten and edit articles. Any reprint of articles published in the journal is possible only with the written permission of the publisher.

For the content of promotional materials edition is not responsible.



**Сычев Дмитрий Алексеевич, д.м.н.,  
профессор, член-корр. РАН, ректор ФГБОУ  
ДПО «Российская медицинская академия  
непрерывного профессионального образования»  
Минздрава России, Москва**

### *Глубокоуважаемые коллеги!*

*Предлагаем вашему вниманию выпуск журнала «Фарматека», посвященный актуальным проблемам кардиологии, неврологии и ревматологии.*

*Поскольку хроническая боль в спине представляет собой актуальную проблему здравоохранения, диагностика и лечение фасеточного синдрома остается серьезным социально-экономическим бременем. Данная патология входит в понятие «неспецифические боли в спине». Дифференциальная диагностика и определение основного источника боли являются принципиальной задачей для выбора последующей тактики лечения данного заболевания.*

*Не менее важным для специалистов остается вопрос своевременной диагностики системных проявлений раннего ревматоидного артрита. Эта непростая задача имеет ряд особенностей и диктует необходимость применения современных и высокоинформативных лабораторных, инструментальных и морфологических методов. Данные литературы свидетельствуют о том, что тщательный анализ характера системных проявлений способствует выявлению пациентов с агрессивным и быстро прогрессирующим вариантами, позволяя обеспечить раннее лечение, снижение инвалидизации, увеличение продолжительности и улучшение качества жизни пациентов. Однако разработка диагностических критериев и выделение на ранних этапах заболевания индикаторов неблагоприятного течения требуют дальнейших клинических исследований.*

*В номере также представлены три работы, посвященные коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 (COVID-19), которая на сегодняшний день является одной из глобальных проблем современного здравоохранения. Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом заболевания, указывает на важную роль коморбидной патологии. Со стороны сердечно-сосудистой системы наиболее частым нарушением сердечного ритма при COVID-19 считается фибрилляция предсердий (ФП). Причем от степени тяжести самой коронавирусной инфекции напрямую зависит степень поражения органов-мишеней, в т.ч и сердца. Поэтому назначение антикоагулянтной терапии является обязательным для всех пациентов с COVID-19. Принципам выбора антиаритмического препарата для купирования и профилактики ФП у больных COVID-19 и рекомендованным к использованию препаратам посвящен один из материалов выпуска.*

*В продолжение темы коронавирусной инфекции вниманию читателей предлагается обзорная статья, уделившая внимание проблеме ведения коморбидных пациентов в условиях пандемии COVID-19. В представленном обзоре авторы приводят данные о возможностях нутрицевтиков (витаминов и микроэлементов) в процессе лечения пациентов с инфекцией COVID-19; обсуждается возможное участие и роль терапевта и врача общей практики на этапе реабилитации пациентов после COVID-19 и при развитии пост-COVID-синдрома.*

*В условиях распространения новой коронавирусной инфекции во всем мире возникает необходимость направить больше усилий на увеличение знаний и исследований COVID-19 с позиции медицины труда с целью сохранения здоровья медработников как социально значимой категории граждан, обеспечивающей поддержание и укрепление здоровья населения. Изучению состояния профессиональной заболеваемости медицинских работников в Самарской области за последние 3 года (2018–2020), определению основных тенденций в ее динамике, анализу структуры с учетом нозологических форм, профессий, их особенностей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 посвящен один из материалов выпуска.*

## ПРОБЛЕМЫ ЗДОРОВЬЯ НАСЕЛЕНИЯ

### Интерфейс «мозг–компьютер» поможет восстановлению пациентов после COVID-19

Российские исследователи из лаборатории нейроробототехники Московского физико-технического института (МФТИ) выяснили, что разработанный ими для постинсультной реабилитации интерфейс «мозг–компьютер» может использоваться и для восстановления после COVID-19. Ученые создали интерфейс на основе электроэнцефалографии (ЭЭГ) и нейросетей. Эта разработка использовала электрическую активность мозга и применялась при восстановлении пациентов после инсульта с помощью специально разработанных аудиовизуальных образов. Впоследствии выяснилось, что интерфейс потенциально способен «записывать» сны. Теперь исследователи предполагают использовать его для реабилитации после болезни, вызванной коронавирусной инфекцией. Интерфейс должен помочь определить наилучшее адаптивное лечение, что позволит нормализовать метаболизм в головном мозге. Как отмечают исследователи, по итогам анализа ЭЭГ участников пилотного испытания разработан специальный комплекс аудиовизуальных упражнений для психоэмоционального восстановления пациентов. Этот комплекс помогает справляться с когнитивными и эмоциональными нарушениями после COVID-19: бессонницей, раздражительностью, плаксивостью, проблемами с памятью, искажением вкусов и запахов. Пилотные испытания комплекса по нейрореабилитации показывают, что 80% переболевших хорошо поддаются реабилитации, а у 20% процесс идет очень медленно. Исследования, направленные на изучение факторов, препятствующих быстрой реабилитации, и на разработку упражнений для этих пациентов, начнутся уже в нынешнем году» ([russian.rt.com](http://russian.rt.com)).

### Восемь часов ежедневного сидения увеличивают риск инсульта

Исследователи из Канады показали, что, в случае если человек в возра-

сте старше 60 лет проводит в сидячем положении 8 и более часов в день, при этом не демонстрируя высокого уровня физической активности, риск инсульта у него возрастает в 7 раз по сравнению с теми, кто меньше сидит и тратит не менее 10 минут в день на физические нагрузки. Исследователи проанализировали информацию о состоянии здоровья 143 тыс. жителей Канады старше 40 лет в течение 10 лет. Сидячий образ жизни, по их мнению, воздействует на показатели глюкозы в крови, метаболизм липидов и кровотоков, а также увеличивает уровень воспаления в организме. Со временем все эти изменения оказывают негативное воздействие на кровеносные сосуды и увеличивают риск инфаркта миокарда или инсульта. Из 2965 жертв инсульта, которые попали в сферу внимания исследователей, 90% перенесли ишемическую форму ([medikforum.ru](http://medikforum.ru)).

### Умственная работа оказалась защитой против деменции

Работа, стимулирующая умственную деятельность, защищает от слабоумия в пожилом возрасте. К такому выводу пришла международная группа ученых из Швеции, Финляндии, Великобритании и США, опубликованных результаты исследования в *British Medical Journal*. Специалисты проанализировали связь между когнитивной стимуляцией и риском деменции у 107 896 участников (42% мужчин, средний возраст – 45 лет) из 7 исследований консорциума IPD-Work, с целью изучить связь ассоциированных с работой психосоциальных факторов с хроническими заболеваниями, инвалидностью и смертностью. Кроме того, была изучена ассоциация между когнитивной стимуляцией и белками, препятствующими формированию связей между клетками мозга, у 2261 случайно выбранного добровольца, а также связь между белками и риском деменции у 13 656 участников. Когнитивная стимуляция оценивалась в начале исследования, а наблюдение за когнитивными функциями проводилось в среднем в течение 17 лет. После учета потенциальных вмешивающихся факторов, включая возраст, пол, уровень образования и образ жизни, обнару-

жено, что риск деменции был ниже у участников с высокой когнитивной стимуляцией на работе по сравнению с участниками с низкой когнитивной стимуляцией (частота заболевания – 4,8 на 10 тыс. стимуляций и 7,3 в группе с низкой стимуляцией). Исследователи не нашли различий между мужчинами и женщинами, лицами моложе и старше 60 лет. Связь оказалась сильнее для болезни Альцгеймера, чем для других видов деменции. Когнитивная стимуляция также была связана с более низкими уровнями трех белков, ассоциированных с болезнью Альцгеймера ([doctor.rambler.ru](http://doctor.rambler.ru)).

### Трансплантация стволовых клеток для восстановления головного мозга после инсульта

Ученые РНИМУ им.Н.И. Пирогова и НИТУ «МИСиС» совместно с канадскими коллегами в эксперименте на грызунах выяснили, что стволовые клетки способствуют восстановлению головного мозга после инсульта. Об этом сообщается в журнале *Frontiers in Neuroscience*. В ходе исследования перепрограммированные нейральные стволовые и мезенхимальные клетки были введены грызунам внутриартериально спустя 24 часа после смоделированного ишемического инсульта. Такой способ трансплантации позволил доставить клетки напрямую в мозг, минуя фильтрующие паренхиматозные органы, такие как легкие, печень и селезенка. Большая часть нейральных и мезенхимальных стволовых клеток накапливалась вокруг зоны инфаркта мозга – «ядра ишемии». Трансплантированные клетки не задерживались в тканях мозга более 3 суток, однако позитивный терапевтический эффект наблюдался в течение двух недель после трансплантации. Авторы сделали вывод: стволовые клетки изменили свою активность и инициировали процесс регенерации. По мнению ученых, такая экспериментальная терапия может использоваться в клинической практике для лечения последствий ишемического инсульта ([russian.rt.com](http://russian.rt.com)).

### Ученым удалось распечатать кровеносный сосуд на 3D-принтере

На сосудистые заболевания, такие как аневризмы, заболевания перифе-



рических артерий и тромбы, приходится 31% смертей в мире. Несмотря на это, последние 20 лет отсутствовали прорывы в сфере сердечно-сосудистых лекарств, что связывают со сложностями тестирования вне организма. Исследователи из Техасского университета A&M для преодоления этого пробела применили 3D-био печать. Команда кафедры биомедицинской инженерии во главе с доцентами Ахилешем Гахарваром и Абхишеком Джайном разработала модель кровеносного сосуда, которая имитирует естественную сосудистую функцию и реакцию на болезни. Ученые также разработали новые биочернила, которые обеспечивают беспрецедентную биосовместимость. Проект опубликован в журнале *Advanced Healthcare Materials* (med-practic.com).

#### **Кардиологи: как избежать развития сердечной недостаточности**

Согласно исследованию, проведенному Кембриджским университетом, «отключение» одного белка в сердечной мышце может предотвратить развитие сердечной недостаточности у людей, перенесших сердечный приступ. В центре внимания оказался белок MARK4, уровни которого оказались повышенными в сердце мышей после сердечного приступа. Сравнив мышей с MARK4 в сердце и без него, ученые обнаружили, что сердца без белка перекачивают кровь на 57% лучше. Данный эффект проявлялся через 24 часа после сердечного приступа и сохранялся в течение всего периода наблюдения в течение 4 недель. Анализ показал, что MARK4 настраивает структурную сеть микротрубочек внутри клетки сердечной мышцы. Эта сеть соединена с сократительным элементом сердечной мышцы. Когда уровни MARK4 были повышены после сердечного приступа, микротрубочки оказывались прочно закреплены на сократительном аппарате, вызывая большее сопротивление и препятствуя нормальному функционированию системы. Когда уровни MARK4 были снижены, микротрубочки оказывались слабо закрепленными, что облегчало сокращение и расслабление сердца. После сердечного приступа в клетках сердечной мышцы мышей без

MARK4 скорость сокращения увеличилась на 42%, а скорость расслабления – на 47% по сравнению с клетками, в которых присутствовал белок MARK4. С точки зрения работы клетки без белка были близки к здоровым клеткам сердечной мышцы (med-practic.com).

### **КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ**

#### **Эффективность и безопасность низких доз колхицина при сердечно-сосудистых заболеваниях**

Результаты мета-анализа 5 рандомизированных контролируемых исследований с участием 11 816 пациентов, длительно принимавших колхицин по поводу атеросклероза, свидетельствуют, что добавление колхицина к традиционным схемам лечения снижает риск тяжелых сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в среднем на 25%; в т.ч. риск инфаркта миокарда на 22%; риск инсульта на 46% и необходимость реваскуляризации коронарных сосудов на 23%. Разницы в смертности от всех причин не наблюдалось, т.к. меньшее количество смертей от ССЗ уравнивалось большим количеством смертей, не связанных с ССЗ (*Eur Heart J* 2021;42(28):2765–2775).

#### **Применение тирофибана в эндоваскулярной терапии острого ишемического инсульта**

Мета-анализ 6 рандомизированных контролируемых исследований показал, что применение тирофибана в эндоваскулярной терапии острого ишемического инсульта может повышать частоту реканализации, улучшать 3-месячные функциональные исходы и снижать 3-месячную смертность. Кроме того, тирофибан, по-видимому, не увеличивает риска внутримозгового кровотечения при инсульте как в передней, так и в задней системе мозгового кровообращения (*Cerebrovasc Dis.* 2021;50:121–131).

#### **Прамипексол в лечении депрессии и болезни Паркинсона**

Согласно заключению мета-анализа 18 рандомизированных контролируемых исследований (1789 участников), прамипексол может облегчать симптомы депрессии и двигательной

дисфункции у пациентов с депрессией и болезнью Паркинсона, не повышая частоту каких-либо побочных эффектов по сравнению с контрольной группой. Однако авторы мета-анализа рекомендуют подтвердить полученные результаты в хорошо спланированных РКИ высокого качества (*Asian J Psychiatr.* 2021;61:102691).

#### **Белимумаб при системной красной волчанке**

Белимумаб, первый биологический препарат, одобренный для лечения системной красной волчанки (СКВ), согласно результатам мета-анализа 6 РКИ (2917 участников), при применении в дозе 10 мг/кг по эффективности превосходил плацебо на 52-й неделе. Для оценки долгосрочной эффективности белимумаба необходимы дополнительные данные (*Cochrane Database Syst Rev.* 2021 Feb 25;2(2).CD010668).

#### **Биологическая терапия при ревматоидном васкулите**

Результаты систематического обзора пяти публикаций, посвященных оценке использования биологических препаратов при ревматоидном васкулите, позволяют предположить, что использование ритуксимаба и ингибиторов фактора некроза опухоли  $\alpha$  может быть полезным в лечении одного из самых тяжелых внесуставных проявлений ревматоидного артрита. Во всем мире в исследованиях биопрепаратов приняли участие 35 пациентов, из которых 21 получал ритуксимаб (курсами по 1000 мг каждые 2 недели); 12 – инфликсимаб, в т.ч. 9 в дозе 5 и 3 в дозе 3 мг/кг; 2 пациента получали этанерцепт (25 мг 2 раза в неделю). К концу лечения было достигнуто улучшение клинической картины, снижение средней суточной дозы кортикостероидов и улучшение Бирмингемского индекса активности васкулита. Полная ремиссия наступила почти в 70% случаев. Частота побочных эффектов (преимущественно инфекции) составила 34%. Двое пациентов умерли: один от сепсиса, другой вследствие неконтролируемого васкулита на фоне отмены биологического препарата после развития сепсиса (*Clin Rheumatol* 2021;40:1717–1724).

## При лечении постинсультной спастичности применение ботулинотерапии в комбинации с реабилитационной терапией может снизить общую смертность на 9%

В октябре 2021 г. завершилось исследование<sup>1</sup> швейцарской консалтинговой компании LatticePoint, направленное на оценку уровня эффективности ботулинотерапии в составе комбинации со стандартной реабилитационной терапией (РТ) пациентов с постинсультной спастичностью. Данная работа проведена при поддержке Международной биофармацевтической компании Ипсен.

Основная цель этой работы заключалась в моделировании клинических и экономических эффектов применения ботулинического токсина типа А (БТА) на долгосрочные исходы лечения при постинсультной спастичности. Влияние БТА на функциональные исходы, такие как оценка по Шкале функциональной независимости (Functional Independence Measure [FIM]), и влияние функциональных исходов на долгосрочные исходы лечения оценивались на основе данных, полученных из литературных источников и мета-анализов. Была разработана аналитическая модель, основанная на использовании ассоциированной связи между применением БТА, функциональными и долгосрочными исходами лечения. Временной период оценки данных параметров составил 10 лет.

С помощью использованной модели на основе оценки по шкале FIM при применении РТ в комбинации с БТА выявлено снижение риска общей смертности на 8,8% по сравнению только с РТ. Таким образом, результат прев-

зошел все ожидания: риск общей смертности может быть снижен почти на 9%. Также при применении РТ+БТА отмечалось увеличение на 13% количества прожитых лет жизни и на 59% количества качественных лет жизни (QALY). Комбинированное применение РТ+БТА расценено как экономически эффективное по сравнению только с РТ.

В глобальном масштабе общее бремя инсульта, выраженное в абсолютном числе людей, пострадавших от него или оставшихся инвалидами, увеличивается во всем мире<sup>2, 3</sup>. В Европе инсульт остается одной из ведущих причин смерти и инвалидности, и прогнозы показывают, что без эффективной стратегии профилактики, включая вторичную, бремя инсульта не уменьшится в ближайшее десятилетие или в последующий период<sup>1, 4</sup>.

Вторичная профилактика необходима, поскольку известно, что выжившие после инсульта подвержены риску повторного инсульта и серьезных сердечно-сосудистых событий (например, острого коронарного синдрома, инфаркта миокарда, сердечной недостаточности или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний). Ежегодная смертность от инсульта в России составляет 175 на 100 тыс. населения (55–56% среди всех причин смертности, в США – 36,3%). В среднем около 60% пациентов, перенесших острые нарушения мозгового кровообращения, остаются инвалидами, более половины среди них моложе 45 лет<sup>4</sup>.

### ЛИТЕРАТУРА

1. ISPOR, *Modelling Long-Term Outcomes and Mortality Risk for Post-Stroke Spasticity Patients on Abobotulinumtoxina Treatment and Rehabilitation Therapy*. URL: <https://www.ispor.org/heor-resources/presentations-database/presentation/euro2021-3407/112552>
2. *Global Burden of Disease 2019*. URL: <https://www.thelancet.com/gbd/about>
3. Feigin V.L., Norrving B., Mensah G.A. *Global Burden of Stroke*. *Circ Res*. 2017;120(3):439–48. Doi 10.1161/CIRCRESAHA.116.308413.
4. Бойко А.Н. и др. *Спастичность: клиника, диагностика и комплексная реабилитация с применением ботулинотерапии*. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с. Doi: 10.33029/9704-5337-7-SPA-2020-1-288.

© А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.9-15>

## Взаимодействие алкоголя и лекарственных средств: фокус на препараты, действующие на центральную нервную систему и анальгетики

А.П. Переверзев<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

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

## Drug-alcohol interactions: focus on central-acting drugs and analgesics

A.P. Pereverzev<sup>1</sup>, O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian

Известно, что прием алкоголя является фактором риска развития многих социально значимых заболеваний: у лиц, регулярно употребляющих алкоголь, отмечается увеличение числа случаев ряда сердечно-сосудистых заболеваний, цирроза печени, острого панкреатита, желудочно-кишечного кровотечения, метаболических осложнений, злокачественных новообразований и психических расстройств. Однако негативный прогноз у лиц, регулярно злоупотребляющих алкоголем, обусловлен не только большим количеством патологических состояний, но и осложнениями фармакотерапии вследствие межлекарственных взаимодействий или недостаточной их эффективности на фоне взаимодействия лекарственных средств с алкоголем. Например, было выявлено усиление фармакодинамических эффектов amitriptyline, trazodone, gabapentin на фоне приема этанола. Также в работе ряда авторов было отмечено повышение на 20% AUC<sub>12</sub> после приема карбамазепина в дозе 400 мг в первый день, чем AUC после приема карбамазепина в течение 9 дней после отмены этанола у 7 хронических потребителей этанола: увеличение C<sub>max</sub> и AUC эсогобина на 23 и 36% соответственно у 17 здоровых мужчин и женщин, употреблявших алкоголь в умеренном количестве; увеличение C<sub>max</sub> и AUC клобазамы в среднем на 59 и 54% соответственно у 8 здоровых субъектов мужского пола, получавших клобазам (20 мг перорально) с этанолом (в виде комбинации пива и бренди). Таким образом, одновременное применение алкоголя и лекарственных средств потенциально может быть ассоциировано с повышенным риском развития нежелательных реакций. При назначении фармакотерапии необходимо обязательно учитывать потенциальные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия алкоголя и лекарственных препаратов.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, лекарственная безопасность, побочные эффекты, лекарственно-индуцированные заболевания, лекарственные взаимодействия, алкоголь, этанол, цитохром P-450

**Для цитирования:** Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Взаимодействие алкоголя и лекарственных средств: фокус на препараты, действующие на центральную нервную систему и анальгетики. Фарматека. 2021;28(13):9–15. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.9-15

It is known that alcohol abuse is a risk factor of many socially significant diseases like cardiovascular diseases, cirrhosis of the liver, acute pancreatitis, gastrointestinal bleeding, metabolic complications, malignant neoplasms and mental disorders. However, a negative prognosis in patients who regularly abuse alcohol is not only because of a large number of pathological conditions, but also due to complications of pharmacotherapy, drug-drug interactions, insufficient effectiveness against the background of drug-alcohol interaction. For example, there are literature evidence of an increase in the pharmacodynamic effect of amitriptyline, trazodone, gabapentin and other central-acting drugs. Also, a number of publications describe 20% increase in AUC<sub>12</sub> after taking a single dose of carbamazepine 400 mg on the first day was noted than AUC after taking carbamazepine for 9 days after ethanol withdrawal in 7 chronic ethanol consumers; an increase in C<sub>max</sub> and AUC of esogabin by 23 and 36%, respectively, in 17 healthy men and women who reported moderate alcohol consumption; an increase in the C<sub>max</sub> and AUC of clobazam by an average of 59 and 54%, respectively, in 8 healthy male subjects who received clobazam (20 mg orally) together with ethanol (as a combination of beer and brandy). Thus, the simultaneous use of alcohol and drugs can potentially be associated with increased risks of ADRs. Healthcare practitioners should take into account the potential pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of alcohol and drugs when prescribing pharmacotherapy, but it is still much better to avoid the simultaneous use of alcohol and drugs.

**Keywords:** drugs, drug safety, drug-induced diseases, adverse drug reactions, drug interactions, alcohol, ethanol, Cytochrome P450 enzymes

**For citations:** Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Sychev D.A. Drug-alcohol interactions: focus on central-acting drugs and analgesics. Farmateka. 2021;28(13):9–15. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.9-15

### Введение

Известно, что прием алкоголя является фактором риска развития многих

социально значимых заболеваний: у лиц, регулярно употребляющих алкоголь, отмечается увеличение числа

случаев ряда сердечно-сосудистых заболеваний, цирроза печени, острого панкреатита, желудочно-кишечного

кровотечений, метаболических осложнений, злокачественных новообразований и психических расстройств [1–3]. Кроме того, злоупотребление алкоголем ассоциировано с увеличением риска госпитализаций (как правило, по причине сердечно-сосудистых осложнений), особенно среди пожилых людей, что сопряжено с высокой заболеваемостью и смертностью, а также со значительными экономическими и социальными издержками [1, 4].

Так, во Франции ежедневно употребляют алкоголь почти 10% взрослого населения, 5% сообщают о запоях не реже одного раза в неделю, а 3,8% (примерно 2 млн человек) сообщают о регулярном пребывании в состоянии алкогольного опьянения; примерно 7% (около 3,5 млн человек) взрослого населения Франции имеют алкоголь-ассоциированные нарушения, которые в 2015 г. стали причиной 41 тыс. летальных исходов [5–7]. В Италии, по данным Aiello et al. и материалам Национального Института статистики (National Institute of Statistics, ISTAT) [8], с 2009 по 2014 г. в общей сложности зафиксированы почти 26,5 млн лиц, которые ежедневно употребляли алкоголь. В Великобритании, по данным Национальной службы здравоохранения (National Health Service, NHS), в 2018/2019 г. зарегистрировано 358 тыс. госпитализаций, ассоциированных с приемом алкоголя, что на 6% больше, чем в 2017/2018 г., и на 19% больше, чем в 2008/2009 г. [9]. Также в Англии в 2018 г. было 5698 смертей, связанных с приемом алкоголя, что на 2% ниже, чем в 2017 г., и на 7% больше, чем в 2008 г. [9].

Столь высокие риски госпитализации и летального исхода на фоне регулярного употребления алкоголя, как мы видим по данным статистики, обусловлены не только развитием большого количества заболеваний и патологических состояний, но и осложнениями фармакотерапии вследствие межлекарственных взаимодействий или недостаточной эффективности лекарственных средств (ЛС) на фоне взаимодействия с алкоголем [10]. Приняв во внимание потенциальные риски и изменения эффективности

лекарственной терапии пациентов, регулярно принимающих алкоголь, специалисты практического здравоохранения могут предотвращать развитие нежелательных реакций и повышать эффективность лечения.

### ЛС, применяемые в лечении заболеваний центральной нервной системы

#### Антидепрессанты

**Амитриптилин** [11]. Литературные данные о наличии фармакокинетического взаимодействия этанола и амитриптилина противоречивы. D.B. Scott et al. [12] изучали потенциальное взаимодействие между амитриптилином (75 мг) и этанолом (50 г) на 6 здоровых мужчинах. Прием амитриптилина не влиял на фармакокинетику этанола, однако усиливал седативный эффект и нарушал моторные навыки (наблюдалось раскачивание тела) [12]. На основании полученных данных авторами был сделан вывод об отсутствии клинически значимого фармакокинетического взаимодействия между амитриптилином и этанолом [12]. S.J. Warrington et al. [13] также не выявили значимых фармакокинетических взаимодействий между амитриптилином и этанолом, однако наблюдали нарушение скоординированной работы рук [13]. Механизм фармакодинамического взаимодействия этанола и амитриптилина, вероятно, опосредован разными путями: амитриптилин вызывает седативный эффект, блокируя гистаминовые H<sub>1</sub>-рецепторы в центральной нервной системе (ЦНС), тогда как этанол, наиболее вероятно, потенцирует действие  $\gamma$ -аминомасляной кислоты [13]. В работе P. Dorian et al. [14] показано, что одновременный прием этанола (нагрузочная доза 0,9 г/кг с последующим введением 0,18 г/кг каждые 30 минут по мере необходимости для поддержания концентрации этанола в крови между 80 и 100 мг/дл (0,08–0,1%)]) значительно увеличивал концентрацию несвязанного амитриптилина в плазме крови [14]. AUC амитриптилина от нуля до 8 часов (AUC<sub>8</sub>) было значительно увеличено при одновременном потреблении этанола. Также было показано 26%-ное

увеличение AUC<sub>8</sub> для нортриптилина (метаболит амитриптилина). Введение этанола в момент достижения пиковой концентрации амитриптилина в плазме крови приводило к развитию нарушений равновесия и снижению оперативной памяти на 34% по сравнению с результатами до приема этанола [14].

**Бупропион.** Бупропион является субстратом изофермента CYP2B6 [15]. Его потенциальное взаимодействие с этанолом было оценено в рандомизированном перекрестном исследовании с участием 8 здоровых мужчин. Пациенты получали 100 мг бупропиона гидрохлорида однократно внутрь, после чего части из них был назначен 16%-ный этанол, разведенный в апельсиновом соке, другой – равный объем апельсинового сока без алкоголя, который они потребляли за 30 минут до, а также через 90 и 210 минут после приема бупропиона. После отмывочного периода субъектам, принимавшим бупропион с алкоголем, назначался бупропион без алкоголя, а лицам, предварительно получавшим бупропион без алкоголя, – бупропион с алкоголем, после чего у них повторно измеряли концентрацию препарата и этанола в сыворотке крови. Изменений фармакокинетики бупропиона на фоне приема этанола выявлено не было.

**Тразодон.** В исследовании S.J. Warrington et al. [13] было установлено увеличение времени достижения C<sub>max</sub> тразодона (разовая доза – 100 мг) на фоне приема этанола (0,5 мл/кг) – с 45 минут до 2 часов. Другие фармакокинетические параметры не изменились. Фармакодинамические эффекты тразодона на фоне приема этанола усиливались незначительно [13].

**Флувоксамин.** Флувоксамин интенсивно метаболизируется CYP1A2 и CYP2D6 и является ингибитором CYP1A2, CYP2C19 и CYP3A4 [15, 16]. Потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия между этанолом и флувоксамином изучались в ряде исследований [17, 18]. Флувоксамин в дозе 50 мг как после однократного, так и после многократного введения значимо не изменял фармакокинетику этанола в дозе 40 г, введенного внутривенно или перорально, хотя при приеме

внутри флувоксамина и этанола было отмечено незначительное увеличение скорости абсорбции флувоксамина, биодоступность которого при этом не менялась [19]. В исследовании, в котором принимали участие 10 здоровых мужчин, не обнаружено значимых фармакодинамических взаимодействий флувоксамина с алкоголем, при этом прием флувоксамина не усиливал алкоголь-опосредованных нарушений когнитивных функций [19, 20].

**Венлафаксин.** В исследовании S.M. Troy et al. [21] изучались потенциальные фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия венлафаксина и этанола на 6 здоровых добровольцах, которые принимали 50 мг венлафаксина или плацебо каждые 8 часов в течение 5 дней перед приемом этанола в дозе 0,5 г/кг. Было показано, что венлафаксин не изменял  $C_{max}$  и AUC этанола, также отсутствовало влияние этанола на фармакокинетику венлафаксина. Результаты психометрических тестов не выявили каких-либо клинически значимых фармакодинамических взаимодействий между венлафаксином и этанолом [21].

#### Противоэпилептические средства

**Габапентин.** Габапентин характеризуется преимущественно почечным путем элиминации и относительно низким потенциалом межлекарственных взаимодействий [15]. В исследовании A. Bisaga и S.M. Evans [22] 17 здоровым добровольцам без алкогольной зависимости назначали габапентин в дозах 1000 или 2000 мг за 4 часа до приема алкоголя (в дозе 0,75 г/кг в 4 приема каждые 20 минут). На фоне совместного применения габапентина и этанола было выявлено нарушение координации и моторных функций, а также дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений [22].

**Фенитоин.** Данные о влиянии этанола на фармакодинамику и фармакокинетику фенитоина противоречивы. P. Sandor et al. [23] изучали фармакокинетику фенитоина на 11 участниках, которые в течение 6 дней принимали 20%-ный алкоголь, разведенный в апельсиновом соке, каждые 2 часа в состоянии бодрствования для поддержания концентрации этанола в крови

50–80 мг/дл, после чего прием алкоголя прекращали. Фенитоин вводили в дозе 300 мг внутривенно плюс 300 мг перорально, а затем по 150 мг 2 раза в день в течение 20 дней. Было выявлено, что хроническое употребление этанола увеличивает клиренс фенитоина, однако у 2 пациентов, наоборот, наблюдалось значительное снижение элиминации фенитоина после отмены этанола, скорее всего обусловленное генетическим полиморфизмом CYP2C9 и/или CYP2C19, поскольку метаболизм фенитоина реализуется преимущественно изоферментом CYP2C9 и в меньшей степени – CYP2C19 [15].

R.M. Kater et al. [24] оценивали период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) фенитоина на фоне хронического потребления этанола. Пациенты получали фенитоин в дозе 100 мг 3 раза в день в течение 3 дней. У этих пациентов через 3 дня приема фенитоина  $T_{1/2}$  составил  $6,3 \pm 6,8$  против  $23,5 \pm 11$  часов у лиц контрольной группы. Поскольку  $T_{1/2}$  зависит от клиренса и Vd, снижение  $T_{1/2}$  может происходить за счет либо увеличения клиренса, либо уменьшения Vd из-за вызванных этанолом изменений в перфузии тканей и связывании ЛС с белками плазмы крови и/или тканями [24]. Для установления точной причины снижения периода полувыведения фенитоина при совместном приеме с этанолом требуется проведение дополнительных исследований.

**Эзогабин.** Влияние этанола в дозе 1 г/кг на фармакокинетику эзогабина в дозе 200 мг однократно изучалось в двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 17 здоровых мужчин и женщин, употреблявших алкоголь в умеренном количестве [25]. Было выявлено увеличение  $C_{max}$  и AUC эзогабина на 23 и 36% соответственно.

**Карбамазепин.** Карбамазепин – противоэпилептический препарат, который является субстратом CYP3A4 (основной путь) и CYP1A2, CYP2C8 (в меньшей степени) [15, 26]. В работе B. Sternebring et al. [27], в которой на 8 здоровых добровольцах изучались потенциальные фармакокинетические взаимодействия этанола (25 г) и карбамазепина (400 мг) однократно, не было выявлено изменений фармакокинети-

ческих параметров изучаемых веществ. У 7 хронических потребителей этанола AUC<sub>12</sub> после приема дозы карбамазепина 400 мг в первый день была значительно выше (на 20%), чем AUC после приема карбамазепина в течение 9 дней после отмены этанола [27].

#### Бензодиазепины

В ряде исследований [28–30] была продемонстрирована связь между приемом бензодиазепинов и повышенным риском дорожно-транспортных происшествий, при этом риск повышался еще в большей степени при одновременном приеме бензодиазепинов и этанола [28–30]. Было проведено множество исследований, демонстрирующих, что комбинация этанола и бензодиазепинов изменяет скорость психомоторных реакций при вождении, в первую очередь за счет аддитивного воздействия на скорость реакции и координацию [31–34]. Бензодиазепины короткого действия без активных метаболитов, по-видимому, вызывают эти нарушения в меньшей степени, чем бензодиазепины длительного действия [35]. Далее будут рассмотрены фармакокинетические взаимодействия бензодиазепинов и этанола при их однократном совместном применении и при хроническом приеме алкоголя на фоне лечения бензодиазепинами.

#### Однократное применение этанола совместно с бензодиазепинами

В целом исследования, в которых испытуемым однократно вводились и этанол, и бензодиазепины, демонстрируют увеличение концентрации в сыворотке крови бензодиазепинов, метаболизируемых изоферментами цитохрома P-450 (клобазам, хлордiazепоксид, десметилдiazепам и diaзепам) [36]. Концентрация бензодиазепинов, метаболизирующихся путем конъюгации с участием уридин-5'-дифосфоглюкуронозилтрансферазы (оксазепам, лоразепам), в меньшей степени подвержены риску увеличения на фоне однократного приема алкоголя [36]. Diazепам метаболизируется до нескольких активных метаболитов, включая десметилдiazепам, темазепам и оксазепам. Десметилдiazепам образуется под действием CYP2C19 (основной путь) и CYP3A4 [37]. В экс-

перименте (6 здоровых добровольцев-мужчин) однократный прием этанола в дозе 0,7 г/кг массы тела и внутривенное введение диазепама в дозе 10 мг сопровождалось 27%-ным увеличением AUC несвязанного диазепама, в то время как AUC его первичного метаболита N-десметилдиазепама снижалась на 50%, по всей видимости, за счет ингибирования этанолом CYP2C19 [38]. В исследовании S.L. Hayes et al. [39] 7 здоровых добровольцев принимали диазепам перорально в дозе 0,07 мг/кг и одновременно воду (плацебо) или 50%-ный этанол: выявлено двукратное повышение биодоступности и увеличение  $C_{max}$  бензодиазепама. Однако в двух других плацебо-контролируемых перекрестных исследованиях [40, 41] не было обнаружено влияния этанола на фармакокинетику диазепама. Так, в работе C.W. Erwin et al. [40], в которой 24 здоровым мужчинам вводили этанол в дозе 0,8 г/кг сразу после перорального приема диазепама в дозе 5 мг, не наблюдалось значительного изменения фармакокинетики бензодиазепама. Тем не менее этанол оказывал аддитивный эффект – усиливал седативный эффект диазепама и угнетал психомоторные реакции [40]. В исследовании A.L. van Steveninck et al. [41], в котором 12 здоровых добровольцев однократно принимали диазепам перорально в дозе 10 мг после внутривенной инфузии этанола до достижения целевой концентрации алкоголя в крови 0,5 г/л, или 0,05%, было выявлено, что прием этанола способствовал значительному снижению психомоторных реакций и усилению седативного эффекта без влияния на фармакокинетику диазепама [41]. Таким образом, в исследованиях с большим числом участников было обнаружено только фармакодинамическое взаимодействие этанола и диазепама, а влияние этанола на фармакокинетику диазепама отсутствовало.

Имеются литературные данные о фармакокинетическом взаимодействии хлордиазепоксида и этанола. Так, наблюдалось снижение клиренса несвязанного с белками сыворотки крови хлордиазепоксида на 37% после однократной дозы этанола, введенной за час до введения хлордиазепоксида

5 здоровым добровольцам-мужчинам. Этанол также снижает связывание хлордиазепоксида с белками плазмы и увеличивает его  $T_{1/2}$  [11].

В работе K. Taeuber et al. [42] 8 здоровых субъектов мужского пола получали клобазам (20 мг перорально) с этанолом (в виде комбинации пива и бренди) до достижения  $C_{max}$  алкоголя 1000 мкг/мл и без этанола [42]. Этанол увеличивал  $C_{max}$  и AUC клобазамы в среднем на 59 и 54% соответственно. Клобазам не влиял на фармакокинетику этанола. Несмотря на увеличение концентраций клобазамы, на фоне введения этанола не было выявлено значимых различий в фармакодинамических эффектах препарата между двумя группами испытуемых.

A.M. Nouytra et al. [43] наблюдали снижение (в среднем на 18%) клиренса лоразепама у 7 здоровых субъектов мужского пола, получавших этанол в дозе 0,8 г/кг, разведенный в апельсиновом соке, за час до введения лоразепама (2 мг внутривенно), затем еще 4 раза каждые 5 часов. Изменений  $T_{1/2}$ ,  $V_d$  или связи с белками плазмы крови не наблюдалось. T. Seppala et al. [34] изучали изменения психомоторных реакций при приеме лоразепама (2,5 мг) и бупирона (10 и 20 мг) с этанолом (1 г/кг) и без него. В группе лоразепама, но не бупирона наблюдалось выраженное снижение психомоторных реакций, которое значительно усиливалось на фоне приема этанола. В другом исследовании у лиц, принимавших этанол в дозе 0,6 г/кг одновременно с лоразепамом, наблюдалось более выраженное снижение памяти по сравнению с испытуемыми, которые принимали только лоразепам (в дозе 2 мг) [44].

#### **Хроническое потребление этанола на фоне приема бензодиазепинов**

Имеются ограниченные и противоречивые данные о влиянии хронического приема этанола на фармакокинетику хлордиазепоксида и диазепама. В. Whiting et al. [45] изучали фармакокинетику хлордиазепоксида в дозе 25 мг у 7 пациентов мужского пола, поступивших с диагнозом острой алкогольной интоксикации, по сравнению с 5 здоровыми субъектами мужского пола. Клиренс хлордиазепоксида был

значительно ниже у пациентов с хронической алкогольной интоксикацией по сравнению с группой контроля (36,4±9,7 против 25,4±15 мл/мин), хотя клиренс не был нормализован по массе тела. Напротив, у пациентов, прекративших прием этанола, наблюдалось снижение AUC хлордиазепоксида (50 мг) с 55,6±5,8 до 21,0±5,1 мкг×ч/мл [46]. E.M. Sellers et al. [47] после отмены этанола лицам, принимавшим его хронически, отметили на 6-й день по сравнению со 2-м днем более низкие концентрации хлордиазепоксида и десметилхлордиазепоксида через 4 часа после приема препарата.

В исследовании R. Sellman et al. [48] у 14 пациентов мужского пола, которые регулярно употребляли этанол, по сравнению с 13 здоровыми добровольцами наблюдались более низкие величины AUC<sub>24</sub> диазепама в плазме крови после его внутривенного введения в дозе 10 мг. В другой работе тех же авторов [49] было показано, что после приема диазепама в дозе 10 мг внутри 12 пациентами (11 мужчин, 1 женщина) – хроническими потребителями этанола, которые в течение 1–7 дней не потребляли алкоголь, наблюдались более низкие  $C_{max}$  и AUC<sub>12</sub>, но не  $T_{1/2}$  бензодиазепама.

#### **Снотворные ЛС: триазолам, зопиклон, золпидем**

В небольшом исследовании с участием 6 здоровых добровольцев (5 мужчин и 1 женщина), которые принимали 0,25 мг триазолама и этанол за час до и через 7,5 часов после приема триазолама до достижения концентрации этанола в выдыхаемом воздухе 800–950 мг/л [50], введение этанола увеличивало AUC триазолама в среднем на 21%, не влияя на  $T_{1/2}$ , с выраженной вариабельностью значений между субъектами. При применении комбинации триазолама и этанола наблюдалось выраженное угнетение психомоторных функций [50]. В другом исследовании с участием 5 здоровых добровольцев, проведенном теми же исследователями [51], однократный прием этанола (60 мл водки с 60 мл воды) и триазолама в более высокой дозе (0,5 мг), принятой внутрь, не сопровождался влиянием на  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$  триазолама. Аналогичные

результаты были получены в исследовании, проведенном на 12 здоровых добровольцах, получавших триазолам (0,25 мг) или зопиклон (7,5 мг) с этанолом (0,8 г/кг) [52]. Авторы наблюдали аддитивное действие этанола на результаты субъективных и объективных функциональных тестов без изменения плазменных концентраций триазолама или зопиклона. В исследовании C.J. Wilkinson [53] 24 добровольца мужского пола получали либо однократную дозу золпидема (10 или 15 мг) перорально либо одновременно с алкогольным напитком до достижения концентрации алкоголя в крови 0,08%, либо только золпидем. При совместном приеме было выявлено выраженное усиление седативного эффекта золпидема. В исследовании, проведенном с участием 18 здоровых мужчин, также наблюдался аддитивный седативный эффект залеплона (10 мг) и этанола (0,75 г/кг) без их фармакокинетического взаимодействия [54]. Следовательно, существуют противоречивые данные о возможном фармакокинетическом взаимодействии перечисленных снотворных ЛС и этанола, однако имеются сведения о наличии их фармакодинамического взаимодействия.

#### Алмотриптан

Алмотриптан – агонист серотониновых 5-HT<sub>1B/1D</sub> рецепторов, применяемый для лечения мигрени. В исследовании X. Sabatocas et al. [55] на 16 здоровых добровольцах-мужчинах было выявлено изменение T<sub>max</sub>, но не C<sub>max</sub> и AUC алмотриптана в дозе 12,5 мг на фоне одновременного приема алкоголя (0,8 г/кг). Таким образом, этанол может изменять скорость, но не степень всасывания алмотриптана при его приеме внутрь.

#### Анальгетики

##### Парацетамол

Парацетамол метаболизируется путем глюкуронизации и сульфирования с незначительным метаболиз-

мом за счет CYP2E1 и CYP3A4 [15]. Хроническое употребление этанола увеличивает риск гепатотоксичности парацетамола. Патофизиологический механизм данной нежелательной реакции в первую очередь включает индукцию этанолом экспрессии CYP2E1, что увеличивает образование токсичного метаболита парацетамола – N-ацетил-p-бензохинонимина [56–57]. По данным K.E. Thummel et al. [58], прием однократной дозы парацетамола 500 мг через 8 часов после достижения концентрации алкоголя в крови 100 мг/дл путем непрерывной инфузии этанола (эквивалентно употреблению одной бутылки вина объемом 750 мл) ассоциировано с увеличением образования N-ацетил-p-бензохинонимина в среднем на 22% [58].

#### Опиоиды

**Морфин.** По данным F. Johnson et al. [59], изучавшим влияние приема 40%-ного раствора этанола на фармакокинетику сульфата морфина с пролонгированным высвобождением (100 мг) и раствора морфина с немедленным высвобождением (20 мг) по сравнению с водой у 32 здоровых мужчин, однократная доза этанола не оказывала влияния на фармакокинетику обеих лекарственных форм морфина. В другой работе [60] также не было выявлено изменений фармакокинетики морфина или его метаболитов на фоне приема 20% этанола в дозе 0,7 г/кг. Серьезных нежелательных реакций, включая клинически значимое снижение показателей жизненно важных функций или насыщения крови кислородом, также не наблюдалось.

**Оксикодон.** Оксикодон метаболизируется главным образом CYP3A4 и в меньшей степени CYP2D6 [61]. В рандомизированном плацебо-контролируемом перекрестном исследовании, разработанном для оценки способности этанола увеличивать эффекты злоупотребления оксикодоном, 14 мужчин и женщин получали плацебо,

оксикодон (10 мг), 2 дозы этанола (0,3 и 0,6 г/кг) или комбинацию [62]. Оксикодон значительно снижал концентрацию алкоголя в выдыхаемом воздухе через 15 и 30 минут после приема более низкой дозы этанола и через 15, 20 и 60 минут после приема его более высокой дозы этанола. В аналогичных исследованиях не было выявлено влияния других опиоидов, пропоксифена, [63], морфина [64] гидроморфона [64] на концентрацию алкоголя в выдыхаемом воздухе.

#### Заключение

Таким образом, одновременное применение алкоголя и ЛС потенциально может быть ассоциировано с повышенными рисками развития нежелательных реакций. При назначении фармакотерапии необходимо обязательно учитывать потенциальные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия алкоголя и ЛС, но все же намного лучше избегать одновременного применения алкоголя и ЛС.

**Вклад авторов.** Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова – написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации. А.П. Переверзев – сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

**Contribution of authors.** D.A. Sychev, O.D. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication. A.P. Pereverzev – collection, analysis and systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article, responsibility for all aspects of work related to the reliability of the data.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Onder G., Landi F., Della Vedova C., et al.: GIFA Study: Moderate alcohol consumption and

adverse drug reactions among older adults. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2002;11(5):385–

92. Doi: 10.1002/pds.721.

2. Fink A., Hays R.D., Moore A.A., Beck J.C. Alcohol-

- related problems in older persons. Determinants, consequences, and screening. *Arch Intern Med*. 1996;156(11):1150–56.
- Thakker K.D. An overview of health risks and benefits of alcohol consumption. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(7 Suppl):2855–2985. Doi: 10.1097/0000374-199807001-00003.
  - Adams W.L., Yuan Z., Barboriak J.J., Rimm A.A. Alcohol-related hospitalizations of elderly people. Prevalence and geographic variation in the United States. *JAMA*. 1993;270(10):1222–25. Erratum in: *JAMA* 1993;270(17):2055.
  - WHO. Alcohol consumption: levels and patterns: World Health Organization, 2016. URL: [https://www.who.int/substance\\_abuse/publications/global\\_alcohol\\_report/profiles/fra.pdf?ua=1](https://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/profiles/fra.pdf?ua=1). Accessed 13 Mar 2021.
  - Alcool & Santé [Internet]. Inserm – La science pour la santé. URL: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-informations/alcool-sante>. Cité 27 mars 2019.
  - Richard J.B., Andler R., Cogordan C., Spilka S., Nguyen-Thanh V., et le Groupe Baromètre de Santé publique France 2017. La consommation d'alcool chez les adultes en France en 2017. *Bull Epidemiol Hébd*. 2019;15–61:89–97. URL: [http://invs.santepublique.fr/beh/2019/5-6/2019\\_5-6\\_1.html](http://invs.santepublique.fr/beh/2019/5-6/2019_5-6_1.html)
  - Aiello A., D'Ausilio A., Latorre E., Toumi M. Alcoholism in Italy: An introductory Analysis of Consumption And Hospitalisation Trends. *Value in Health*. 2016;19:A629–A630. Doi: 10.1016/j.jval.2016.09.1629.
  - National Health Service (NHS), Statistics on Alcohol, England 2020. URL: <https://digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/statistics-on-alcohol/2020/part-1>
  - Alcohol-related drug interactions. *Pharmacist's Letter/Prescriber's Letter* 2008;241240106. URL: <http://hamsnetwork.org/meds/interactions.pdf> (Accessed 29 November 2012).
  - Chan L.N., Anderson G.D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet*. 2014;53(12):1115–36. Doi: 10.1007/s40262-014-0190-x.
  - Scott D.B., Fagan D., Tiplady B. Effects of amitriptyline and zimeldine in combination with ethanol. *Psychopharmacology (Berl)*. 1982;76(3):209–11. Doi: 10.1007/BF00432546.
  - Warrington S.J., Anker S.L., Turner P. An evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol*. 1984;18(4):549–57. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1984.tb02503.x.
  - Dorian P., Sellers E.M., Reed K.L., et al. Amitriptyline and ethanol: pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction. *Eur J Clin Pharmacol*. 1983;25(3):325–31. Doi: 10.1007/BF01037943.
  - Государственный реестр лекарственных средств. [Federal registry of drugs. (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru> (Accessed 13 Mar 2021).
  - Miura M., Ohkubo T. Identification of human cytochrome P450 enzymes involved in the major metabolic pathway of fluvoxamine. *Xenobiotica*. 2007;37(2):169–79. Doi: 10.1080/00498250600718464.
  - Jippesen U., Gram L.F., Vistisen K., et al. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *Eur J Clin Pharmacol*. 1996;51(1):73–8. Doi: 10.1007/s002280050163.
  - Spigset O., Carlborg L., Hedenmalm K., et al. Effect of cigarette smoking on fluvoxamine pharmacokinetics in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58(4):399–403. Doi: 10.1016/0009-9236(95)90052-7.
  - van Harten J., Stevens L.A., Raghoebar M., et al. Fluvoxamine does not interact with alcohol or potentiate alcohol-related impairment of cognitive function. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(4):427–35. Doi: 10.1038/cpt.1992.166.
  - Linnoila M., Stapleton J.M., George DR, et al. Effects of fluvoxamine, alone and in combination with ethanol, on psychomotor and cognitive performance and on autonomic nervous system reactivity in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol*. 1993;13(3):175–80.
  - Troy S.M., Turner M.B., Unruh M., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the potential drug interaction between venlafaxine and ethanol. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(11):1073–81. Doi: 10.1002/j.1552-4604.1997.tb04290.x.
  - Bisaga A., Evans S.M. The acute effects of gabapentin in combination with alcohol in heavy drinkers. *Drug Alcohol Depend*. 2006;83(1):25–32. Doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.10.008.
  - Sandor P., Sellers E.M., Dumbrell M., et al. Effect of short- and long-term alcohol use on phenytoin kinetics in chronic alcoholics. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(3):390–97. Doi: 10.1038/cpt.1981.178.
  - Kater R.M., Roggin G., Tobon F., et al. Increased rate of clearance of drugs from the circulation of alcoholics. *Am J Med Sci*. 1969;258(1):35–9. Doi: 10.1097/00000441-196907000-00005.
  - Crean C.S., Tompson D.J. The effects of ethanol on the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of ezogabine (retigabine). *Clin Ther*. 2013;35(1):87–93. Doi: 10.1016/j.clinthera.2012.12.003.
  - Kem B.M., Thummel K.E., Wurden C.J., et al. Human liver carbamazepine: role of CYP3A4 and CYP2A6 in 10,11 epoxide formation. *Biochem Pharmacol*. 1994;47:1969–79. Doi: 10.1016/0006-2952(94)90071-x.
  - Sternebring B., Lidén A., Andersson K., et al. Carbamazepine kinetics and adverse effects during and after ethanol exposure in alcoholics and in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1992;43(4):393–7. doi: 10.1007/BF02220615.
  - Maxwell H.G., Dubois S., Weaver B., et al. The additive effects of alcohol and benzodiazepines on driving. *Can J Public Health*. 2010;101(5):353–57. Doi: 10.1007/BF03404852.
  - Thomas R.E. Benzodiazepine use and motor vehicle accidents. Systematic review of reported association. *Can Fam Physician*. 1998;44:799–808.
  - Orriols L., Philip P., Moore N., et al. Benzodiazepine-like hypnotics and the associated risk of road traffic accidents. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(4):595–601. Doi: 10.1038/cpt.2011.3.
  - Linnoila M. Effects of diazepam, chlordiazepoxide, thioridazine, haloperidole, flupenthixole and alcohol on psychomotor skills related to driving. *Ann Med Exp Biol Fenn*. 1973;51(3):125–32.
  - Eves F.F., Lader M.H. The effects of alcohol on psychological functions in normal volunteers after 8 days' treatment with piperazine (PK 8165), diazepam or placebo. *Eur J Clin Pharmacol*. 1989;36(1):47–52. Doi: 10.1007/BF00561022.
  - Willumeit H.P., Ott H., Neubert W., et al. Alcohol interaction of lorazepam, mepindolol sulphate and diazepam measured by performance on the driving simulator. *Pharmacopsychiatry*. 1984;17(2):36–43. Doi: 10.1055/s-2007-1017405.
  - Seppala T., Aranko K., Mattila M.J., et al. Effects of alcohol on buspirone and lorazepam actions. *Clin Pharmacol Ther*. 1982;32(2):201–7. Doi: 10.1038/cpt.1982.148.
  - Willumeit H.P., Ott H., Neubert W. Simulated car driving as a useful technique for the determination of residual effects and alcohol interaction after short- and long-acting benzodiazepines. *Psychopharmacology*. 1984;1(Suppl):182–92.
  - Sellers E.M., Busto U. Benzodiazepines and ethanol: assessment of the effects and consequences of psychotropic drug interactions. *J Clin Psychopharmacol*. 1982;2(4):249–62.
  - Andersson T., Miners J.O., Veronese M.E., et al. Diazepam metabolism by human liver microsomes is mediated by both 5-mephenytoin hydroxylase and CYP3A isoforms. *Br J Clin Pharmacol*. 1994;38:131–37. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1994.tb04336.x.
  - Sellers E.M., Narango C.A., Giles H.G., et al.



- Intravenous diazepam and oral ethanol interaction. *Clin Pharmacol Ther*. 1980;28(5):638–45. Doi: 10.1038/clpt.1980.215.
39. Hayes S.L., Pablo G., Radomski T., et al. Ethanol and oral diazepam absorption. *N Engl J Med*. 1977;296(4):186–89. Doi: 10.1056/NEJM197701272960402.
40. Erwin C.W., Linnoila M., Hartwell J., et al. Effects of buspirone and diazepam, alone and in combination with alcohol, on skilled performance and evoked potentials. *J Clin Psychopharmacol*. 1986;6(4):199–209.
41. van Steveninck A.L., Gieschke R., Schoemaker R.C., et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of bretazenil and diazepam with alcohol. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;41(6):565–73. Doi: 10.1046/j.1365-2125.1996.38514.x.
42. Tæuber K., Badian M., Brettel H.F., et al. Kinetic and dynamic interaction of clonazepam and alcohol. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7(Suppl 1):915–75.
43. Hoyumpa A.M., Patwardhan R., Maples M., et al. Effect of short-term ethanol administration on lorazepam clearance. *Hepatology*. 1981;1(1):47–53. Doi: 10.1002/hep.1840010108.
44. Soo-ampon S., Wongwitdech N., Plasen S., et al. Effects of word frequency on recall memory following lorazepam, alcohol, and lorazepam alcohol interaction in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;176(3–4):420–5. doi: 10.1007/s00213-004-1888-5.
45. Whiting B., Lawrence J.R., Skellern G.G., et al. Effect of acute alcohol intoxication on the metabolism and plasma kinetics of chlordiazepoxide. *Br J Clin Pharmacol*. 1979;7(1):95–100. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1979.tb00903.x.
46. Perry P.J., Wilding D.C., Fowler R.C., et al. Absorption of oral intramuscular chlordiazepoxide by alcoholics. *Clin Pharmacol Ther*. 1978;23(5):535–41. Doi: 10.1002/cpt.1978235535.
47. Sellers E.M., Greenblatt D.J., Zilm D.H., et al. Decline in chlordiazepoxide plasma levels during fixed-dose therapy of alcohol withdrawal. *Br J Clin Pharmacol*. 1978;6(4):370–72. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1978.tb00867.x.
48. Sellman R., Kanto J., Rajola E., et al. Human and animal study, on elimination from plasma and metabolism of diazepam after chronic alcohol intake. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1975;36(1):33–8. Doi: 10.1111/j.1600-0773.1975.tb00769.x.
49. Sellman R., Pekkarinen A., Kangas L., et al. Reduced concentrations of plasma diazepam in chronic alcoholic patients following an oral administration of diazepam. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)*. 1975;36(1):25–32. Doi: 10.1111/j.1600-0773.1975.tb00768.x.
50. Dorian P., Sellers E.M., Kaplan H.L., et al. Triazolam and ethanol interaction: kinetic and dynamic consequences. *Clin Pharmacol Ther*. 1985;37(5):558–62. Doi: 10.1038/clpt.1985.88.
51. Ochs H.R., Greenblatt D.J., Arendt R.M., et al. Pharmacokinetic noninteraction of triazolam and ethanol. *J Clin Psychopharmacol*. 1984;4(2):106–7. doi: 10.1097/00004714-198404020-00010.
52. Kuitunen T., Mattila M.J., Seppala T. Actions and interactions of hypnotics on human performance: single doses of zopiclone, triazolam and alcohol. *Int Clin Psychopharmacol*. 1990;5(Suppl 2):115–30.
53. Wilkinson C.J. The acute effects of zolpidem, administered alone and with alcohol, on cognitive and psychomotor function. *J Clin Psychiatry*. 1995;56(7):309–18.
54. Roehrs T., Rosenthal L., Koshorek G., et al. Effects of zaleplon or triazolam with or without ethanol on human performance. *Sleep Med*. 2001;2(4):323–32. Doi: 10.1016/s1389-9457(00)00067-8.
55. Cabarrocas X., Salva M., Pavesi M., et al. Ethanol does not significantly affect the bioavailability of almotriptan: an open, randomized, crossover, single-dose, phase I clinical trial in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2006;44(9):443–48. Doi: 10.5414/cpp44443.
56. Manyike P.T., Kharasch E.D., Kalhorn T.F., et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(3):275–82. Doi: 10.1067/mcp.2000.104736.
57. Knockaert L., Descatoire V., Vadrot N., et al. Mitochondrial CYP2E1 is sufficient to mediate oxidative stress and cytotoxicity induced by ethanol and acetaminophen. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(2):475–84. Doi: 10.1016/j.tiv.2010.11.019.
58. Thummel K.E., Slattery J.T., Ro H., et al. Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(6):591–99. Doi: 10.1067/mcp.2000.106574.
59. Johnson F., Wagner G., Sun S., et al. Effect of concomitant ingestion of alcohol on the in vivo pharmacokinetics of KADIAN (morphine sulfate extended-release) capsules. *J Pain*. 2008;9(4):330–36. Doi: 10.1016/j.jpain.2007.11.009.
60. Sokolowska M., Sun S., Johnson F., et al. The effect of morphine in combination with ethanol on safety, pharmacodynamics, and pharmacokinetic measures in healthy volunteers [abstract]. *J Pain*. 2007;8:S39.
61. Soderberg Lofdal K.C., Andersson M.L., Gustafsson L.L. Cytochrome P450-mediated changes in oxycodone pharmacokinetics/pharmacodynamics and their clinical implications. *Drugs*. 2013;73(6):533–43. Doi: 10.1007/s40265-013-0036-0.
62. Zacny J.P., Gutierrez S. Subjective, psychomotor, and physiological effects of oxycodone alone and in combination with ethanol in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(3):471–81. Doi: 10.1007/s00213-011-2349-6.
63. Girre C., Hirschhorn M., Bertaux L., et al. Enhancement of propoxyphene bioavailability by ethanol. Relation to psychomotor and cognitive function in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol*. 1991;41(2):147–52. Doi: 10.1007/BF00265908.
64. Rush C.R. Pretreatment with hydromorphone, a mu-opioid agonist, does not alter the acute behavioral and physiological effects of ethanol in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 2001;25(1):9–17. Doi: 10.1002/jeab.137.

Получила / Received: 19.05.2021

Принята в печать / Accepted: 25.06.2021

**Автор для связи:** Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Corresponding author:** Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

#### ORCID/eLibrary SPIN:

А.П. Переверзев, <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>; eLibrary SPIN: 4842-3770

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

Д.А. Сычев, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556

© А.П. Переверзев, О.Д. Остроумова, Д.А. Сычев, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.16-22>

### Взаимодействие алкоголя и лекарственных средств: фокус на препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, противомикробные препараты

А.П. Переверзев<sup>1</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1,2</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

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

### Interactions between alcohol and drugs: focus on drugs used to treat diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, antimicrobial drugs

A.P. Pereverzev<sup>1</sup>, O.D. Ostroumova<sup>1,2</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russian

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian

По данным национального исследования потребления лекарственных средств (ЛС) и здоровья населения, проведенного в 2019 г. в США, 85,6% людей в возрасте 18 лет и старше сообщили, что употребляли алкоголь в какой-то момент своей жизни, 169,5% лиц сообщили, что употребляли алкоголь в прошлом году, и 54,9% – в прошлом месяце. Также в США в 2015–2016 гг. 45,8% населения употребляли как минимум одно рецептурное лекарственное средство в течение последних 30 дней, большинство из которых относились к группе препаратов для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, и антибиотикам. Потенциально данные ЛС могут вступать в фармакодинамические или фармакокинетические взаимодействия. Например, возможно подавление активности алкогольдегидрогеназы в желудке посредством ее неконкурентного ингибирования ацетилсалициловой кислотой, что может приводить к увеличению  $C_{max}$  и средней AUC этанола, а значит, повысить его токсичность. Другим примером взаимодействия является снижение концентрации амиодарона в сыворотке крови и уменьшение его эффективности на фоне потребления больших доз или длительного употребления этанола. Алкоголь может влиять и на эффективность антибактериальной терапии. Так, этанол может изменять скорость, но не степень абсорбции амоксициллина; снижать  $C_{max}$  и AUC эритромицина; повышать биодоступность тетрациклина. Таким образом, мы видим, что риски развития осложнений или недостаточной эффективности крайне высоки у пациентов, принимающих одновременно алкоголь и препараты для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта или инфекционных заболеваний. Для снижения рисков развития осложнений потенциальные взаимодействия алкоголя и лекарственных средств следует обязательно принимать во внимание при подборе лекарственной терапии, но все же более эффективной стратегией будет исключение совместного применения алкоголя и ЛС.

**Ключевые слова:** лекарственные средства, лекарственная безопасность, побочные эффекты, лекарственно-индуцированные заболевания, лекарственные взаимодействия, алкоголь, этанол

**Для цитирования:** Переверзев А.П., Остроумова О.Д., Сычев Д.А. Взаимодействие алкоголя и лекарственных средств: фокус на препараты, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, противомикробные препараты. Фарматека. 2021;28(13):16–22. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.16-22

According to the 2019 National Survey on Drug Use and Health, 85.6 percent of people ages 18 and older reported drank alcohol at some point in their lives, 69.5 percent reported that they drank alcohol in the last year and 54.9 percent reported that they drank alcohol in the last month. Also, in the US in 2015–2016, 45.8% of the population used at least one prescription drug in the past 30 days, most of which belonged to the drugs used for the treatment of cardiovascular diseases and antibiotics. Potentially, these drugs can enter into pharmacodynamic or pharmacokinetic interactions. For example, a suppression of activity of alcohol dehydrogenase in the stomach due to consumption of acetylsalicylic acid, that can lead to an increase in  $C_{max}$  and average AUC of ethanol, and therefore- to increase its toxicity! Another example of an interaction is a decrease in the serum concentration of amiodarone and a decrease in its effectiveness due to the consumption of a large doses or long-term use of ethanol. Alcohol can also affect the effectiveness of antibiotic therapy. For example, ethanol can change the rate, but not the degree of absorption of amoxicillin; reduce  $C_{max}$  and AUC of erythromycin; increase the bioavailability of tetracycline. Thus, the risks of complications or insufficient effectiveness are extremely high in patients taking alcohol and drugs at the same time for the treatment of diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract or infectious diseases. To reduce the risks of complications, the potential interactions of alcohol and drugs should be taken into account when choosing drug therapy, but it is still more effective strategies to exclude the combined use of alcohol and drugs.

**Keywords:** drugs, drug safety, adverse reactions, drug-induced diseases, drug interactions, alcohol, ethanol

**For citations:** Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., Sychev D.A. Interactions between alcohol and drugs: focus on drugs used to treat diseases of the cardiovascular system, gastrointestinal tract, antimicrobial drugs. Farmateka. 2021;28(13):16–22. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.16-22

## Введение

Острое (краткосрочное) и долгосрочное (хроническое) потребление алкоголя ассоциировано с повышением рисков развития неблагоприятных исходов для здоровья, при этом, согласно Национальному исследованию потребления лекарственных средств и здоровья населения (2019, National Survey on Drug Use and Health, NSDUH), проведенного в 2019 г. в США, 85,6% людей в возрасте 18 лет и старше сообщили, что употребляли алкоголь в какой-то момент своей жизни, 69,5% сообщили, что употребляли алкоголь в прошлом году, и 54,9% сообщили, что употребляли алкоголь в прошлом месяце [1]. Также в США в 2015–2016 гг. 45,8% населения употребляли как минимум одно рецептурное лекарственное средство (ЛС) в течение последних 30 дней, при этом количество и кратность приема препаратов увеличивались с возрастом как среди мужчин, так и среди женщин [2]. Среди всех фармакологических групп одними из наиболее часто назначаемых были антибиотики и ЛС для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. гиполлипидемические и  $\beta$ -адреноблокаторы [2]. Исходя из вышесказанного, можно сделать вывод о высокой вероятности одновременного приема алкоголя и ЛС для лечения сердечно-сосудистой патологии, противомикробных препаратов, что способствует повышению риска развития осложнений фармакотерапии вследствие взаимодействий ЛС с этанолом [1, 2]. Особенно актуально учитывать межлекарственные взаимодействия у пациентов, принимающих сердечные гликозиды, антиаритмики, антиангинальные средства, пенициллины, препараты для лечения ВИЧ-инфекции.

В данной статье рассмотрены примеры взаимодействия алкоголя и ЛС, применяемых для лечения сердечно-сосудистой патологии, заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), противомикробных препаратов, а также потенциальные риски, ассоциированные с подобным взаимодействием.

## ЛС, применяемые для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы

**Сердечные гликозиды.** Алкогольдегидрогеназа (АДГ) является важным

ферментом, участвующим в метаболизме дигоксина и дигитоксина [3], поэтому в случае одновременного приема алкоголя и сердечных гликозидов возможно снижение вплоть до полного отсутствия положительного инотропного эффекта данных препаратов [4–6]. Другим потенциальным механизмом взаимодействия между этанолом и сердечными гликозидами является гипокалиемия, возникающая на фоне применения как дигоксина, так и самого алкоголя, что клинически может проявляться нарушениями ритма сердца, рвотой, диареей, колебаниями артериального давления (АД) [7].

**Нитроглицерин.** У здоровых людей, принимавших в эксперименте одновременно нитроглицерин и алкоголь, отмечено выраженное снижение АД, сопровождающееся рефлекторными изменениями частоты сердечных сокращений (ЧСС). Эти изменения обуславливают повышение риска развития тяжелых нарушений функции органов и систем, в первую очередь головного мозга, а также летального исхода [8, 9].

**Амиодарон.** В эксперименте на животных (крысах) показано, что введение этанола в малых дозах не оказывает клинически значимого влияния на антиаритмическое действие амиодарона, в то время как большие дозы и более длительное употребление этанола способствовало снижению концентрации препарата в крови и уменьшению его эффективности [10].

**Прокаинамид.** Прием этанола изменяет фармакокинетику прокаинамида, который метаболизируется полиморфным ферментом N-ацетилтрансферазой (NAT2) [11]. Так, в работе H. Olsen et al. [12] показано, что этанол в дозе 0,73 г/кг, введенный через 1,5 часа после перорального приема прокаинамида, вызвал значительное снижение  $T_{1/2}$  (171 против 125 минут) и увеличение общего клиренса прокаинамида (532 против 711 мл/мин) без влияния на уровень почечного клиренса прокаинамида или N-ацетилпрокаинамида [12]. Взаимодействие наблюдалось как у пациентов с высокой («быстрые ацетиляторы»), так и с низкой («медленные ацетиляторы») скоростью метаболических процессов. Предлагаемый меха-

низм данного взаимодействия заключается в том, что использование этанола приводит к повышенному образованию ацетил-КоА, который является важным субстратом для образования NAT2, вследствие чего увеличивается элиминация ЛС путем ацетилирования [12].

### Блокаторы кальциевых каналов

**Верапамил.** В исследовании L.A. Bauer et al. [13], в котором этанол в дозе 0,8 г/кг был назначен 10 здоровым мужчинам после приема нескольких доз верапамила (80 мг каждые 8 часов в течение 6 дней), выявлено повышение в сыворотке крови  $C_{max}$  (106,45±21,40 против 124,24±24,74 мг/кг) и AUC (365,67±93,52 против 475,07±97,24 мг·ч/дл) этанола [13]. В экспериментальном исследовании обнаружено, что при одновременном применении верапамила и этанола наблюдается усиление его отрицательного хронотропного эффекта по сравнению с лабораторными животными (крысами), которым давали только верапамил [14].

**Нифедипин.** Взаимодействие между этанолом и нифедипином изучалось в перекрестном исследовании S. Qureshi et al. [15], в котором 10 здоровых добровольцев получали 20 мг нифедипина с 75 мл апельсинового сока или равным объемом этанола в дозе 0,8 г/кг. Одновременное употребление верапамила и этанола не приводило к клинически значимым изменениям  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  или  $T_{1/2}$  нифедипина. Тем не менее авторы отметили увеличение AUC16 нифедипина на 54% (533 против 346 нг·ч/мл) на фоне одновременного введения этанола. При этом не наблюдалось значительных изменений систолического и диастолического АД, но в группе, получавшей этанол, отмечено более выраженное увеличение ЧСС. Механизм взаимодействия нифедипина и этанола остается неясным.

**Фелодипин.** Фелодипин является субстратом CYP3A4 [16]. Фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие между фелодипином и этанолом изучалось D.G. Bailey et al. [17] в перекрестном двойном слепом рандомизированном исследовании, в котором приняли участие пациенты с ранее не леченой артериальной гипертензией.

Пациенты получали фелодипин в дозе 5 мг совместно с плацебо или этанолом в дозе 0,75 г/кг безжировой массы тела. По сравнению с плацебо совместный прием фелодипина с этанолом был ассоциирован с более значительным снижением общего периферического сосудистого сопротивления в положении лежа на спине ( $13 \pm 2$  против  $17 \pm 2$  дин $\cdot$ с/см<sup>2</sup>) и диастолического АД ( $68 \pm 3$  против  $75 \pm 3$  мм рт.ст.), что приводило к увеличению ЧСС ( $72 \pm 3$  против  $67 \pm 2$  уд/мин) и сердечного индекса ( $3,7 \pm 0,4$  против  $3,0 \pm 0,3$  л/мин/м<sup>2</sup>). Также при приеме фелодипина и этанола у пациентов чаще возникало головокружение. Одновременное введение этанола не изменяло фармакокинетику фелодипина. Авторы сделали вывод, согласно которому имеется фармакодинамическое, но не фармакокинетическое взаимодействие этанола и фелодипина [17].

#### ***β-адреноблокаторы***

Так, по данным E.A. Sotaniemi et al. [18], этанол ускоряет элиминацию пропранолола за счет активации изоферментов цитохрома P-450. В другом исследовании B.S. Grabowski et al. [19] выявили пролонгацию времени наступления эффекта пропранолола на фоне одновременного приема алкоголя за счет увеличения времени абсорбции данного ЛС вследствие уменьшения моторики ЖКТ. В работе F. Guevara [20] у больных артериальной гипертензией, ранее не потреблявших алкоголь, обнаружено усиление антигипертензивного эффекта атенолола на фоне употреблении алкоголя [20].

#### ***Ацетилсалициловая кислота (АСК)***

Данные исследования *in vitro* с использованием тканей слизистой оболочки желудка человека и крыс свидетельствуют: АСК подавляет активность АДГ в желудке посредством неконкурентного ингибирования с константой ингибирования ( $K_i$ ) 8 ммоль/л [21]. Инкубация слизистой оболочки желудка человека с АСК в концентрации 10 ммоль/л ассоциировалась со снижением активности АДГ на 54%. У 5 здоровых мужчин, которые получали стандартный завтрак, прием АСК в дозе 1 г за час до потребления 0,3 г/кг этанола в течение 10 минут был ассоциирован с увеличением  $C_{max}$

на 39% и на 26% средней AUC этанола [22]. В исследовании E.B. Truitt et al. [23] обнаружено, что прием АСК в дозе 640 мг уменьшал интенсивность приливов и интоксикации, обусловленных алкоголем, а также небольшое снижение концентрации ацетальдегида в крови. В исследовании R.T. Gentry et al. [24] выявлено, что относительная биодоступность этанола при пероральном приеме 1 г АСК увеличилась на 39% [24]. Таким образом, создается впечатление, будто существует фармакокинетическое взаимодействие между АСК и этанолом. АСК подавляет биодоступность этанола, принятого внутрь, за счет снижения пресистемного метаболизма в желудке. Однако нельзя исключать влияние и других факторов, таких как генетика, диета и исходная активность АДГ и CYP2E1.

Помимо фармакокинетического взаимодействия между АСК и этанолом существуют и фармакодинамические взаимодействия. Одновременный прием этанола в любой концентрации увеличивает риск кровотечения из верхних отделов ЖКТ, ассоциированного с приемом АСК [25], что обусловлено, во-первых, влиянием этанола на синтез простаглицина, во-вторых, аддитивным эффектом АСК и этанола на кровоток в слизистой оболочке ЖКТ, следовательно, ее оксигенацию и целостность [26]. В исследовании J.A. Jakubowski et al. [27] показана способность алкоголя подавлять продукцию тромбоксанов и усиливать антиагрегантное действие АСК, данный эффект этанола дозозависим.

#### ***Варфарин***

Преимущественно взаимодействие алкоголя и варфарина носит фармакокинетический характер и обусловлено изменением активности изоферментов цитохрома P-450 печени, а также функциональным состоянием печени. Так, у людей, страдающих алкоголизмом, но не имеющих выраженных патологических изменений в печени, активность изоферментов не меняется, но на фоне приема алкоголя и сопутствующего заболевания печени наблюдается снижение их активности, что клинически будет проявляться повышением риска кровотечений [28–30].

#### **ЛС, применяемые для лечения заболеваний ЖКТ**

Препараты, понижающие секрецию соляной кислоты. В исследованиях *in vitro* показано, что блокаторы H<sub>2</sub>-гистаминовых рецепторов (циметидин, ранитидин и низатидин) способны ингибировать АДГ в эпителиальных тканях желудка [21, 31–33]. В исследовании A.M. Gupta et al. [34] показано, что введение циметидина в дозе 400 мг 2 раза в сутки ассоциировано с клинически значимым увеличением  $C_{max}$  этанола (в дозе 0,6 г/кг после еды) в среднем на 45%, у 3 субъектов – более чем в 2 раза. Величина увеличения  $C_{max}$  этанола на фоне совместного применения с циметидином положительно коррелировала с интенсивностью пресистемного метаболизма этанола. Аналогичные клинические исследования взаимодействия ранитидина в дозе 150 мг 2 раза в сутки с этанолом также показали возможность увеличения  $C_{max}$  и AUC этанола [35–39]. Степень увеличения  $C_{max}$  и AUC зависит от времени потребления этанола, его концентрации, качества, а также количества одновременно принятой пищи и этнического происхождения испытуемых [40–41]. В клиническом исследовании A.S. Brown et al. [42] не было выявлено влияния ингибитора протонной помпы омепразола на биодоступность и фармакокинетику этанола [42].

#### **Противомикробные ЛС. Антибактериальные ЛС**

##### ***β-лактамы антибиотиков***

Влияние этанола на фармакокинетику феноксиметилпенициллина, вводимого перорально в дозе 2 ЕД здоровым добровольцам ( $n=6$ ; 3 мужчины и 3 женщины), оценивали R.L. Lindberg et al. [43] и выявили, что этанол в дозе 1 г/кг не влиял на  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ,  $T_{1/2}$ , AUC и 24-часовую экскрецию пенициллина с мочой. В другой работе [44] изучались потенциальные взаимодействия между амоксициллином (в дозе 500 мг) и этанолом у 8 здоровых добровольцев [44]. В данной работе показано, что этанол изменял скорость абсорбции и  $T_{max}$  амоксициллина без значительного влияния на  $C_{max}$  и AUC. На основании полученных данных авторы сделали

вывод: этанол изменяет скорость, но не степень абсорбции амоксициллина.

#### **Эритромицин**

M.I. Morasso et al. [45] изучали изменения фармакокинетики эритромицина под действием этанола в дозе приблизительно 0,5 г/кг на 9 здоровых мужчинах и женщинах. Этанол принимался одновременно с эритромицином, затем через 2,5 часа после приема эритромицина. По сравнению с водой (группа плацебо) совместный прием этанола и эритромицина привел к снижению  $C_{max}$  эритромицина на 15% ( $0,89 \pm 0,32$  против  $0,76 \pm 0,29$  мг/л) и к снижению AUC эритромицина на 27% ( $3,38 \pm 1,01$  против  $2,48 \pm 0,84$  мкг·мин/мл). Механизм данного взаимодействия пока остается неясным.

#### **Ципрофлоксацин**

U. Fuhr et al. [46] и F. Kamali [47] изучали влияние ципрофлоксацина (500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней) на фармакокинетику этанола (30 г) на 12 здоровых добровольцах. По сравнению с плацебо ципрофлоксацин не изменял  $C_{max}$ ,  $T_{max}$  или AUC этанола. Кроме того, ципрофлоксацин не оказывал аддитивного действия на скорость психомоторных реакций, измененных на фоне приема алкоголя. Авторы пришли к выводу, согласно которому клинически значимое взаимодействие между ципрофлоксацином и этанолом отсутствует. Этот результат согласуется с тем фактом, что ципрофлоксацин является ингибитором изофермента CYP1A2, но не CYP2E1, таким образом, вероятность фармакокинетического взаимодействия между ципрофлоксацином и алкоголем мала.

#### **Тетрациклин**

Влияние этанола на фармакокинетику тетрациклина изучалось в работе C. Seitz et al. [48] на 9 здоровых добровольцах, и было выявлено, что одновременное употребление алкоголя (150 мл коктейля писко сауэр – примерная доза этанола 0,27 г/кг) вызвало значительное увеличение  $C_{max}$  ( $9,31$  против  $12,36$  мг/л) и AUC ( $62,65$  против  $94,28$  мг·ч/л) тетрациклина, что свидетельствует о повышении его биодоступности.

#### **Изониазид**

Изониазид – противотуберкулезный препарат, который метаболизирует-

ся в основном с помощью NAT2 [49] и оказывает как ингибирующее, так и стимулирующее влияние на активность различных изоферментов цитохрома P-450. Клинически важно то, что изониазид является ингибитором CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 и CYP3A4, а также индуктором CYP2E1, поэтому потенциально изониазид может вступить во взаимодействие с алкоголем [16, 50–51]. Влияние приема этанола (однократно в дозе 0,73 г/кг за час до приема изониазида и затем 0,11 г/кг каждый час в течение 7 часов) на фармакокинетику изониазида (200 мг перорально) оценивали на 16 здоровых мужчинах: изменения  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , AUC не обнаружено [52]. Полученные результаты позволили авторам сделать вывод: несмотря на теоретически возможное фармакокинетическое взаимодействие между изониазидом и этанолом, на практике вероятность его реализации, по-видимому, невелика.

### **Противовирусные ЛС**

#### **Абакавир**

Абакавир – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ), основными путями метаболизма которого являются окисление с участием АДГ и глюкуронизация [53], что обуславливает высокий потенциал взаимодействия с этанолом. J.A. McDowell et al. [54] изучали возможное фармакокинетическое взаимодействие между абакавиром и этанолом у 25 мужчин, инфицированных ВИЧ, которые получали абакавир в дозе 600 мг и этанол в дозе 0,7 г/кг. Было показано, что абакавир не влиял на фармакокинетику этанола, но при этом этанол увеличивал AUC12 абакавира на 41%, а также его  $C_{max}$  на 15% и  $T_{1/2}$  на 26% [54].

#### **Эфавиренз**

Эфавиренз – нуклеозидный ингибитор обратной транскриптазы ВИЧ, интенсивно метаболизирующийся CYP2B6 и CYP3A4/5 [16, 55]. E.F. McCance-Katz et al. [56] изучали потенциальные фармакокинетические взаимодействия эфавиренза с этанолом в дозе 1 г/кг массы тела у 10 ВИЧ-инфицированных пациентов, которые на момент проведения исследования не получали ритонавир. Прием эфа-

виренза с алкоголем сопровождался более низкой концентрацией алкоголя в крови с уменьшением  $C_{max}$  этанола на 12%, снижением концентрации алкоголя в крови на 62,5% через 8 часов и общим снижением AUC8 этанола на 14%. При этом, несмотря на снижение концентрации этанола в сыворотке крови под действием эфавиренза, у пациентов не наблюдалось выраженного снижения эффектов алкоголя, что позволяет предположить наличие фармакодинамического взаимодействия между алкоголем и эфавирензом [56].

#### **Маравирок**

Маравирок – антагонист хемокиновых рецепторов CCR5 (С-С-рецептор хемокина 5), препятствующий проникновению ВИЧ внутрь клетки, является субстратом CYP3A4 [57]. В исследовании V.A. Gruber et al. [58], проведенном у 10 здоровых мужчин и женщин, получавших одновременно этанол в дозе 1 г/кг и маравирок, этанол не оказывал влияния на фармакокинетику маравирока, в то время как маравирок увеличивал AUC8 этанола на 12%.

#### **Ритонавир**

E.F. McCance-Katz et al. [56] изучали взаимодействие этанола и ритонавира, который одновременно является субстратом и ингибитором CYP3A4 [59]. Было выявлено, что у пациентов, принимавших комбинацию ритонавир+алкоголь, концентрация алкоголя в крови была стабильно ниже по сравнению с пациентами, принимавшими только этанол в дозе 1 г/кг. Полученные данные позволяют предполагать, что ритонавир снижает биодоступность этанола. Потребление этанола не повлияло на фармакокинетику ритонавира.

### **Другие ЛС**

#### **Орлистат**

Орлистат – ЛС для лечения ожирения, плохо всасывается в ЖКТ, а та его часть, что достигла системного кровотока, выводится преимущественно почками в неизменном виде [60]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с участием 30 здоровых мужчин с нормальной массой тела изучались потенциальные взаимодействия между орлистатом и этанолом

[61]. Для этой цели было сформировано три группы пациентов по 10 человек: орлистат+плацебо или орлистат+этанол или плацебо+этанолом. Обследуемые лица в каждой группе получали высококалорийную (2500 ккал/сут) диету с высоким содержанием жиров (30% жира). Прием орлистата (120 мг 3 раза в сутки) не повлиял на фармакокинетику этанола. Точно так же одновременный прием этанола (40 г) не изменил эффективность орлистата в отношении ингибирования всасывания пищевых жиров во время краткосрочного лечения (6 дней) орлистатом [61].

#### Варденафил

Варденафил – ингибитор фосфодиэстеразы-5, который метаболизируется CYP3A4 и CYP3A5 [62]. Вероятность его потенциального взаимодействия с этанолом оценивалась в рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании с участием 12 здоровых мужчин [63]. Было сформировано три группы: варденафил 20 мг+этанол 0,5 г/кг, варденафил+плацебо и этанол+плацебо. Во всех трех группах оценивали фармакокинетику варденафила, метаболита варденафила М-1 и этанола, а также фармакодинамиче-

ские параметры, в т.ч. ЧСС, систолическое и диастолическое АД. Было выявлено, что фармакокинетические параметры варденафила не изменялись при одновременном приеме этанола. Кроме того, не было обнаружено значительных различий в уровне систолического и диастолического АД между группами. В группах варденафил 20 мг+этанол и этанол+плацебо отмечена значительно более высокая ЧСС, средняя ЧСС в этих двух группах статистически значимо не различалась. Поскольку другие ингибиторы фосфодиэстеразы-5, такие как sildenafil, tadalafil, имеют сходный метаболизм, вполне вероятно, что они также не имеют фармакокинетических взаимодействий с этанолом.

#### Заключение

Таким образом, одновременное применение алкоголя и ЛС, применяемых для лечения сердечно-сосудистых заболеваний, патологии органов ЖКТ и антибактериальных препаратов, может быть связано с увеличением рисков развития осложнений фармакотерапии вследствие фармакокинетических и фармакодинамических взаимодействий, которые обязательно

следует принимать во внимание при выборе лекарственной терапии, но все же более эффективной стратегией будет исключение совместного применения алкоголя и ЛС.

**Вклад авторов.** Д.А. Сычев, О.Д. Остроумова – написание текста статьи, критический пересмотр содержания статьи, утверждение окончательного варианта статьи для публикации. А.П. Переверзев – сбор, анализ и систематизация данных научной литературы, написание текста статьи, оформление статьи, ответственность за все аспекты работы, связанные с достоверностью данных.

**Contribution of authors.** D.A. Sychev, O.D. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication. A.P. Pereverzev – collection, analysis and systematization of scientific literature data, writing the text of the article, design of the article, responsibility for all aspects of work related to the reliability of the data.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

#### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Официальный сайт национального института проблем злоупотребления алкоголем и алкоголизма США. [Official website of the National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. (In Russ.)]. URL: <https://www.niaaa.nih.gov/publications/brochures-and-fact-sheets/alcohol-facts-and-statistics> (accessed 15 May 2021).
2. Официальный сайт Центров по контролю и профилактике заболеваний США. [Official website of the Centers of disease control and prevention (In Russ.)]. URL: <https://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db334-h.pdf> (Accessed 15 May 2021).
3. Frey W.A., Vallee B.L. Human liver alcohol dehydrogenase – an enzyme essential to the metabolism of digitalis. *Biochem Biophys Res Commun.* 1979;91(4):1543–48. Doi: 10.1016/0006-291x(79)91240-3.
4. Limas C.J., Guiha N.H., Lekagul O., Cohn J.N. Impaired left ventricular function in alcoholic cirrhosis with ascites. Ineffectiveness of ouabain. *Circulat.* 1974;49:755–60. Doi: 10.1161/01.cir.49.4.755.
5. Loomis H.P. The treatment of acute alcoholism by large doses of digitals. *J Am Med Assoc.* 1990;35(6):337–38.
6. Kupari M., Heikkilä J., Ylikahri R. Does alcohol intensify the hemodynamic effects of nitroglycerin? *Clin Cardiol.* 1984;7:382–86. Doi: 10.1002/clc.4960070702.
7. Деримедведь Л.В., Перцев И.М., Шуванова Е.В. др. Под ред. И.М. Перцева. Взаимодействие лекарств и эффективность фармакотерапии. X., 2001. 784 с. [Derimedved L.V., Shuvanova E.V., et al. Ed by I.M. Percev. Interaction of drugs and the effectiveness of pharmacotherapy. X., 2001. 784 p. (In Russ.)].
8. Seixas FA. Alcohol and its drug interactions. *Ann Intern Med.* 1975;83(1):86–92. Doi: 10.7326/0003-4819-83-1-86.
9. Shook T.L., Kirshenbaum J.M., Hundley R.F., et al. Ethanol intoxication complicating intravenous nitroglycerin therapy. *Ann Intern Med.* 1984;101(4):498–99. Doi: 10.7326/0003-4819-101-4-498.
10. Filipek B., Krupińska J., Librowski T., Piekoszewski W. The interaction between ethanol and amiodarone, in the model of adrenaline arrhythmia in the rat. *Pol J Pharmacol Pharm.* 1989;41(3):213–18.
11. Reidenberg MM., Drayer D.E., Levy M., Warner H. Polymorphic acetylation procainamide in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1975;17(6):722–30. Doi: 10.1002/cpt.1975176722.
12. Olsen H., Mørland J. Ethanol-induced increase in procainamide acetylation in man. *Br J Clin Pharmacol.* 1982;13(2):203–8. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1982.tb01357.x.
13. Bauer L.A., Schumock G., Horn J., Opheim K. Verapamil inhibits ethanol elimination and prolongs the perception of intoxication. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52(1):6–10. Doi: 10.1038/clpt.1992.96.
14. Posner P., Baker S.P., Isaacson R.L. Potentiation of the negative chronotropic action of verapamil by ethanol. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1986; 8(4):697–99.
15. Qureshi S., Laganière S., Cailhè G., et al. Effect of an acute dose of alcohol on the pharmacokinetics of oral nifedipine in humans. *Pharm Res.* 1992;9(5):683–86. Doi: 10.1023/a:1015866530212.

16. Государственный реестр лекарственных средств Минздрава России. [State Register of Medicines of the Ministry of Health of Russia. (In Russ.)]. URL: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (Accessed 15 May 2021).
17. Bailey D.G., Spence J.D., Edgar B., et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med.* 1989;12(6):357–62.
18. Sotaniemi E.A., Anttila M., Rautio A., et al. Propranolol and sotalol metabolism after a drinking party. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;29(6):705–10. Doi: 10.1038/cjpt.1981.99.
19. Grabowski B.S., Cady W.J., Young W.W., Emery J.F. Effects of acute alcohol administration on propranolol absorption. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1980;18(7):317–19.
20. Guevara F. Comportamiento de la presión arterial en pacientes que toman atenolol y propranolol, bajo los efectos del alcohol [Behavior of the arterial pressure in patients taking atenolol and propranolol under the influence of alcohol (In Spanish.)]. *Rev Med Panama.* 1983;8(3):175–80.
21. Roine R., Gentry R.T., Hernández-Munóz R., et al. Aspirin increases blood alcohol concentrations in humans after ingestion of ethanol. *JAMA.* 1990;264(18):2406–408.
22. Chan L.N., Anderson G.D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic drug interactions with ethanol (alcohol). *Clin Pharmacokinet.* 2014;53(12):1115–36. Doi: 10.1007/s40262-014-0190-x.
23. Truitt E.B., Gaynor C.R., Mehl D.L. Aspirin attenuation of alcohol-induced flushing and intoxication in Oriental and Occidental subjects. *Alcohol Alcohol Suppl.* 1987;1:595–99.
24. Gentry R.T., Baraona E., Amir I., et al. Mechanism of the aspirin-induced rise in blood alcohol levels. *Life Sci.* 1999;65(23):2505–12. Doi: 10.1016/S0024-3205(99)00517-2.
25. Kaufman D.W., Kelly J.P., Wilholm B.E., et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol.* 1999;94(11):3189–96. Doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01517.x.
26. Mustonen H., Kivilaakso E. Effect of luminal ethanol on epithelial resistances and cell volume in isolated Necturus gastric mucosa. *Dig Dis Sci.* 2003;48(10):2037–44. Doi: 10.1023/a:1026142909982.
27. Jakubowski J.A., Vaillancourt R., Deykin D. Interaction of ethanol, prostacyclin, and aspirin in determining human platelet reactivity in vitro. *Arterioscleros.* 1988;8(4):436–41. Doi: 10.1161/01.atv.8.4.436.
28. Pelkonen O., Sotaniemi E. Drug metabolism in alcoholics. *Pharmacol Ther.* 1982;16(2):261–68. Doi: 10.1016/0163-7258(82)90057-2.
29. Saunders J.B., Williams R. Drug-alcohol interactions and the effects of tissue damage on response to therapy. In: *Pharmacological Treatments for Alcoholism.* London: Croom Helm, 1984. P. 273–318.
30. Shinn A.F., Shrewsbury R.P. *Evaluations of Drug Interactions.* New York: MacMillan, 1988. 432 p.
31. Schlafer M. Aspirin and alcohol. *N Engl J Med.* 1982;307(15):951–52. Doi: 10.1056/NEJM198210073071513.
32. Hernández-Muñoz R., Caballeria J., Baraona E., et al. Human gastric alcohol dehydrogenase: its inhibition by H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and its effect on the bioavailability of ethanol. *Alcohol Clin Exp Res.* 1990;14(6):946–50. Doi: 10.1111/j.1530-0277.1990.tb01843.x.
33. Palmer R.H., Frank W.O., Nambi P., et al. Effects of various concomitant medications on gastric alcohol dehydrogenase and the first-pass metabolism of ethanol. *Am J Gastroenterol.* 1991;86(12):1749–55.
34. Gupta A.M., Baraona E., Lieber C.S. Significant increase of blood alcohol by cimetidine after repetitive drinking of small alcohol doses. *Alcohol Clin Exp Res.* 1995;19(4):1083–87. Doi: 10.1111/j.1530-0277.1995.tb00993.x.
35. DiPadova C., Roine R., Frezza M., et al. Effects of ranitidine on blood alcohol levels after ethanol ingestion. Comparison with other H<sub>2</sub>-receptor antagonists. *JAMA.* 1992;267(1):83–6. Erratum in: *JAMA* 1992;268(19):2652.
36. Bye A., Lacey L.F., Gupta S., Powell J.R. Effect of ranitidine hydrochloride (150 mg twice daily) on the pharmacokinetics of increasing doses of ethanol (0.15, 0.3, 0.6 g kg<sup>-1</sup>). *Br J Clin Pharmacol.* 1996;41(2):129–33. Doi: 10.1111/j.1365-2125.1996.tb00170.x.
37. Amir I., Anwar N., Baraona E., Lieber C.S. Ranitidine increases the bioavailability of imbibed alcohol by accelerating gastric emptying. *Life Sci.* 1996;58(6):511–18. Doi: 10.1016/0024-3205(95)02316-x.
38. Weinberg D.S., Burnham D., Berlin J.A. Effect of histamine-2 receptor antagonists on blood alcohol levels: a meta-analysis. *J Gen Intern Med.* 1998;13(9):594–99. Doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00181.x.
39. Gugler R. H<sub>2</sub>-antagonists and alcohol. Do they interact? *Drug Saf.* 1994;10(4):271–80. Doi: 10.2165/00002018-199410040-00001.
40. Koehm M., Kauert G.F., Toennes S.W. Influence of ethanol on the pharmacokinetics of methylphenidate's metabolites ritalinic acid and ethylphenidate. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(5):238–44. Doi: 10.1055/s-0031-1296279.
41. Cabarrocas X., Salva M., Pavesi M., Costa J. Ethanol does not significantly affect the bioavailability of almotriptan: an open, randomized, crossover, single-dose, phase I clinical trial in healthy volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(9):443–48. Doi: 10.5414/cpp44443.
42. Brown A.S., James. Omeprazole, ranitidine, and cimetidine have no effect on peak blood ethanol concentrations, first pass metabolism or area under the time-ethanol curve under 'real-life' drinking conditions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1998;12(2):141–45. Doi: 10.1046/j.1365-2036.1998.00281.x.
43. Lindberg R.L., Huupponen R.K., Viljanen S., Pihlajamäki K.K. Ethanol and the absorption of oral penicillin in man. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1987;25(10):536–38.
44. Morasso M.I., Hip A., Márquez M., et al. Amoxicillin kinetics and ethanol ingestion. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1988;26(9):428–31.
45. Morasso M.I., Chávez J., Gai M.N., Arancibia A. Influence of alcohol consumption on erythromycin ethylsuccinate kinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol.* 1990;28(10):426–29.
46. Fuhr U., Wolff T., Harder S., et al. Quinolone inhibition of cytochrome P-450-dependent caffeine metabolism in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos.* 1990;18(6):1005–10.
47. Kamali F. No influence of ciprofloxacin on ethanol disposition. A pharmacokinetic-pharmacodynamic interaction study. *Eur J Clin Pharmacol.* 1994;47(1):71–4. Doi: 10.1007/BF00193482.
48. Seitz C., García P., Arancibia A. Influence of ethanol ingestion on tetracycline kinetics. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 1995;33(8):462–64.
49. Iselius L., Evans D.A. Formal genetics of isoniazid metabolism in man. *Clin Pharmacokinet.* 1983;8(6):541–44. doi: 10.2165/00003088-198308060-00005.
50. Polasek T.M., Elliot D.J., Somogyi A.A., et al. An evaluation of potential mechanism-based inactivation of human drug metabolizing cytochromes P450 by monoamine oxidase inhibitors, including isoniazid. *Br J Clin Pharmacol.* 2006;61(5):570–84. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2006.02627.x.
51. Park K.S., Sohn D.H., Veech R.L., Song B.J. Translational activation of ethanol-inducible cytochrome P450 (CYP2E1) by isoniazid. *Eur J Pharmacol.* 1993;248(1):7–14. Doi: 10.1016/0926-6917(93)90019-m.
52. Dattani R.G., Harry F., Hutchings A.D., Routledge P.A. The effects of acute ethanol intake on isoniazid pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;60(9):679–82. Doi: 10.1007/s00228-004-0828-y.
53. McDowell J.A., Chittick G.E., Ravitch J.R., et al.

- Pharmacokinetics of [(14)C]abacavir, a human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) reverse transcriptase inhibitor, administered in a single oral dose to HIV-1-infected adults: a mass balance study. *Antimicrob Agents Chemother.* 1999;43(12):2855–61. Doi: 10.1128/AAC.43.12.2855.
54. McDowell J.A., Chittick G.E., Stevens C.P., et al. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1686–90. Doi: 10.1128/aac.44.6.1686-1690.2000.
55. Ward B.A., Gorski J.C., Jones D.R., et al. The cytochrome P-450 2B6 (CYP2B6) is the main catalyst of efavirenz primary and secondary metabolism: implication for HIV/AIDS therapy and utility of efavirenz as a substrate marker of CYP2B6 catalytic activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 2003;306(1):287–300. Doi: 10.1124/jpet.103.049601.
56. McCance-Katz E.F., Gruber V.A., Beatty G., et al. Interactions between alcohol and the antiretroviral medications ritonavir or efavirenz. *J Addict Med.* 2013 Jul-Aug;7(4):264–70. Doi: 10.1097/ADM.0b013e318293655a.
57. Hyland R., Dickins M., Collins C., et al. Maraviroc: in vitro assessment of drug-drug interaction potential. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;66(4):498–507. Doi: 10.1111/j.1365-2125.2008.03198.x.
58. Gruber V.A., Rainey R.M., Lum P.J., et al. Interactions between alcohol and the HIV entry inhibitor Maraviroc. *J Int Assoc Provid AIDS Care.* 2013;12(6):375–77. Doi: 10.1177/2325957413495567.
59. Koudriakova T., Iatsimirskaja E., Utkin I., et al. Metabolism of the human immunodeficiency virus protease inhibitors indinavir and ritonavir by human intestinal microsomes and expressed cytochrome P4503A4/3A5: mechanism-based inactivation of cytochrome P4503A by ritonavir. *Drug Metab Dispos.* 1998;26(6):552–61.
60. Zhi J., Massarella J.W., Melia A.T., et al. The pharmacokinetic-pharmacodynamic (Digit Symbol Substitution Test) relationship of flumazenil in a midazolam steady-state model in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(5):530–36. Doi: 10.1038/cpt.1994.174.
61. Melia A.T., Zhi J., Zolasko R., et al. The interaction of the lipase inhibitor orlistat with ethanol in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol.* 1998;54(9–10):773–77. Doi: 10.1007/s002280050550.
62. Ku H.Y., Afari R.J., Seo K.A., et al. The contributions of cytochromes P450 3A4 and 3A5 to the metabolism of the phosphodiesterase type 5 inhibitors sildenafil, udenafil, and vardenafil. *Drug Metab Dispos.* 2008;36(6):986–90. Doi: 10.1124/dmd.107.020099.
63. Wensing G., Bauer R., Unger S., et al. Simultaneous administration of vardenafil and alcohol does not result in a pharmacodynamic or pharmacokinetic interaction in healthy male subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2006;44(5):216–24. Doi: 10.5414/cpp44216.

Поступила / Received: 23.05.2021

Принята в печать / Accepted: 09.07.2021

**Автор для связи:** Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, заведующая кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

**Corresponding author:** Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Professor of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

#### ORCID/eLibrary SPIN:

А.П. Переверзев, <https://orcid.org/0000-0001-7168-3636>; eLibrary SPIN: 4842-3770

О.Д. Остроумова, <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>; eLibrary SPIN: 3910-6585

Д.А. Сычев, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>; eLibrary SPIN: 4525-7556



© Д.В. Бестаев, А.А. Конушкалиев, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.23-30>

## К вопросу о системных проявлениях раннего ревматоидного артрита

Д.В. Бестаев<sup>1</sup>, А.А. Конушкалиев<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия

<sup>2</sup> 412-й Военный госпиталь, Владикавказ, Россия

## On the question of systemic manifestations of early-onset rheumatoid arthritis

D.V. Bestaev<sup>1</sup>, A.A. Konushkaliev<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia

<sup>2</sup> 412th Military Hospital, Vladikavkaz, Russia

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов. Многие клиницисты называют РА ревматоидной болезнью, подчеркивая системный характер патологического процесса. РА с системными проявлениями (СП) – это генерализованная форма болезни, как правило, встречающаяся у серопозитивных больных. Вопросам раннего РА в последнее время уделяется особое внимание, до сих пор не до конца понятна эволюция «недифференцированно-го» артрита в типичный РА, поэтому именно этот этап болезни наиболее интересен с точки зрения изучения особенностей СП как фактора прогнозирования раннего РА. Таким образом, ранний РА имеет ряд особенностей, понимание которых позволит своевременно диагностировать заболевание. Это применимо и к СП раннего РА. В обзоре представлены данные, касающиеся системных заболеваний у больных ранним РА.

**Ключевые слова:** ревматоидный артрит, системные проявления ревматоидного артрита, ранний ревматоидный артрит

**Для цитирования:** Бестаев Д.В., Конушкалиев А.А. К вопросу о системных проявлениях раннего ревматоидного артрита. Фарматека. 2021;28(13):23–30. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.23-30

Rheumatoid arthritis (RA) is an immune-inflammatory (autoimmune) rheumatic disease of unknown etiology, characterized by chronic erosive arthritis and systemic damage to internal organs. Many clinicians call RA rheumatoid disease, emphasizing the systemic nature of the pathological process. RA with systemic manifestations (SM) is a generalized form of the disease, usually found in seropositive patients. Recently, special attention has been paid to the issues of early-onset RA; the evolution of «undifferentiated» arthritis into typical RA is still not fully understood, therefore this stage of the disease is most interesting from the point of view of studying the features of SM as factors in predicting early-onset RA. Thus, early-onset RA has a number of features, and their understanding will make it possible to diagnose the disease in a timely manner. This also applies to the SM of early-onset RA. The review presents data on systemic diseases in patients with early-onset RA.

**Keywords:** rheumatoid arthritis; systemic manifestations of rheumatoid arthritis, early rheumatoid arthritis

**For citations:** Bestaev D.V., Konushkaliev A.A. On the question of systemic manifestations of early-onset rheumatoid arthritis. Farmateka. 2021;28(13):23–30. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.23-30

### Актуальность

Ревматоидный артрит (РА) – иммуновоспалительное (аутоиммунное) ревматическое заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся хроническим эрозивным артритом и системным поражением внутренних органов, приводящее к ранней инвалидности и сокращению продолжительности жизни пациентов [1]. РА является одним из наиболее тяжелых иммуновоспалительных заболеваний человека, что определяет его большое медицинское и социально-экономическое значение [1]. Распространенность РА среди взрослого населения в разных географических зонах мира колеблется от 0,5 до 2% [2]. Соотношение женщин к мужчинам – 2–3:1, поражаются все возрастные груп-

пы, включая детей и лиц пожилого возраста, пик начала заболевания – 40–55 лет, скрининг не проводится [2]. По данным официальной статистики, в России зарегистрировано около 300 тыс. пациентов с РА, в то время как, по данным Российского эпидемиологического исследования, РА страдают около 0,61% от общей популяции [3]. РА вызывает стойкую потерю трудоспособности у половины пациентов в течение первых 3–5 лет от начала болезни и приводит к существенному сокращению продолжительности их жизни за счет как высокой частоты развития кардиоваскулярной патологии, тяжелых инфекций, онкологических заболеваний, так и характерных для РА осложнений, связанных с системными иммуновоспалительными

процессами – ревматоидным васкулитом (РВ), АА-амилоидозом, интерстициальной болезнью легких и др. [1, 4].

Многие клиницисты называют РА ревматоидной болезнью, подчеркивая системный характер патологического процесса [5–9]. РА с системными проявлениями (СП) – это генерализованная форма болезни, как правило, встречающаяся у серопозитивных больных [5, 7, 10–12]. При оценке тяжести, прогнозировании вариантов течения и исходов заболевания многие специалисты учитывают СП РА [6–8], а также сообщают об их тесной ассоциации с активностью воспалительного процесса и деструктивными изменениями суставов [13–16].

Ранним, или «ранним установившимся», считается РА с длительностью

заболевания 1–2 года (когда можно определить первые признаки прогрессирования болезни, такие как наличие или отсутствие типичного эрозивного процесса в суставах). Ранняя стадия: длительность болезни от 6 месяцев до года, развернутая стадия – более 1 года при наличии типичной симптоматики РА [17].

### Трудности диагностики РА

Диагностика раннего РА затруднена из-за отсутствия типичных для него клинических, лабораторных и рентгенологических признаков на начальных стадиях, а более чем у половины больных диагноз РА устанавливается только после госпитализации в специализированные клиники, что объясняется неспецифичностью его признаков на ранних этапах заболевания [17]. Диагностика на ранних стадиях развития патологического процесса остается сложной, поскольку клинико-рентгенологические критерии разработаны на основании обследований пациентов с установленным диагнозом, с длительностью заболевания в несколько лет [18]. Ранняя диагностика РА, оценка тяжести течения и раннее прогнозирование деструктивных изменений служат залогом адекватной и эффективной терапии [19], а современные принципы лечения РА основаны на ранней агрессивной терапии в дебюте болезни (концепция «окна возможностей»), что позволяет в ряде случаев добиться стойкой ремиссии [20, 21]. Поэтому комплексный подход с применением клинических, лабораторных и инструментальных методов обуславливает раннюю и быструю диагностику патологического состояния, следовательно, раннюю, т.е. эффективную, терапию. Однако специфических маркеров раннего РА не обнаружено, противоречивыми остаются данные исследований о половых и возрастных особенностях начала РА, иммунных нарушениях в дебюте болезни [22].

Вопросам раннего РА в последнее время уделяется особое внимание, до сих пор не до конца понятна эволюция «недифференцированного» артрита в типичный РА [17], поэтому именно этот период заболевания наиболее интересен с точки зрения изучения особенностей СП как факторов прогнозирования ран-

него РА. Таким образом, ранний РА имеет ряд особенностей, понимание которых позволит своевременно диагностировать заболевание [22]. Это применимо и к СП раннего РА.

### Внесуставные проявления РА

На сегодняшний день мировая литература недостаточно объемно представлена сведениями о СП РА на ранних стадиях. До сих пор отсутствуют общепринятые диагностические критерии различных вариантов СП раннего РА, недостаточно систематизированы данные о клинической картине внесуставных проявлений (ВП), нуждаются в дальнейшем изучении легочные, кардиоваскулярные и ренальные поражения в раннем периоде РА.

Впервые с попыткой систематизировать и показать гетерогенность ВП РА выступил Р.А. Васон в 1989 г., предложив классификацию экстраартикулярных симптомов в зависимости от факторов, лежащих в основе их развития, и высказал точку зрения о существовании патогенетических различий в механизмах развития «собственно ревматоидных» системных проявлений (таких, как серозит и ревматоидные узлы) и васкулита [23, 24]. E.D. Harris [25] предложил несистематизированный список СП, называя их осложнениями, оговаривая ревматоидные узлы, органный васкулит, кожные язвы, периферическую невропатию, амилоидоз почек, токсическую лекарственную нефропатию, кардиальные осложнения, гематологические нарушения, суставные фистулы, инфекцию и др. S. Turesson et al. в 1999 г. представили критерии (т.н. Мальме-критерии), включающие 17 ВП РА и их дефиниции, при этом первые 8 критериев (перикардит, плеврит, синдром Фелти, васкулит, невропатия, поражение глаз, нефрит и висцеральный васкулит), по их мнению, расценивались как «серьезные» ВП, наличие которых позволяет выделять группы больных РА с особенно неблагоприятным жизненным прогнозом [26].

Попыткой изучения ВП РА именно на ранних стадиях можно назвать исследование Т.С. Сальниковой и Р.М. Балабановой [27]: среди 90 пациентов, которым в первые 6 месяцев от начала заболевания был установлен

диагноз РА, у 30 пациентов отмечались внесуставные проявления: лихорадка  $>38^{\circ}\text{C}$  (11 человек), снижение массы тела  $>5$  кг (11 человек), лимфаденопатия (10 человек), гепатоспленомегалия (2 человека). Однако указанные проявления носят неспецифический характер, поражение внутренних органов в исследовании не изучалось.

В работе И.Б. Беляевой и соавт. описана сравнительная оценка частоты и выраженности ВП у пациентов с ранним РА при различной длительности течения [17]. При продолжительности заболевания более 3 месяцев (1-я группа) наблюдалась большая частота ВП по сравнению с длительностью менее 3 месяцев (2-я группа) (68,8 и 31,3% соответственно), при этом во 2-й группе пациентов ВП были неспецифическими (миалгии, похудание, лихорадка, лимфаденопатия, амиотрофии), имелись только единичные случаи выпотного плеврита и васкулита, в 1-й же группе на фоне уменьшения частоты неспецифических проявлений увеличился процент встречаемости плеврита и васкулита, впервые диагностировался миокардит, нефрит.

**Поражение легких** при раннем РА – одно из наиболее часто встречаемых проявлений, развивается у 10–20% больных [28], однако данные о различных вариантах поражения легких при раннем РА недостаточно изучены, систематизированы и представлены в литературе. Поражение легких на ранних стадиях РА включает поражение дыхательных путей, и, возможно, легкие следует рассматривать как место инициации патологического процесса при РА [29]. Курение служит триггером поражения легких, но нельзя исключать и существование других факторов, стимулирующих местное воспаление дыхательных путей [30]. Курение как фактор риска развития интерстициального поражения легких (ИПЛ) при РА подтверждено значительным процентом курильщиков среди больных РА с ИПЛ (63%), у которых оказался высокий индекс курильщика ( $24,6 \pm 4,2$ ) [31]. К факторам риска развития ИПЛ при РА исследователи относят возраст пациента в дебюте заболевания: чем старше пациент при дебюте РА, тем больше риск развития ИПЛ [32–34].

В нескольких исследованиях получены убедительные доказательства того, что легочные аномалии на компьютерной томографии (КТ) высокого разрешения могут наблюдаться рано и часто, даже у бессимптомных пациентов. Н. Dong et al. при КТ-исследовании 18 больных ранним РА у 7 (37%) пациентов установили исходные аномалии, включая утолщение перегородки, образование матового стекла и/или тракционный бронхоэктаз [35]. Это т.н. интерстициальные аномалии легких (ИАЛ) – визуализирующие признаки вышеуказанных изменений, которые не дают оснований установить диагноз ИПЛ и, по мнению некоторых авторов, представляют собой субклиническое заболевание [36]. При последующем наблюдении у 6 (86%) из 7 субъектов с ИАЛ отмечалось прогрессирование, в то время как у 10 (91%) из 11 пациентов без ИАЛ сохранялась стабильность состояния. Таким образом, согласно данным Н. Dong et al. рентгенографические ИАЛ наблюдались у 39% больных ранним РА без респираторных симптомов, а через год наблюдения у большинства пациентов с ИАЛ наблюдалось рентгенологическое прогрессирование, в то время как у пациентов без ИАЛ при первичном обследовании новые ИАЛ не развивались [35]. Е. Gabbay et al. установлено, что из 36 пациентов с ранним РА 21 имел хотя бы одну рентгенологическую аномалию [37]. J. Chen et al. опубликовали исследование с участием 103 пациентов (одна из крупнейших изученных до сих пор когорт), где у 61% пациентов на КТ-изображении были выявлены изменения, причем более частой находкой был признак «матового стекла» [38]. К. Nara et al., А. Foster et al. в своих исследованиях установили легочную патологию, которая даже предшествует развитию артрита у серопозитивных пациентов [39, 40]. Интересны данные российских исследователей о поражении легких в раннем периоде заболевания. Так, КТ-признаки ИПЛ считаются довольно частым ВП и обнаруживаются у 23% пациентов с длительностью РА до 3 лет, при этом симптом «матового стекла» встречался в 58% случаев, диффузионная способность легких у обследуемых с длительностью РА до 3 лет

была достоверно ниже, чем у пациентов, страдающих РА от 3 до 9 лет [31]. В то же время оценка респираторных жалоб у больных ранним РА не проводилась ни отечественными, ни зарубежными авторами.

**Поражение сердечно-сосудистой системы** занимает особое место в развитии раннего РА. Патология системы кровообращения на ранних этапах РА представлена миокардитом, выпотным перикардитом, эндокардитом, аортитом, коронариитом и др. на фоне иммуновоспалительного процесса и является одной из ведущих причин повышенной летальности больных РА [17]. Одной из основных причин летальности при РА являются сердечно-сосудистые катастрофы (инфаркт миокарда – ИМ, инсульт, внезапная сердечная смерть), обусловленные ранним развитием и быстрым прогрессированием атеросклеротического поражения сосудов [1, 41]. Показано, что увеличение риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при РА связано не только с традиционными факторами риска, но и с иммуновоспалительными механизмами, лежащими в основе патогенеза РА и атеросклероза [42]. Стоит предположить, что, воздействуя на патогенетические механизмы раннего РА, можно предотвратить развитие сердечно-сосудистых проявлений на ранних стадиях РА. Так, по данным ряда авторов, отмечено резкое увеличение (на 60%) риска развития ИМ сразу после дебюта РА [43, 44]. Результаты исследований свидетельствуют о высокой частоте развития сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с РА [45].

В большом популяционном исследовании показано, что риск острого коронарного синдрома у пациентов с ранним РА остается выше, чем в общей популяции, несмотря на улучшение контроля активности заболевания и обнадеживающую тенденцию в снижении сердечно-сосудистого риска в данной когорте [50]. В исследовании Е.В. Удачкиной [46] частота случаев атеросклероза сонных артерий, утолщения комплекса интима-медиа сонных артерий (СА) и кальциноза коронарных артерий (ККА) у больных ранним РА до использования базисных противовоспалительных препаратов была высокой и составля-

ла соответственно 55,4%, 51,4 и 45,0%, что значительно превысило в российской популяции показатели толщины интима-медиа (ТИМ) СА (5%) [47]. Результаты работ, посвященных изучению ТИМ СА и атеросклеротических бляшек СА, свидетельствуют о вовлечении артериальной стенки в патологический процесс уже на ранних стадиях РА [48, 49]. Однако некоторые авторы показали, что частота и выраженность ККА у больных ранним РА и в группе контроля значимо не различались [50]. Вероятно, указанные различия в частоте и выраженности ККА могут быть связаны с гетерогенностью иммуновоспалительного статуса, степенью активности и длительностью заболевания РА. Ревматоидный фактор [(РФ)-позитивность] является независимым фактором риска ишемической болезни сердца среди как пациентов с РА, так и в общей популяции [51].

Оценивая поражение миокарда при различных вариантах РА, В.И. Мазуров и соавт. показали, что в группе раннего РА, включившей 9 пациентов, заболевания миокарда не выявлены, кроме того, в этой группе отмечен достоверно более низкий уровень мозгового натрийуретического пептида В-типа по сравнению с 1-й и 2-й группами пациентов, получавших терапию инфликсимабом и базисных противовоспалительных препаратов соответственно, что связано с отсутствием сердечно-сосудистых заболеваний и более молодым средним возрастом в группе [52].

В. Løgstrup et al., исследуя функцию миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с очень ранним РА, не имевших в анамнезе ИМ или хронической сердечной недостаточности (ХСН), обнаружили, что пациенты с высокой активностью заболевания и повышенными высокими титрами антител к циклическому цитруллированному пептиду (АЦЦП) имели повышенную функцию ЛЖ по сравнению с пациентами с меньшей активностью заболевания в самой ранней фазе заболевания РА [53]. Эти результаты вносят свой вклад в растущий спектр исследований, которые предполагают изменение в функции ЛЖ у больных ранним РА [53]. Развивающаяся доказательная база подтверждает наличие у них субклиниче-

ской болезни сердца [54, 55], однако в опубликованных работах исследованы пациенты с длительной продолжительностью заболевания, а не с ранним РА.

Заслуживают внимания результаты исследования И.В. Кирилловой, согласно которым у 33% больных ранним РА выявлена ХСН преимущественно с сохраненной систолической функцией, у 48% пациентов – диастолическая дисфункция (ДД) ЛЖ и у 23% – ДД правого желудочка (ПЖ), у 22% пациентов регистрировалась бессимптомная ДД ЛЖ, у 10% – ДД ПЖ, ремоделирование миокарда ЛЖ отмечено у больных как с ХСН (79%), так и без нее (30%), а у больных ранним РА концентрация N-терминального натрийуретического пептида (NT-proBNP) отмечена достоверно выше, чем в контрольной группе ( $p < 0,0001$ ) [56].

Ранее проведенные аутопсийные исследования миокарда указывают на более высокую распространенность перикардита и коронарного васкулита у больных РА, чем у пациентов без РА [57, 58]. По данным эхокардиографических (Эхо-КГ) исследований, частота выявления перикардита у больных РА была значительно ниже, чем на вскрытии (2% против 29–40%) [59]. Использование чреспищеводной Эхо-КГ в 30% случаев у пациентов с РА выявил бессимптомный перикардит [60]. Частота васкулита коронарных артерий при аутопсии достигает 20%, хотя данная патология редко диагностируется прижизненно. Также установлено, что у пациентов с РА без ВП ХСН встречалась реже, чем у пациентов с ВП (ревматоидные узелки, перикардит, и коронарный васкулит) [61].

**Поражение сосудов.** Отдельным вопросом ВП раннего РА стоит поражение сосудов, которое может как рассматриваться в рамках поражения сердечно-сосудистой системы, так и составлять отдельную нозологическую форму. РВ встречается у 8–20% больных ранним РА, клиническими признаками являются дигитальный артериит, трофические язвы, периферическая невропатия, васкулит внутренних органов, пальпируемая мелкоочечная пурпура, сетчатое ливедо [17]. В литературе опубликован необычный случай РВ с вовлечением печеночной артерии в очень раннем периоде РА у 72-летней женщины, стра-

давшей полиартралгией на протяжении 2 месяцев [62]. Поскольку у нее выявлялась *livedo reticularis*, а дисфункция печени была атипичной для РА, проведена чрескожная игольчатая биопсия печени с выявлением артериита средней печеночной артерии. Отсутствие при обширном исследовании доказательств других системных причин послужило основанием диагностирования РВ с вовлечением печеночных артерий [63, 64]. Это наличие РВ на ранних стадиях заболевания является редким, отличным от «классических» РВ, развивавшихся при установленном заболевании РА с «перегоревшим» синовиальным воспалением, и предполагавшим важность длительной воспалительной нагрузки в патогенезе РВ [65]. Таким образом, указанный случай включает важный клинический вывод, согласно которому РВ может осложнить раннее течение РА или же быть его дебютным проявлением, когда сосудистое воспаление может не ограничиваться синовиальной оболочкой, а развиваться системно в ходе иммунного патогенеза РА.

До сих пор присутствуют дискуссии, является ли РВ осложнением или проявлением РА, в связи с чем в публикациях РВ называют как проявлением, так и осложнением РА [62–65]. Таким образом, наличие СП оказывают значительное влияние на развитие ССО у больных ранним РА.

**Почечная патология при РА.** Невозможно недооценить роль почечной патологии при раннем РА, встречающейся в 10–25% случаев и может быть связана с развитием иммунокомплексного гломерулонефрита или вторичного амилоидоза (при длительном течении РА), а также носить ятрогенный характер, обусловленный проводимой противоревматической терапией [17]. В связи с этим поражение почек при РА вызвано воздействием двух основных факторов: активности хронического воспаления и нефротоксичности используемых для лечения лекарственных препаратов, однако в последние годы наблюдается патоморфоз поражения почек при РА с уменьшением частоты вторичного амилоидоза, что связано с прогрессированием в фармакотерапии [66]. Развитие хронической болезни почек (ХБП) со снижением скорости клу-

бочковой фильтрации (СКФ)  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup> у пациентов с РА отмечается достоверно чаще, чем у пациентов без РА [66]. Так, в одном исследовании установлено, что распространенность ХБП среди пациентов с РА составляет 24,5% [67]. В работе L. Hickson et al. за 20 лет наблюдения частота развития ХБП среди больных РА с исходно нормальной СКФ составила 25,1% [68]. В США распространенность ХБП при РА составляет 13,3%, что в 2 раза превышает таковую в общей популяции [69]. По данным исследований, проведенных в Российской Федерации, частота ХБП у больных РА варьируется от 20,3 до 43,6% [70–72]. А.П. Ребров и соавт. при обследовании 301 больного РА у 44,5% выявили различные изменения в анализах мочи при нормальной величине СКФ, при этом у 20,3% наблюдалось снижение СКФ  $< 60$  мл/мин/1,73 м<sup>2</sup>, альбуминурия выявлена у 76% пациентов с РА без предшествующих заболеваний почек, маркеры канальцевой дисфункции – у 82% больных [72]. К наиболее частым морфологическим формам поражения почек при РА относятся амилоидоз, мезангиопролиферативный гломерулонефрит, мембранозная нефропатия, минимальные изменения и интерстициальный нефрит, в т.ч. обусловленный приемом нестероидных противовоспалительных средств [73, 74]. Накопленные данные свидетельствуют, что вовлечение почек при РА влияет на прогноз больных, особенно с учетом тесной связи ХБП с высоким риском ССО и общей смертностью [67, 75–78].

Не могут остаться без внимания работы отечественных ученых, посвященных оценке механизма повреждения почек, характера и структуры почечной патологии при РА [66, 70–72, 79, 80–82], а также поиску ранних маркеров ревматоидного повреждения почек [72, 79, 81]. В некоторых работах изучалось состояние почек в зависимости от длительности заболевания [72, 81], однако выбранные когорты включали пациентов с длительностью РА до 5 лет, что не позволяет объективно оценивать поражение почек только при раннем РА.

## Заключение

Таким образом, своевременная диагностика СП РА на ранних этапах явля-

ется непростой задачей, представляет большие трудности и диктует необходимость применения современных и высокоинформативных лабораторных, инструментальных и морфологических методов диагностики [7, 41, 83–89]. Данные литературы свидетельствуют: тщательный анализ характера СП раннего РА способствует своевременному выявлению пациентов с агрессивным и быстропрогрессирующим вариантом, что обеспечит рациональную основу для раннего и активного лечения РА, следовательно, снижения инвалидизации и увеличения продолжительности жизни [8, 12, 52]. Изучение гетерогенности

ВП раннего РА, разработка диагностических критериев различных вариантов СП, выделение на ранних этапах заболевания индикаторов неблагоприятного течения требуют от современной науки дальнейших клинических исследований.

**Источник финансирования.** Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Авторы не получали гонорар за статью.

**Вклад авторов.** Все авторы в равной мере принимали участие в разработке концепции статьи и в написании руко-

писи. Окончательная версия рукописи одобрена всеми авторами.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Funding.** The study was not sponsored. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript to print. The authors did not receive royalties for the article.

**Contribution of authors.** All authors equally participated in the development of the concept of the article and in the writing of the manuscript. The final version of the manuscript was approved by all authors.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Насонов Е.Л., Каратеев Д.Е., Балабанова Р.М. Ревматоидный артрит. В кн.: Е.Л. Насонов, В.А. Насонова, ред. Ревматологии. Национальное руководство. М., 2008. С. 290–331. [Nasonov E.L., Karateev D.E., Balabanova R.M. Rheumatoid arthritis. In the book: E.L. Nasonov, V.A. Nasonova, ed. Rheumatology. National leadership. M., 2008. P. 290–331. (In Russ.).]
2. Ассоциация ревматологов России. Клинические рекомендации по диагностике и лечению ревматоидного артрита. 2013. [Association of rheumatologists of Russia. Clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of rheumatoid arthritis. 2013. (In Russ.).]
3. Общая заболеваемость взрослого населения России в 2017 г. Статистический сборник, часть IV. М., 2018. [General morbidity of the adult population of Russia in 2017 Statistical collection, part IV. M., 2018. (In Russ.).]
4. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis. *Lancet*. 2016;388(10055):2023–38. Doi: 10.1016/S0140-6736(16)0173-8.
5. Сигидин Р.А., Тусева Н.Г., Иванова М.И. Диффузные болезни соединительной ткани. Руководство для врачей. М., 2004. 638 с. [Sigidin Ya.A., Guseva N.G., Ivanova M.I. Diffuse connective tissue diseases. A guide for physicians. M., 2004. 638 p. (In Russ.).]
6. Чичасова Н.В., Владимиров С.А., Имаметдинова Г.Р. и др. Функциональные исходы ревматоидного артрита при различных способах противовоспалительной терапии. *Научно-практическая ревматология*. 2010;2:30–6. [Chichasova N.V., Vladimirov S.A., Imametdinova G.R. et al. Functional outcomes of rheumatoid arthritis with various methods of anti-inflammatory therapy. *Nauchno-prakticheskaya reumatologiya*. 2010;2:30–6. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2010-1413.
7. Назаров Б.Д., Саидов Е.У., Халилова Д.А. и др. Ревматоидный артрит с системными проявлениями: диагностика, индикаторы неблагоприятного течения. *Научно-практическая ревматология*. 2012;50(6):45–9. Nazarov B.D., Saidov Y.U., Khalilova D.A., et al. Rheumatoid arthritis with systemic manifestations: diagnosis, indicators of an unfavorable course. *Nauchno-prakticheskaya reumatologiya*. 2012;50(6):45–9. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2012-1293.
8. Фоломеева О.М., Насонов Е.Л., Андрианова И.А. и др. Ревматоидный артрит в ревматологической практике России: тяжесть заболевания в российской популяции больных. Одномоментное (поперечное) эпидемиологическое исследование (RAISER). *Научно-практическая ревматология*. 2010;1:50–60. Folomeeva O.M., Nasonov E.L., Andrianova I.A. et al. Rheumatoid arthritis in rheumatological practice in Russia: the severity of the disease in the Russian population of patients. One-time (cross-sectional) epidemiological study (RAISER). *Nauchno-prakticheskaya reumatologiya*. 2010;1:50–60. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2010-1406.
9. Немчинов Е.Н. Функциональное состояние левого желудочка у больных ревматоидным артритом с наличием подкожных ревматоидных узелков. *Клиническая медицина*. 2006;9:35–9. Nemchinov E.N. The functional state of the left ventricle in patients with rheumatoid arthritis with the presence of subcutaneous rheumatoid nodules. *Klinicheskaya meditsina*. 2006;9:35–9. (In Russ.).]
10. Тусева И.А., Демидова Н.В., Сорока Н.Е. и др. Молекулярно-генетическая характеристика раннего ревматоидного артрита. *Молекулярная медицина*. 2016;14(1):15–21. [Guseva I.A., Demidova N.V., Soroka N.E. et al. Molecular genetic characteristics of early rheumatoid arthritis. *Molekulyarnaya meditsina*. 2016;14(1):15–21. (In Russ.).]
11. McInnes I.B., Schett G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 2011;365:2205–19. Doi: 10.1056/NEIMr1004965.
12. Каратеев Д.Е. Современный взгляд на проблему быстропрогрессирующего ревматоидного артрита. *Современная ревматология*. 2010;2:37–42. [Karateev D.E. A modern view on the problem of rapidly progressive rheumatoid arthritis. *Sovremennaya reumatologiya*. 2010;2:37–42. (In Russ.). doi: 10.14412/1996-7012-2010-600.
13. Вакуленко О.Ю., Кричевская О.А., Эрдес Ш.Ф. Прогрессирование деструкции суставов у больных ревматоидным артритом. *Научно-практическая ревматология*. 2011;3:69–74. [Vakulenko O.Yu., Kricheskaya O.A., Erdes Sh.F. Progression of destruction of joints in patients with rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya reumatologiya*. 2011;3:69–74. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2011-575.
14. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Амирджанова В.Н. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология*. 2011;1:21–6. [Galushko E.A., Erdes Sh.F., Amirzhanova V.N. Features of the diagnosis of rheumatoid arthritis in real clinical practice. *Nauchno-prakticheskaya reumatologiya*. 2011;1:21–6. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2011-863.
15. Соловьев С.К., Иванова М.М., Соловьев С.К., Иванова М.М. Современные аспекты глюкокортикоидной терапии ревматических заболеваний. *Пульс-терапия: Терапевтический архив*. 2009;81(6):73–7. [Solov'ev S.K., Ivanova M.M., Solov'ev S.K., Ivanova M.M. Modern aspects of glucocorticoid therapy of rheumatic diseases. Pulse therapy. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2009;81(6):73–7.

- (In Russ.).
16. Gonzalez A, Kremers M.H., Crowson C.S., et al. Survival trends risk factors for mortality in rheumatoid arthritis. *Int J Adv Rheumatol*. 2005;3:38–46.
  17. Белеева И.Б., Мазуров В.И., Трофимова Т.Н., Трофимов Е.А. Ранний ревматоидный артрит: современные возможности диагностики и лечения. СПб., 2018. 138 с. [Belyaeva I.B., Mazurov V.I., Trofimova T.N., Trofimov E.A. Early rheumatoid arthritis: modern diagnostic and treatment options. SPb., 2018. 138 p. (In Russ.).]
  18. Aletaha D., Neogi T., Silman A.J., et al. 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthr. Rheum*. 2010;62(9):2569–81. Doi: 10.1002/art.27584.
  19. Коваленко В.Н., Рекалов Д.Г. Ранняя диагностика ревматоидного артрита: значение инструментальных и лабораторных методов исследования. Украинский ревматологический журнал. 2009;1(35):53–5. [Kovalenko V.N., Rekalov D.G. Early diagnosis of rheumatoid arthritis: the value of instrumental and laboratory research methods. *Ukrainian rheumatological journal=Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal*. 2009;1(35):53–5. (In Russ.). Doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204573.
  21. Насонов Е.Л., Мазуров В.И., Каратеев Д.Е. и др. Проект рекомендаций по лечению ревматоидного артрита Ассоциации ревматологов России 2014 (часть 1). *Научно-практическая ревматология*. 2014;52(5):477–94. [Nasonov E.L., Mazurov V.I., Karateev D.E. et al. Draft recommendations for the treatment of rheumatoid arthritis of the Russian Association of Rheumatologists 2014 (part 1). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2014;52(5):477–94. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2014-477-494.
  22. Шостак Н.А., Мурадьянц А.А., Логинава Т.К., Тимофеев В.Т. Клинико-иммунологические особенности раннего ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2004;42(1):15–8. [Shostak N.A., Muradyants A.A., Loginova T.K., Timofeev V.T. Clinical and immunological features of early rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2004;42(1):15–8. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2004-1376.
  23. Cojocaru M., Cojocaru I.M., Silosi I., et al. Extra-articular Manifestations in Rheumatoid Arthritis. *Maedica (Bucur)*. 2010;5(4):286–91.
  24. Бестаев Д.В., Каратеев Д.Е., Насонов Е.Л. Системные проявления ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):76–80. [Bestaev D.V., Karateev D.E., Nasonov E.L. Systemic manifestations of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(1):76–80. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2013-1206.
  25. Harris E.D. Extra-articular complications of rheumatoid arthritis. In: *Textbook of Rheumatol*. 4th ed. Ed. by W. Kelley et al. 1993. P.895–900.
  26. Turesson C., O'Fallon W.M., Crowson C.S., et al. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann Rheum Dis*. 2003;62(8):722–27. Doi: 10.1136/ard.62.8.722.
  27. Сальникова Т.С., Балабанова Р.М. К вопросу о ранней диагностике ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология*. 2003;41(2):7–10. [Salnikova T.S., Balabanova R.M. To the question of early diagnosis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003;41(2):7–10. (In Russ.). doi: 10.14412/1995-4484-2003-760.
  28. McInnes I.B., Schett G. Cytokines in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Immunol*. 2007;7(6):429–42.
  29. Demonuelle M. Lung abnormalities in subjects with elevations of rheumatoid arthritis-related autoantibodies without arthritis by examination and imaging suggest the lung is an early and perhaps initiating site of inflammation in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2012;71(Suppl. 1):A25–A25. Doi: 10.1136/annrheumdis-2011-201231.16.
  30. Di Giuseppe D., Discacciati A., Orsini N., Wolk A. Cigarette smoking and risk of rheumatoid arthritis: a dose-response meta-analysis. *Arthr Res Ther*. 2014;16(2):R61. Doi: 10.1186/ar4498.
  31. Бестаев Д.В., Божьева Л.А., Волков А.В. и др. Субклиническая форма интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите. *Клиницист*. 2015;9(1):30–6. [Bestaev D.V., Bozheva L.A., Volkov A.V. et al. Subclinical form of interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Klinitsist*. 2015;9(1):30–6. (In Russ.). Doi: 10.17650/1818-8338-2015-1-30-36.
  32. Ascherman D.P. Interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Curr Rheumatol Rep*. 2010;12(5):363–69. Doi: 10.1007/s11926-010-0116-z.
  33. Gochoico B.R., Avila N.A., Chow C.K., et al. Progressive preclinical interstitial lung disease in rheumatoid arthritis. *Arch Intern Med*. 2008;168(2):159–66. Doi: 10.1001/archinternmed.2007.59.
  34. Weyand C.M., Schmidt D., Wagner U., Goronzy J.J. The influence of sex on the phenotype of rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum*. 1998;41(5):817–22. Doi: 10.1002/1529-0131(199805)41:5<817::AID-ART73.0.CO;2-S.
  35. Dong H., Julien P.J., Demonuelle M.K., et al. Interstitial lung abnormalities in patients with early rheumatoid arthritis: A pilot study evaluating prevalence and progression. *Eur J Rheumatol*. 2019;6(4):193–98. Doi: 10.5152/eurjrheum.2019.19044.
  36. Doyle T.J., Dellaripa P.F., Batra K., et al. Functional impact of a spectrum of interstitial lung abnormalities in rheumatoid arthritis. *Chest*. 2014;146(1):41–50. Doi: 10.1378/chest.13-1394.
  37. Gabbay E., Tesile R., Will R., et al. Interstitial lung disease in recent onset rheumatoid arthritis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt. 1):528–35. Doi: 10.1164/ajrccm.156.2.9609016.
  38. Chen L., Shi Y., Wang X., et al. Asymptomatic preclinical rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. *Clin Dev Immunol*. 2013;2013:406927. Doi: 10.1155/2013/406927.
  39. Dudek M., Kabanza-Oleky M., Migaj J., et al. Difficult diagnosis of heart failure in rheumatoid arthritis: six-year follow-up of constrictive pericarditis. *Kardiol Pol*. 2018;76(3):675. Doi: 10.5603/KP.2018.0066.
  40. Foster C.S., Forstot S.L., Wilson L.A. Mortality rate in rheumatoid arthritis patients developing necrotizing scleritis or peripheral ulcerative keratitis. Effects of systemic immunosuppression. *Ophthalmol*. 1984;91(10):1253–63. Doi: 10.1016/s0161-6420(84)34160-4.
  41. Meune C., Touzé E., Trinquart L., Alfanore Y. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Rheumatol (Oxford)*. 2009;48(10):1309–13. Doi: 10.1093/rheumatology/kep252.
  42. Новикова Д.С., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Артериальная гипертензия при ревматоидном артрите. *Научно-практическая ревматология*. 2011;49(3):52–68. [Novikova D.S., Popkova T.V., Nasonov E.L. Arterial hypertension in rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2011;49(3):52–68. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2011-574.
  43. Maradit-Kremers H., Crowson C.S., Nicola P.J., et al. Increased unrecognized coronary heart disease and sudden deaths in rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthr Rheum*. 2005;52(2):402–11. Doi: 10.1002/art.20853.
  44. Fonarow G.C., Horwich T.B. Prevention of heart failure: effective strategies to combat the growing epidemic. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(1):8–17.
  45. Халилова Д.А., Назаров Б.Д., Саидов Е.У., Зубайдов Р.Н. Структурно-функциональное состояние левых отделов сердца у больных ревматоидным артритом: связь с клинико-иммунологическими особенностями заболевания и артериальной гипертензией. *Научно-практическая ревматология*. 2013;51(1):21–7. [Khalilova D.A., Nazarov B.D., Saidov E.U., Zubaidov R.N. Structural and functional state of the left heart in patients with rheumatoid arthritis: relationship with clinical and immunological features of the disease and arterial hypertension. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2013;51(1):21–7. (In Russ.). Doi: 10.14412/1995-4484-2013-1196.
  46. Удачкина Е.В., Новикова Д.С., Попкова Т.В.

- Прогрессирование атеросклероза сонных артерий у больных ранним ревматоидным артритом на фоне противоревматической терапии, проводимой по принципу «Лечение до достижения цели». *Научно-практическая ревматология*. 2018;56(4):449–55. [Udachkina E.V., Novikova D.S., Popkova T.V. Progression of atherosclerosis of the carotid arteries in patients with early rheumatoid arthritis against the background of antirheumatic therapy, carried out according to the principle of «Treatment to reach the goal». *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2018;56(4):449–55. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2018-449-455.
47. Бойцов С.А., Кухарчук В.В., Карпов Ю.А. и др. Субклинический атеросклероз как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2012;11(3):82–6. [Boytsov S.A., Kukharchuk V.V., Karpov Yu.A. et al. Subclinical atherosclerosis as a risk factor for cardiovascular complications. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2012;11(3):82–6. doi: 10.15829/1728-8800-2012-3-82-86.
48. Ambrosino P, Lupoli R, Di Minno A, et al. Subclinical atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. A meta-analysis of literature studies. *Thromb Haemost*. 2015;113(5):916–30. doi: 10.1160/TH14-11-0921.
49. Hannawi S, Haluska B, Marwick TH, Thomas R. Atherosclerotic disease is increased in recent-onset rheumatoid arthritis: a critical role for inflammation. *Arthr Res Ther*. 2007;9(6):R116. doi: 10.1186/ar2323.
50. Chung C.P, Deser A, Raggi P, et al. Increased coronary-artery atherosclerosis in rheumatoid arthritis: relationship to disease duration and cardiovascular risk factors. *Arthr Rheum*. 2005;52(10):3045–53. doi: 10.1002/art.21288.
51. Edwards C.J, Syddall H, Goswami R, et al. The autoantibody rheumatoid factor may be an independent risk factor for ischaemic heart disease in men. *Heart*. 2007;93(10):1263–67. doi: 10.1136/hrt.2006.097816.
52. Мазуров В.И., Кольцов А.В., Топорков М.М. и др. Оценка поражения миокарда при различных вариантах ревматоидного артрита на фоне базисной и биологической терапии (инфликсимабом). *Научно-практическая ревматология*. 2010;48(6):10–6. [Mazurov V.I., Koltsov A.V., Toporkov M.M. Evaluation of myocardial damage in various types of rheumatoid arthritis against the background of basic and biological therapy (infliximab). *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2010;48(6):10–6. (In Russ.)]. doi: 10.14412/1995-4484-2010-817.
53. Løgstrop B.B., Deibjerg L.K., Hedemann-Andersen A., Ellingsen T. Left ventricular function in treatment-naïve early rheumatoid arthritis. *Am J Cardiovasc Dis*. 2014;4(2):79–86.
54. Sitia S, Tomasoni L, Cicala S, et al. Detection of preclinical impairment of myocardial function in rheumatoid arthritis patients with short disease duration by speckle tracking echocardiography. *Int J Cardiol*. 2012;160(1):8–14. doi: 10.1016/j.ijcard.2011.03.012.
55. Fine N.M., Crowson C.S., Lin G., et al. Evaluation of myocardial function in patients with rheumatoid arthritis using strain imaging by speckle-tracking echocardiography. *Ann Rheum Dis*. 2014;73(10):1833–39. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-203314.
56. Peters M.J., Welsh P, McInnes I.B., et al. Tumor necrosis factor alpha blockade reduces circulating N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels in patients with active rheumatoid arthritis: results from a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis*. 2010;69:1281–5. doi: 10.1136/ard.2009.119412.
57. Cathcart E.S., Spodick D.H. Rheumatoid heart disease. A study of the incidence and nature of cardiac lesions in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*. 1962;266:959–64. doi: 10.1056/NEJM196205102661901.
58. Kim D., Cho S.K., Choi C.B., et al. Impact of interstitial lung disease on mortality of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int*. 2017;37(10):1735–45. doi:10.1007/s00296-017-3781-7.
59. Gonzalez-Juanatey C, Testa A, Garcia-Castelo A, et al. Echocardiographic and Doppler findings in long-term treated rheumatoid arthritis patients without clinically evident cardiovascular disease. *Semin Arthr Rheum*. 2004;33(4):231–38. doi: 10.1053/j.semarthrit.2003.09.011.
60. Felker G.M., Thompson R.E., Hare J.M., et al. Underlying causes and long-term survival in patients with initially unexplained cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342(15):1077–84. doi: 10.1056/NEJM200004133421502.
61. Yurchak P.M., Deshpande V. Case 2-2003: A 60-year-old man with mild congestive heart failure of uncertain cause. *N Engl J Med*. 2003;348:243–9.
62. Lee J.E., Kim J.J., Cho M.S., Lee J. A Case of Rheumatoid Vasculitis Involving Hepatic Artery in Early Rheumatoid Arthritis. *J Korean Med Sci*. 2017;32(7):1207–10. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1207.
63. Parker B., Chattopadhyay C. A case of rheumatoid vasculitis involving the gastrointestinal tract in early disease. *Rheumatol (Oxford)*. 2007;46(11):1737–8. doi:10.1093/rheumatology/kem237.
64. Sandhu S.K., Choy G. Vasculitis of the gallbladder in early rheumatoid arthritis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013:bcr2012008228. doi: 10.1136/bcr-2012-008228.
65. Makol A., Crowson C.S., Wetter D.A., et al. Vasculitis associated with rheumatoid arthritis: a case-control study. *Rheumatol (Oxford)*. 2014;53(5):890–99. doi: 10.1093/rheumatology/ket475.
66. Чеботарева Н.В., Гуляев С.В., Андросова Т.В., Милованова Л.Ю. Хроническая болезнь почек у больных ревматоидным артритом: частота, факторы риска, варианты поражения почек. *Терапевтический архив*. 2019;91(5):129–33. [Chebotareva N.V., Gulyaev S.V., Androsova T.V., Milovanova L.Yu. Chronic kidney disease in patients with rheumatoid arthritis: frequency, risk factors, variants of kidney damage. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2019;91(5):129–33. (In Russ.)]. doi: 10.26442/0403660.2019.05.000255.
67. Tokorojama T, Ando M, Setoguchi K, et al. Prevalence, incidence and prognosis of chronic kidney disease classified according to current guidelines: a large retrospective cohort study of rheumatoid arthritis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2017;32(12):2035–2042. doi: 10.1093/ndt/gfw315.
68. Hickson L.J., Crowson C.S., Gabriel S.E., et al. Development of reduced kidney function in rheumatoid arthritis. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:206–13. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.08.010.
69. Foster M.C., Rawlings A.M., Marrett E., et al. Potential effects of reclassifying CKD as a coronary heart disease risk equivalent in the US population. *Am J Kidney Dis*. 2014;63:753–60. doi: 10.1053/j.ajkd.2013.11.014.
70. Оранский С.П., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Давыдова А.Ф. Поражение почек при ревматоидном артрите: связь с факторами сердечно-сосудистого риска. *Нефрология*. 2017;21(5):42–7. [Oransky S.P., Eliseeva L.N., Kurinnaya V.P., Davydova A.F. Kidney damage in rheumatoid arthritis: association with cardiovascular risk factors. *Nefrologiya*. 2017;21(5):42–7. (In Russ.)]. doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-44-53.
71. Бапошин М.М., Выставкина Е.А. Клинические проявления и факторы риска поражения почек при ревматоидном артрите. *Фундаментальные исследования*. 2012;2:249–52. [Batyushin M.M., Vystavkina E.A. Clinical manifestations and risk factors for kidney damage in rheumatoid arthritis. *Fundamentalnye issledovaniya*. 2012;2:249–52. (In Russ.)].
72. Ребров А.П., Тяпкина М.А., Волошинова Е.В. Субклиническое поражение почек у пациентов с ревматоидным артритом. *Лечащий врач*. 2012;4:40–2. [Rebrov A.P., Tyapkina M.A., Voloshinova E.V. Subclinical kidney damage in patients with rheumatoid arthritis. *Lechashchii vrach*. 2012;4:40–2. (In Russ.)].
73. Makino H., Yoshinaga Y., Yamasaki Y, et al. Renal involvement in rheumatoid arthritis: analysis of renal biopsy specimens from 100 patients. *Mod*

- Rheumatol.* 2002;12:148–54. doi: 10.3109/s101650200025.
74. Helin H.L., Korpela M.M., Mustonen I.T., Pasternack A.I. Renal biopsy findings and clinicopathologic correlations in rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 1995;38(2):242–47. doi: 10.1002/art.1780380213.
75. Lasing J., Kerkow J., Manger B., et al. Mortality in rheumatoid arthritis: the impact of disease activity, treatment with glucocorticoids, TNF $\alpha$  inhibitors and rituximab. *Ann Rheum Dis.* 2015;74(2):415–21. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204021.
76. Holmqvist M., Ljung L., Askling J. Mortality following new-onset Rheumatoid Arthritis: has modern Rheumatology had an impact? *Ann Rheum Dis.* 2018;77(1):85–91. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-212131.
77. Kim H.W., Lee C.K., Cha H.S., et al. Effect of anti-tumor necrosis factor alpha treatment of rheumatoid arthritis and chronic kidney disease. *Rheumatol Int.* 2015;35(4):727–34. doi: 10.1007/s00296-014-3146-4.
78. Chiu H.Y., Huang H.L., Li C.H., et al. Increased Risk of Chronic Kidney Disease in Rheumatoid Arthritis Associated with Cardiovascular Complications – A National Population-Based Cohort Study. *PLoS One.* 2015;10(9):e0136508. doi: 10.1371/journal.pone.0136508.
79. Оранский С.П., Елисеева Л.Н., Куринная В.П., Давыдова А.Ф. Нефринурия при нефротическом синдроме у пациентов с ревматоидным артритом. *Нефрология.* 2014;18(5):23–7. [Oransky S.P., Eiseeva L.N., Kurinnaya V.P., Davydova A.F. Nephriuria in nephrotic syndrome in patients with rheumatoid arthritis. *Nefrologiya.* 2014;18(5):23–7. (In Russ.)]
80. Калюжина М.И., Бухарова Е.О., Шатута А.Ю. и др. Функционально-морфологическое состояние почек у больных ревматоидным артритом. *Бюллетень сибирской медицины.* 2009; 8(4(2)):51–4. [Kalyuzhina M.I., Bukharova E.O., Shatuta A.Yu. and other Functional and morphological state of the kidneys in patients with rheumatoid arthritis. *Byulleten' sibirskoi meditsiny.* 2009; 8 (4 (2)): 51–4. (In Russ.)] doi: 10.20538/1682-0363-2009-4(2)-51-54.
81. Жигалов С.А., Бакина О.В., Васильевская О.А. Актуальные вопросы современной медицины. Сборник научных трудов по итогам международной ежегодной заочной научно-практической конференции с международным участием. Особенности субклинического поражения почек при ревматоидном артрите: в зависимости от длительности заболевания. Екатеринбург: 2014. С. 139–40. [Zhigalov S.A., Bazhina O.V., Vasilievskaya O.A. Topical issues of modern medicine. Collection of scientific papers on the results of the interuniversity annual correspondence scientific and practical conference with international participation. Features of subclinical kidney damage in rheumatoid arthritis, depending on the duration of the disease. Ekaterinburg, 2014. P. 139–40. (In Russ.)]
82. Постникова Г.А. Механизмы поражения почек у больных ревматоидным артритом (обзор литературы и собственные данные). *Вятский медицинский вестник.* 2003;1:68–76. [Postnikova G.A. Mechanisms of kidney damage in patients with rheumatoid arthritis (literature review and own data). *Vyatskii meditsinskii vestnik.* 2003;1:68–76. (In Russ.)]
83. Абдуазизова Н.Х., Набиева Д.А., Каимова М.В. и др. ФНО-альфа и интерлейкин-1 при поражении легких у больных ревматоидным артритом. VII конференция «Ревматология в реальной клинической практике». Сборник тезисов. Владимир, 2012. 5 с. [Abduazizova N.Kh., Nabieva D.A., Kaimova M.V. et al. TNF-alpha and interleukin-1 in lung damage in patients with rheumatoid arthritis. VII conference «Rheumatology in real clinical practice». Collection of abstracts. Vladimir, 2012. 5 p. (In Russ.)]
84. Новиков А.А., Александрова Е.Н., Черкасова М.В., Насонов Е.Л. Современные методы лабораторной диагностики ревматоидного артрита. *Научно-практическая ревматология.* 2010;48(1):31–45. [Novikov A.A., Aleksandrova E.N., Cherkasova M.V., Nasonov E.L. Modern methods of laboratory diagnosis of rheumatoid arthritis. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2010;48(1):31–45. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2010-1404.
85. Галушко Е.А., Эрдес Ш.Ф., Амиджанова В.Н. Особенности диагностики ревматоидного артрита в реальной клинической практике. *Научно-практическая ревматология.* 2011;49(1):21–6. [Galushko E.A., Erdes Sh.F., Amidzhanova V.N. Features of the diagnosis of rheumatoid arthritis in real clinical practice. Scientific and practical rheumatology. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011;49(1):21–6. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2011-363.
86. Каратеев Д.Е. Основные тенденции и вариабельности эволюции ревматоидного артрита: результаты многолетнего наблюдения. *Научно-практическая ревматология.* 2004;42(1):8–14. [Karateev D.E. Main trends and variability in the evolution of rheumatoid arthritis: results of long-term follow-up. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2004;42(1):8–14. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2004-1375.
87. Четина Е.В., Демидова Н.В., Каратеев Д.Е. и др. Гетерогенность первичных больных ревматоидным артритом по экспрессии генов в крови: теоретические основы дифференциального подхода к терапии. *Научно-практическая ревматология.* 2011;4:24–31. [Chetina E.V., Demidova N.V., Karateev D.E. et al. Heterogeneity of primary patients with rheumatoid arthritis by gene expression in the blood: theoretical foundations of a differential approach to therapy. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya.* 2011;4:24–31. (In Russ.)] doi: 10.14412/1995-4484-2011-57.
88. Бестаев Д.В., Бестаева Т.Д. К вопросу интерстициального поражения легких при ревматоидном артрите. *Современная ревматология.* 2014;8(4):48–53. [Bestaev D.V., Bestaeva T.D. On the issue of interstitial lung damage in rheumatoid arthritis. *Sovremennaya revmatologiya.* 2014;8(4):48–53. (In Russ.)] doi: 10.14412/2074-2711-2014-4-48-53.
89. Белецкий Д.А., Галушко Е.А. Персидин – дополнительный маркер дифференциальной диагностики анемий у больных ревматоидным артритом. VII конференция «Ревматология в реальной клинической практике». Сборник тезисов. Владимир, 2012. 9 с. [Belenkiy D.A., Galushko E.A. Percidin is an additional marker of differential diagnosis of anemia in patients with rheumatoid arthritis. VII conference «Rheumatology in real clinical practice». Collection of abstracts. Vladimir, 2012. 9 p. (In Russ.)]

Поступила / Received: 16.10.2021

Принята в печать / Accepted: 22.11.2021

Автор для связи: Давид Владимирович Бестаев, д.м.н., зав. кафедрой внутренних болезней № 3, Северо-Осетинская государственная медицинская академия, Владикавказ, Россия; davidbestaev@rambler.ru

Corresponding author: David V. Bestaev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Internal Medicine No. 3, North Ossetian State Medical Academy, Vladikavkaz, Russia; davidbestaev@rambler.ru

#### ORCID ID:

Д.В. Бестаев, <https://orcid.org/0000-0001-7051-067X>

А.А. Когушканиев, <https://orcid.org/0000-0003-4628-5219>



© Коллектив авторов, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.31-43>**Фасеточный синдром в клинической картине дорсопатий**А.М. Ткачев<sup>1</sup>, И.Е. Гордеева<sup>2</sup>, А.В. Епифанов<sup>3</sup>, Е.С. Акарачкова<sup>4</sup>, В.В. Журбенко<sup>1</sup>, А.В. Смирнова<sup>5</sup><sup>1</sup> Клиника Ткачева, Волгоград, Россия<sup>2</sup> Волгоградский государственный медицинский университет, ИНМФО, кафедра неврологии, психиатрии, мануальной медицины и медицинской реабилитации, Волгоград, Россия<sup>3</sup> Клиника Ткачева Епифанова, Москва, Россия<sup>4</sup> Международное общество «Стресс под контролем», Москва, Россия<sup>5</sup> Лечебно-диагностический центр «Медицинский институт им. Березина Сергея», Санкт-Петербург, Россия**Facet syndrome in the clinical picture of dorsopathies**A.M. Tkachev<sup>1</sup>, I.E. Gordeeva<sup>2</sup>, A.V. Epifanov<sup>3</sup>, E.S. Akarachkova<sup>4</sup>, V.V. Zhurbenko<sup>1</sup>, A.V. Smirnova<sup>5</sup><sup>1</sup> Tkachev Clinic, Volgograd, Russia<sup>2</sup> Volgograd State Medical University, Institute of Continuous Medical and Pharmaceutical Education, Department of Neurology, Psychiatry, Manual Medicine and Medical Rehabilitation, Volgograd, Russia<sup>3</sup> Tkachev Epifanov Clinic, Moscow, Russia<sup>4</sup> International Society «Stress under Control», Moscow, Russia<sup>5</sup> Medical and Diagnostic Center «Medical Institute n.a. Berezin Sergey, St. Petersburg, Russia

Фасеточный синдром (ФС) – основной источник боли у 10–15% молодых взрослых пациентов с хронической болью в нижней части спины и гораздо чаще – в более старших популяциях (по разным источникам, от 40 до 85–90%). Каждый сегмент позвоночника состоит из межпозвоночного диска и тел позвонков, а также задних парных синовиальных суставов, составляющих «трехкомпонентный комплекс», где каждый компонент влияет на два других, благодаря чему возможны разнообразные движения, а позвоночник является гибкой подвижной структурой. Многие авторы продемонстрировали патологические дегенеративные изменения, которым подвержены эти суставы с течением времени, а также воспалительные изменения, связанные с ними. Наиболее распространенной причиной заболевания фасеточных суставов служат дегенеративные изменения позвоночника. Для ФС характерны рецидивирующее течение, постепенное развитие, медленный регресс каждого болевого эпизода, тенденция к удлинению и утяжелению каждого последующего обострения.

Представлено клиническое наблюдение пациентки с хроническим болевым синдромом в области поясницы. После обследования и проведения соответствующего лечения пациентка отметила улучшение.

**Заключение.** Клиническая оценка пациентов с подозрением на ФС основана на особенностях клинической картины, «рисунка боли», специальных тестах, которые позволяют правильно проводить дифференциальную диагностику со схожими нозологическими формами и назначить оптимальное лечение.

**Ключевые слова:** фасеточный синдром, фасеточные суставы, хроническая боль в спине, дегенеративные изменения позвоночника, боль в нижней части спины

**Для цитирования:** Ткачев А.М., Гордеева И.Е., Епифанов А.В., Акарачкова Е.С., Журбенко В.В., Смирнова А.В. Фасеточный синдром в клинической картине дорсопатий. Фарматека. 2021;28(13):31–43. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.31-43

Facet syndrome (FS) is the main cause of pain in 10–15% of young adult patients with chronic low back pain and much more often in older populations (according to various sources, from 40 to 85–90%). Each spine segment consists of the intervertebral disc, vertebral bodies, and posterior paired synovial joints, which make up a «three-component complex», where each component affects the other two, allowing a variety of movements, and the spine is a flexible mobile structure. Many authors have demonstrated pathological degenerative changes in these joints over time, as well as the associated inflammatory changes. The most common cause of facet joint disease is degenerative changes in the spine. FS is characterized by a relapsing course, gradual development, slow regression of each painful episode, a tendency to lengthening and aggravation of each subsequent exacerbation.

A clinical case of a patient with chronic low back pain is presented. After examination and appropriate treatment, the patient noted an improvement.

**Conclusion.** The clinical assessment of patients with suspected FS is based on the features of the clinical picture, «pain pattern», special tests that allow correct differential diagnosis with similar nosological forms and prescribe an optimal treatment.

**Keywords:** facet syndrome, facet joints, chronic back pain, degenerative changes in the spine, low back pain

**For citations:** Tkachev A.M., Gordeeva I.E., Epifanov A.V., Akarachkova E.S., Zhurbenko V.V., Smirnova A.V. Facet syndrome in the clinical picture of dorsopathies. Pharmateca. 2021;28(13):31–43. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.31-43

**Введение**

Хроническая и рецидивирующая боль была определена как особая про-

блема здравоохранения и считается сама по себе болезнью [1]. В XXI в. боль в спине заняла лидирующее место

среди причин потери трудоспособности и экономических затрат (по таким показателям, как частота, распростра-

ненность и число лет, прожитых с нарушенным здоровьем), обогнав 300 других заболеваний в исследовании глобального бремени болезней в 188 странах мира с 1990 по 2013 г., тогда как еще 27 лет назад находилась на 105-м месте [2, 3].

Как известно, патологические изменения анатомических структур позвоночного столба и спины (надкостница, связки, мышцы, сухожилия, фасеточные суставы и др.) являются важными составляющими диагноза «дорсопатия» [4]. Таким образом, при дифференциальной диагностике различных дорсопатий специалисты должны учитывать различные этиологические факторы, такие как остеофитоз, фасеточный синдром (ФС), миофасциальный, или миотонический, синдром, поясничный стеноз, спондилолистез и др.

### Эпидемиология

Обзоры указывают на то, что фасеточные суставы служат основным источником боли для 10–15% молодых взрослых пациентов с хронической болью в нижней части спины и гораздо чаще в более старших популяциях (15% среди лиц с травмами позвоночника, 40% в более старшей популяции без ранее существовавших травм, 45% в более гетерогенной популяции) [5].

Высокая распространенность остеоартрита фасеточных суставов была проиллюстрирована в многочисленных исследованиях [6–9], в то время как в асимптомной популяции дистрофические изменения фасеточных суставов выявляются в 8–12% случаев [10].

Среди лиц пожилого возраста заболеваемость ФС достигает 85–90% [11, 12]. При хронических болях в спине, согласно результатам исследований, поражение фасеточных суставов служит причиной болевого синдрома на поясничном уровне в 30–60% случаев, на шейном – в 49–60%, на грудном – в 42–48% случаев [13–15].

### Анатомические предпосылки

Каждый сегмент позвоночника, за исключением сочленения С1–С2, состоит из межпозвоночного диска и тел позвонков, а также задних парных синовиальных суставов, составляющих «трехкомпонентный комплекс», где

каждый компонент влияет на два других. Ориентация суставных полостей в шейном отделе приближается к горизонтальной плоскости, в грудном – к фронтальной и в поясничном отделе – к сагиттальной плоскости. Благодаря наличию фасеточных суставов между позвонками возможны разнообразные движения, а позвоночник является гибкой подвижной структурой [16–18].

Анатомическое строение позвоночного столба подчеркивает предназначение его передних отделов (передняя продольная связка, тела позвонков, межпозвоночные диски) главным образом для сопротивления силам тяжести (компрессии), а задних отделов (межпозвоночные суставы, ножки, поперечные и остистые отростки, пластинка) – для защиты от аксиальных ротаторных сил [12].

Распределение сил тяжести происходит следующим образом: от 70 до 88% приходится на передние отделы (позвоночный столб), от 12 до 30% – на задние – т.е. фасеточные суставы, которые состоят из верхней суставной фасетки нижнего позвонка и нижней фасеточной фаски верхнего позвонка. Это настоящий синовиальный сустав, способный хранить до 1,5 мл жидкости с определенными биомеханическими свойствами в зависимости от уровня позвоночника [16, 17, 19, 20].

Фасеточные суставы играют важную роль в передаче нагрузки, обеспечивая вспомогательный стабилизирующий сегмент движения при сгибании и разгибании. Они также участвуют в механизме вращательной кинематики путем ограничения осевого вращения [20, 22].

Фасеточные суставы имеют сложную и обширную ноцицептивную и проприоцептивную иннервацию: синувентральный нерв Люшка отходит от вентрального спинномозгового нерва и волокон серых ветвей, затем возвращается к позвоночному каналу. Его ветви иннервируют не только фасеточные суставы, но и внешнюю часть фиброзного кольца, связок и др. N. Bogduk et al. были первыми, кто описал три разветвления дорсальной ветви (медиальной, промежуточной и латеральной) спинного нерва, которые распространяются в дорсальных мышцах. Фасеточный

сустав иннервируется медиальной веточкой из дорсальной ветви [23].

Каждый сустав иннервируется из 2–3 сегментов спинного мозга, что обеспечивает «перекрывание» зон распространения боли. Такая перекрывающаяся иннервация фасеточных суставов затрудняет пациентам правильно описывать боли, а клиницистам выявлять симптомы при физикальном осмотре [24, 25].

### Этиопатогенез

В 1911 г. J.E. Goldthwait признал важность фасеточных суставов как потенциальную причину боли в пояснице, подчеркнув, что асимметричная гипертрофия фасеточных суставов может вызывать сдавление нерва [26]. В 1937 г. R.K. Ghormley впервые использовал термин «фасеточный синдром» [27]. Вскоре после этого С.Е. Badgley et al. предположили, что фасеточные суставы служат источником до 80% болей в спине [28]. Многие авторы продемонстрировали патологические дегенеративные изменения, которым подвержены эти суставы с течением времени [29–32], а также воспалительные изменения, связанные с ними [33–35].

Безусловно, ФС как дегенеративная патология чаще наблюдается у пожилых пациентов, но может развиваться и у лиц молодого возраста, чему способствуют наследственная предрасположенность, врожденные аномалии, травмы позвоночника, гипермобильность позвоночно-двигательных сегментов (ПДС), избыточная масса тела. При травмах (по типу «хлыста», тракции, ротации) ФС может развиваться остро [36].

Наиболее распространенной причиной заболевания фасеточных суставов являются дегенеративные изменения позвоночника. При поражении дисков весовая нагрузка постепенно переходит на межпозвоночные суставы, достигая от 47 до 70%. Такая перегрузка суставов ведет к последовательным изменениям в них: синовиту с накоплением синовиальной жидкости между фасетками; эрозии суставного хряща; растягиванию капсулы суставов и подвывихам в них, периартикулярному фиброзу и остеофитозу.

В конце концов фасеточные суставы резко дегенерируют, почти полностью теряют хрящ. Процесс может быть асимметричным, что усугубляет клиническую картину, а в сочетании с изменениями дисков приводит к резкому ограничению движений в соответствующем двигательном сегменте позвоночника [37, 12].

По мнению большинства авторов, термины «спондилоартроз» и «фасеточный синдром» — синонимы. Однако некоторые исследователи утверждают, что термин «спондилоартроз» имеет более общее значение, т.к. дегенеративный процесс, как правило, захватывает фасетки, капсулу межпозвоночных суставов, желтую связку и другие параартикулярные ткани. Термин «фасеточный синдром» подразумевает более конкретную клиническую симптоматику от определенного сустава [12].

В формировании ФС большую роль играет нарушение суставного тропизма, т.е. асимметричное расположение фасеточных суставов. Иногда фасеточный сустав, с одной стороны, располагается в сагиттальной плоскости, с другой — в коронарной. Такие аномалии тропизма считаются предрасполагающим фактором дополнительной ротационной нагрузки на них [11].

Дегенеративный спондилолистез — это смещение тела одного позвонка относительно другого в сагиттальной плоскости, которое в большинстве случаев связано с ФС. Это происходит в результате подвывиха фасеточного сустава, связанного с прогрессирующей потерей хряща и remodelированием суставов, с сегментарной нестабильностью, вызывающей напряжение капсулы [38].

Когда же дегенерация фасеточных суставов вторична по отношению к естественному износу и неправильной механике тела, это состояние известно как остеоартрит. При локальном воспалении в фасеточном суставе и преобладании процессов деградации суставного хряща над его репаративной высвобождается масса специфических эндогенных молекул, которые ассоциируются с повреждением ткани (продукты деградации хряща, белки группы S100 и др.). Они активируют врожденную иммунную систему путем

взаимодействия с паттерн-распознающими рецепторами (PRRs), специальными рецепторными белками, расположенными на поверхности клеток иммунной системы. Это поддерживает хроническое низкоактивное воспаление, которое протекает с дисрегуляцией и повышением продукции провоспалительных цитокинов клетками иммунной системы и др. Формируется порочный круг, поддерживающий хроническое низкоинтенсивное (lowgrade) воспаление, деструкцию кости и хряща в фасеточном суставе [39].

В патогенезе болевого синдрома при патологии фасеточных суставов выделены четыре механизма ирритации нервных окончаний в двигательном сегменте: 1) механический или дисфиксационный за счет смещения тел позвонков и суставных отростков по отношению друг к другу; 2) компрессионный — экзостозами, при ущемлении капсулы сустава, менискоидов или свободных хрящевых сегментов в суставе; 3) дисгемический за счет отека периартикулярных тканей, нарушения микроциркуляции, венозного стаза; 4) воспалительный за счет асептического (реактивного) воспаления в тканях двигательного сегмента [40].

В 1940-х гг. J. Kos и J. Wolf высказали предположение о функциональных блокировках межпозвоночных суставов т.н. менискоидами. Эта теория пыталась объяснить положительный лечебный эффект манипуляций на позвоночнике, использующихся мануальными терапевтами, при болевом ФС [41]. Патогенез блокирования фасеточных суставов оказался более сложным. Его суть не только в механическом блокировании сустава позвоночника отекшей синовиальной оболочкой, но и в сопутствующих мышечных, сегментарных вегетативных и сосудистых реакциях, одной из важнейших среди них является воспалительная реакция синовиального выроста и его ущемление вследствие избыточного смещения в межпозвоночном суставе [42].

Наиболее часто спондилоартроз фасеточных суставов вследствие максимальных нагрузок развивается в поясничном отделе позвоночника — в ПДС L4–L5 и L5–S1. Дополнительным

фактором развития спондилоартроза является слабость брюшной стенки, сопровождающаяся увеличением выраженности поясничного лордоза и компрессионной нагрузки на фасеточные суставы. Значительно реже поражение фасеточных суставов наблюдается в шейном (преимущественно на уровнях C2–C3 и C5–C6) и грудном отделах позвоночника. Для ФС характерны рецидивирующее течение, постепенное развитие и медленный регресс каждого болевого эпизода с тенденцией к удлинению и утяжелению каждого последующего обострения [43]. Во многом это связано с тем, что фасеточные суставы имеют общую иннервацию с другими структурами позвоночника [44].

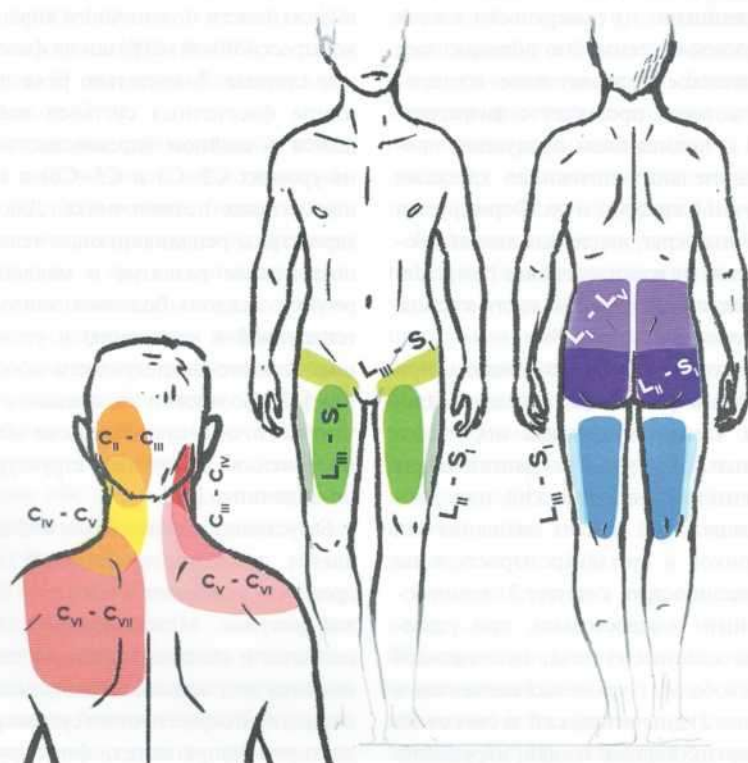
Безусловно, как шлейф за ФС появляется мышечно-тонический синдром, что усиливает и изменяет болевой рисунок. Межпоперечные, межостистые и мышцы-вращатели позвоночника под влиянием импульсов из пораженного фасеточного сустава рефлекторно напрягаются, формируется мышечно-тонический синдром, а в случае асимметричного их вовлечения может формироваться сколиоз, а также резкое ограничение движений в соответствующем ПДС [11, 45, 46].

### Клиническая картина

Клиническая оценка пациентов с подозрением на ФС основана на неспецифических тестах, таких как пальпация паравертебральных мышц, индукция вынужденных разгибаний и вращательных движений.

Клинически ФС характеризуется наличием боли в спине (шее, спине, пояснице), которая является преимущественно осевой. Боль максимальна по утрам, после пробуждения или в периоды бездействия. Характерно появление кратковременной утренней скованности, длящейся 30–60 минут, боль может нарастать к концу дня. Она может увеличиваться при экстензии позвоночника, осевой нагрузке, пальпации фасеточных суставов и вращательном движении туловища, а также от длительного стояния, разгибания, особенно если оно сочетается с наклоном или ротацией в большую сторону, при перемене положения

Рис. 1. Типичные болевые зоны при ФС шейной и поясничной локализации



тела из лежачего в сидячее, и наоборот. Разгрузка позвоночника – его легкое сгибание, принятие сидяче-

го положения, использование опоры (стойка, перила) уменьшает боль [47, 48]. Воспроизведение боли возможно

боковым вращением и разгибанием спины и еще рядом тестов, что должно наводить невролога на мысль о заболевании фасеточных суставов [47, 49].

Боль при поражении фасеток носит латерализованный, диффузный, трудно локализуемый характер. Она, как правило, умеренной интенсивности, описывается пациентами как «глубокая», «ноющая», «давящая», «скручивающая», «сжимающая» [50].

В шейном и грудном отделах боль может иррадиировать в плечо или быть паравerteбральной. В поясничной области она может распространяться на нижние конечности, особенно на ягодицы, заднюю часть бедер, крестцово-подвздошную область, в область бедра (большой вертел) и паховую складку, может быть двух- и односторонней. Такая боль не иррадирует ниже колена, т.н. короткая боль (рис. 1). Боль от фасеточных суставов верхне-поясничного уровня (L1–L2, L2–L3, L3–L4) может распространяться в область груди, боковой поверхности живота [20].

В неврологическом статусе могут обнаруживаться сглаженность шейного и/или поясничного лордоза, ротация, сколиоз и/или легкое искривление, или латеральное отклонение от оси туловища позвоночника в шейно-грудинном или пояс-

Таблица 1. Дифференциальная диагностика фасеточной и корешковой (невропатической) боли

Клинический признак или симптом	Фасеточная боль	Корешковая боль
Тканевое повреждение фасеточных суставов	Есть	Нет
Соответствие степени повреждения	Соответствует	Не соответствует
Локализация	Четко в зоне повреждения (кроме висцеральной и отраженной боли), не иррадирует ниже колена, «короткая боль» (которая может иррадиировать в паховую и ягодичную области, по задней и наружной поверхности бедра, в копчик)	В соответствии с зоной поврежденного сегмента-дерматома
Характер боли	«Привычная» боль в спине, диффузная, «глубокая», «ноющая», «давящая», «скручивающая», «сжимающая»	Стреляющая, жгучая, тянущая, «электрическая», с парестезиями, чаще односторонняя
Продолжительность боли	Соответствует длительности повреждающего фактора	Может быть хронической и рецидивирующей
Интенсивность боли	От ощущения дискомфорта в позвоночнике (т.е. аксиального дискомфорта) и/или тупой боли паравerteбральной локализации на уровне патологически измененного ПДС до ощущения острой боли, имеющей паравerteбральный латерализованный диффузный характер	Чаще сильная и очень сильная (нетерпимая) боль
Симптомы натяжения	Отрицательные	Положительные
Флуктуации боли в течение дня	Утренняя боль и скованность, нарастание боли к концу дня.	Усиление ночью
Движения, усиливающие боль	Экстензия позвоночника, осевая нагрузка, вращательное движение туловища	Флексия позвоночника, кашель, чихание
Факторы, ослабляющие боль	Покой, легкое сгибание, принятие сидячего положения, использование опоры (стойка, перила) уменьшает боль	Ходьба, сгибание ноги в коленном и тазобедренном суставе
Симптомы выпадения в двигательной, чувствительной и рефлекторной сферах	Нет	Могут быть

нично-крестцовом отделе. При поясничной локализации на боковой стороне выявляется напряжение паравертебральных мышц, квадратной мышцы спины, мышц подколенной ямки, ротаторов бедра; при вовлечении шейного отдела – болезненность задне-шейной группы мышц, трапециевидной мышцы.

Выявленная боль не несет паттерна невропатического болевого синдрома (ощущения «электрического тока», жжения, парестезии и др.), не сопровождается появлением симптомов натяжения (Ласега, Мацкевича, Вассермана), а также симптомов выпадения в двигательной, чувствительной и рефлекторной сферах [36]. Иногда в хронических случаях выявляется некоторая слабость выпрямителей позвоночника и мышц подколенной ямки. Таким образом, клинической особенностью, имеющей диагностическое значение, считается боль в позвоночнике, усиливающаяся при экстензии и ротации с локализованной болезненностью в проекции фасеточных суставов [36, 51].

При определении диагностической значимости различных тестов при

Рис. 2. МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника. Стеноз позвоночного канала в связи с большой юкстафасеточной кистой



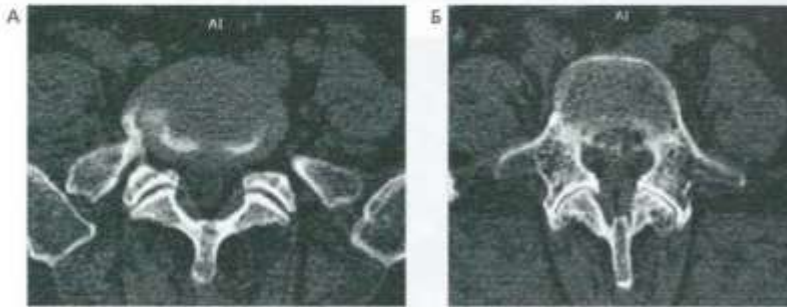
патологии фасеточных суставов выявлено, что наиболее информативными были тесты Кемпа (сочетание экстензии, ротации и бокового сгибания, приводящее к повышенной нагрузке на фасеточные суставы) и Асевело (стресс-тест для фасеточного сустава: у пациента, находящегося в положении лежа на спине, экзаменатор, подставив ладонь под пятку, поднимает вытя-

нутую ногу вверх, просит противодействовать этому движению, а затем резко отпускает руку, что приводит к усилению боли), а также пальпаторный тест (усиление боли при давлении на фасеточный сустав) [49, 51]. В целом дифференциальная диагностика между фасеточной и невропатической болью приведена в табл. 1.

Таблица 2. Дифференциальная диагностика фасеточной и миофасциальной боли в спине

Клинический признак или симптом	Фасеточная боль	Миофасциальная боль
Тканевое повреждение фасеточных суставов	Есть	Нет
Связь с травмой	Нет	Есть (или микротравматизация)
Локализация	Четко в зоне повреждения (кроме висцеральной и отраженной боли), не иррадирует ниже колена, «короткая боль» (которая может иррадиировать в паховую и ягодичную области, по задней и наружной поверхности бедра, в колчик)	Односторонняя боль в области мышцы (или мышц) с характерной зоной отражения (референтной зоной)
Характер боли	«Привычная» боль в спине, диффузная, «глубокая», «ноющая», «давящая», «скручивающая», «сжимающая»	Ноющая, сжимающая, усиливающаяся при статичной нагрузке или пальпации мышцы
Продолжительность боли	Соответствует длительности повреждающего фактора	Может быть хронической и рецидивирующей
Интенсивность боли	От ощущения дискомфорта в позвоночнике (т.е. аксиального дискомфорта) и/или тупой боли паравертебральной локализации на уровне патологически измененного ПДС до ощущения острой боли, имеющей паравертебральный латерализованный диффузный характер	Варирует от слабой до интенсивной (чаще умеренная, терпимая)
Симптомы натяжения	Отрицательны	Отрицательны
Флуктуации боли в течение дня	Утренняя боль и скованность, нарастание боли к концу дня.	Усиление обычно днем при статической нагрузке
Движения и факторы, усиливающие боль	Экстензия позвоночника, осевая нагрузка, вращательное движение туловища.	Напряжение мышцы, пальпация триггерных пунктов (симптом «прыжка»)
Факторы, ослабляющие боль	Покой, легкое сгибание, принятие сидячего положения, использование опоры (стойка, перила) уменьшает боль	Растяжение мышцы, массаж, «жгучие» мази, ишемическая компрессия
Симптомы выпадения в двигательной, чувствительной и рефлекторной сферах	Нет	Могут быть легкие парестезии, изменения чувствительности над зоной поврежденной мышцы

Рис. 3. Аксиальная КТ L5-S1 пациента с дегенерацией фасеточного сустава



А. 1-я степень остеоартроза слева – легкая гипертрофия, 2-я степень артроза правого сустава с сужением суставной щели, умеренной гипертрофией и остеофитами; Б. 3-я степень артроза фасеточного сустава L4-L5. Тяжелая дегенерация фасеточного сустава с сужением суставной щели, гипертрофией суставных отростков, большими остеофитами и субартулярной костной эрозией.

Однако нельзя забывать о таком осложнении, как дегенеративные кисты, возникающие из фасеточных суставов: юкстафасеточные кисты. Это синовиальные околоуставные кисты с мембраной, прикрепленной к капсуле сустава (рис. 2). Они содержат коллоидную жидкость или газ. Стенки состоят из рыхлой соединительной миксоидной ткани. Данные образования могут вызывать корешковый синдром, стеноз позвоночного канала и даже компрессию спинного мозга.

По данным R. Deuo (2001), самой частой причиной болей в спине (70%) является микротравматизация мышц [52]. Поэтому мы приводим в табл. 2 дифференциально-диагностические различия между мио- и артрогенной болью в области спины.

### Диагностика

Общезвестно, что магнитно-резонансная (МРТ) и компьютерная (КТ) томография являются наиболее адекватными диагностическими методами, позволяющими визуализировать структурное повреждение фасеточных суставов: показать дегенерацию, сужение суставного пространства, субхондральный склероз, эрозии и др. Однако эти изменения могут присутствовать и у бессимптомных пациентов. Данные показывают, что 89% пациентов в изученной популяции в возрасте от 60 до 69 лет имеют остеоартроз суставов, но опять же без корреляции между аномальной морфологией по рентгенологическим данным и болью в спине [53].

Изменения на КТ оценивают в соответствии с критериями, предложенными M. Pathria et al. (1987), и сходными критериями КТ, МРТ, предложенными D. Weishaupt et al. (1999).

Выделяют четыре степени поражения (рис. 3) [54, 55]:

- Степень 0, норма: однородный хруст и нормальная (2–4 мм) ширина суставной щели.
- Степень 1: легкие дегенеративные изменения – сужение суставной щели (менее 2 мм), и/или небольшие остеофиты, и/или незначительная гипертрофия суставного отростка.
- Степень 2: умеренные дегенеративные изменения – сужение суставной щели (менее 1 мм) и/или умеренные остеофиты, и/или субхондральные эрозии.
- Степень 3: тяжелые дегенеративные изменения – сильное сужение суставной щели, крупные остеофиты и субхондральные эрозии/кисты.

Введение гадолиния поможет установить диагноз синовита. A. Fujiwara et al. предложили классификацию от 1 до 4: 1-я степень – норма; 2-я – сужение суставного пространства или слабый остеофит; 3-я – склероз или умеренный остеофитоз; 4-я степень – выраженный остеофитоз. Важным наблюдением из исследования A. Fujiwara является то, что МРТ имеет тенденцию недооценивать тяжесть остеоартрита фасеточного сустава по сравнению с КТ [56].

Интерес к нейровизуализации часто заключается в ее способности исклю-

чить т.н. признаки красных флажков, а не доказывать симптоматическое состояние. Для врача крайне важно получить информацию о состоянии с потенциальной опасностью для жизни (подозрение на новообразования, инфекция, синдром конского хвоста, переломы) [57].

Диагностические блокады нервных структур, которые предположительно вызывают боль, могут быть выполнены для оценки роли структуры-мишени в болевом синдроме [58]. «Золотым» стандартом и единственным доказательным методом для подтверждения связи болевого синдрома с патологией фасеточных суставов является исчезновение (или значительное уменьшение) боли через несколько минут после проведения блокады анестетиком медиальной ветви задней первичной ветви спинномозгового нерва под визуализационным контролем. Положительный ответ на две диагностические блокады, выполненные в двух отдельных случаях на двух или более уровнях, может подтвердить источник боли. Но диагностические блокады медиальной ветви не являются широко используемым методом в рутинной клинической практике [59, 60].

### Терапия

Терапевтические вмешательства включают консервативные методы и интервенционные, а иногда и хирургические вмешательства [61, 62].

Консервативное лечение включает медикаментозную терапию (неспецифические и специфические противовоспалительные препараты, миорелаксанты), иглорефлексотерапию, физиотерапию, массаж и психотерапию, также нельзя забывать о коррекции массы тела. Это методы лечения, используемые в сочетании друг с другом, в качестве полимодального подхода к лечению фасеточной боли. Когда консервативные меры терпят неудачу, считается, что интервенционные процедуры уменьшают боль, улучшают функциональность и уменьшают побочные эффекты от лекарств [63]. Высокую эффективность дают блокады фасеточных суставов глюкокортикостероидами (ГКС) [64].

Если у пациента есть положительный ответ на две диагностические блокады анестетиком, может быть выполнена радиочастотная абляция для удаления медиальной ветви нервов. Показано, что улучшение функции и уменьшение боли продолжают от 6 до 12 месяцев после радиочастотной абляции поясничной медиальной ветви. Она проводится под местной анестезией и рентгеноскопическим контролем. Поскольку нервы в конечном итоге восстанавливаются, процедура повторяется, когда боль возвращается – обычно через 6–12 месяцев [65].

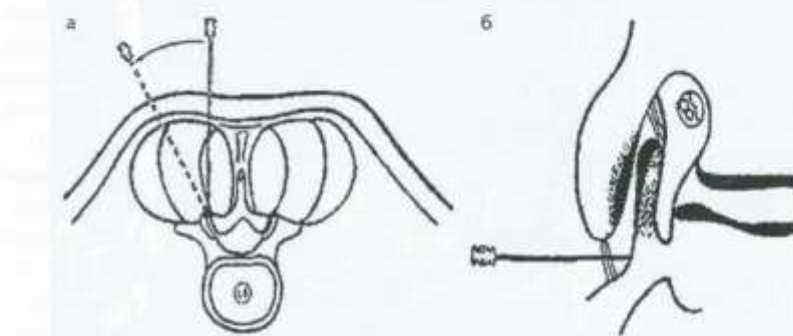
Кроме этого используются внутрисуставные инъекции, нейролитические методы, включая инъекцию нейролитических растворов, крионевролиз. Однако в литературе данные терапевтические вмешательства встречали и благосклонность, и скептицизм, и критику [62, 66–69].

L. Manchikanti et al. предоставили существенные доказательства диагностической достоверности блокад нервов фасеточных суставов и умеренные доказательства терапевтической эффективности радиочастотной невртомии и терапевтических блокад нервов фасеточного сустава при лечении хронической боли в пояснице [70]. Однако до сих пор сохраняется спор относительно точности диагностики и терапевтической эффективности интервенционных методов [71, 61, 72].

Управление генерального инспектора Минздрава и социальных служб США провело оценку целесообразности инъекций фасеточных суставов, сделав вывод, согласно которому многие процедуры были неуместными, без медицинской необходимости и показаний [73].

Несмотря на это, настоящие данные показывают, что с 2000 по 2013 г. число вмешательств с использованием фасеточных суставов увеличилось на 293% на 100 тыс. человек в рамках Medicare с платой за услугу (FFS), при этом на 213% для вмешательств на поясничном суставе и на 522% для пояснично-крестцового невролиза фасеток. Аналогичным образом произошло увеличение числа шейных и грудных блокад фасеточного сустава на 350% и увеличение невролиза фасеток на 845%

Рис. 4. Схема выполнения артикулярной блокады фасеточных суставов поясничного отдела позвоночника при их ориентации во фронтальную плоскость до 45° (а) и более чем на 45° (б) (по В.А. Радченко, 2000)



с 2000 по 2013 г. в популяции [72, 71].

В систематическом обзоре сравнительной эффективности различных растворов, в т.ч. местных анестетиков и ГКС. L. Manchikanti et al. показали одинаковую эффективность местного анестетика по сравнению со ГКС при длительном наблюдении за блокадами нервов поясничного сустава. Внутрисуставные фасеточные инъекции в поясничный отдел не были признаны эффективными [74].

В ранее опубликованной нами монографии об инвазивных методах лечения в неврологии [89] мы приводили методику внутрисуставных блокад фасеточных суставов (по В.А. Радченко, 2000) [75]. Так, при ориентации во фронтальной плоскости до 45° (рис. 4а) сустав пунктируют следующим образом: иглу вкалывают на 1,5 поперечника пальца от линии остистых отростков, проводят до упора кончика иглы в костную ткань, после чего больного просят повернуться на угол, соответствующий ориентации суставной щели. В момент совпадения ее с направлением иглы последнюю проталкивают в полость сустава на 1–2 мм. Обычно после прокола кожи и фасции отмечается рефлекторное напряжение мышц, что приводит к изменению направления продвижения иглы. Для исключения этого необходимо выполнять тщательную инфильтрационную анестезию кожи и мышц по ходу иглы, вплоть до капсулы сустава.

При фронтальной ориентации суставных фасеток более чем на 45° сустав пунктируют в нижнем завороте

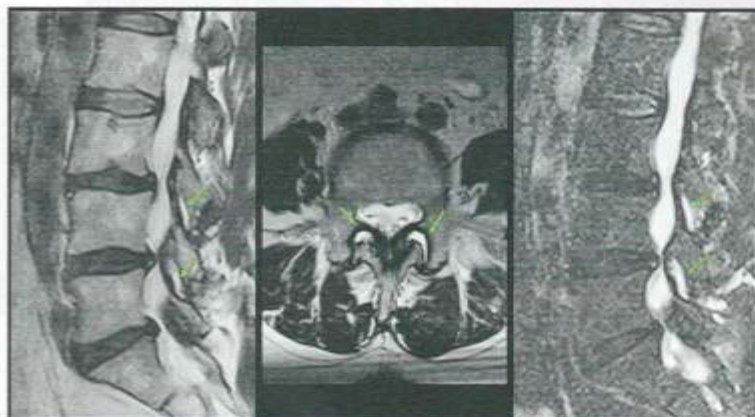
(рис. 4б). Пункцию осуществляют в положении больного на боку или на животе со сгибательной установкой в поясничном отделе позвоночника. Иглу вводят, ориентируясь на нижний край остистого отростка, соответствующего уровню пунктируемого сустава, отступив латерально на 2–3 см и каудально на расстояние, предварительно измеренное на спондилограммах. Кончик иглы проводят в нижний заворот сустава до упора в хрящевую поверхность верхнего суставного отростка [75].

Однако для проведения таких блокад требуется визуализация (ультразвуковой контроль). Из-за видимой сложности данных процедур в нашей монографии мы предложили более легковосполнимый вариант – перипартикулярные блокады межпозвоночных суставов. Техника выполнения проста. На 2 см латеральнее остистого отростка и выше его на ширину пальца перпендикулярно к поверхности кожи вводят иглу (глубина 5 см) и веерообразно инфильтруют мягкие ткани. Обычно используются коктейли: ГКС+анестетик [76].

По нашим данным, подобные инвазивные методы максимально эффективны и достаточно безопасны при обострении ФС. Локальное поступление ГКС позволяет ограничить их побочные эффекты, а вкупе с анестетиками быстро дает обезболивание и улучшение всех клинических показателей [77, 78].

Эффективность мануальной терапии связана с ранним периодом развития

Рис. 5. МРТ пациентки С. 59 лет



ФС, поскольку на этой стадии болевой синдром связан с функциональными блоками фасеточных суставов, который может приводить к вторичному мышечному спазму. В 2005 г. понятие функционального блока (подвывиха) было определено Всемирной организацией здравоохранения как «повреждение или дисфункция в суставе или подвижном сегменте, в котором изменяются соосность, целостность движения и/или физиологические функции, хотя контакт между суставными поверхностями остается неизменным» [79]. Однако в стадиях выраженной дегенерации или воспаления мануальная терапия может приводить к обострению болевого синдрома при ФС.

В настоящее время большинство методов лечения болей в спине сосредоточено на уменьшении симптомов и функциональных нарушений, обусловленных хронической болью в спине. Согласно рекомендациям Британского общества боли (BPS guidelines – British Pain Society), важнейшей задачей лечения и главным критерием его эффективности является сохранение трудоспособности [79, 80]. Общие принципы терапии включают разъяснение пациенту доброкачественной природы заболевания и благоприятного прогноза, сохранение повседневной активности, краткое обучение проблеме хронической боли в спине, не рекомендован длительный постельный режим [79].

ФС – это хронический процесс, способный причинять боль до конца жизни человека. Дегенерация позво-

ночника и суставов обычно прогрессирует с возрастом пациента. Важно предотвратить прогрессирование дегенерации, поддерживая оптимальную массу тела и ведя активный образ жизни. С учетом ведущей патогенетической роли в развитии ФС дегенеративно-дистрофических процессов межпозвоночных суставов оправданно использование базисной структурно-модифицирующей терапии (хондроитина сульфат и глюкозамин – ХС и ГА) – препаратов, способствующих замедлению дегенерации хрящевой ткани. Применение хондропротекторов рекомендуется уже на ранних этапах развития данной патологии [11].

ГА и ХС служат естественным компонентом хрящевой ткани. ГА является аминмоносахаридом, в организме он используется хондроцитами как исходный материал для синтеза протеогликанов, гликозаминогликанов, в частности ХС и гиалуроновой кислоты. ХС – это ключевой компонент внеклеточного матрикса хрящевой ткани, ответственный за сохранение ее эластичности и сопротивление нагрузкам. Противовоспалительные свойства ХС хорошо исследованы [82], но о его влиянии на ангиогенез известно немного. ХС влияет на выработку синовиальными фибробластами про- и антиангиогенных факторов в пораженной остеоартрозом синовиальной мембране и способен восстанавливать баланс между ними. Так как в развитии остеоартроза одним из ключевых процессов является патологический ангиогенез, благотворное воздействие

ХС может быть объяснено именно антиангиогенными свойствами этого вещества [83].

ГА является фундаментальным строительным блоком, необходимым для биосинтеза таких соединений, как гликолипиды, гликопротеины, гиалуронат и протеогликаны. ХС – важный класс гликозаминогликанов, необходимых для формирования протеогликанов суставного хряща [84].

ГА и ХС способны повышать синтез протеогликанов и коллагена, уменьшать активность лейкоцитарной эластазы, коллагеназы и агреканызы, подавлять интерлейкин-1-стимулированный синтез простагландинов фибробластами [85–87]. В то же время имеются некоторые принципиальные различия, касающиеся в первую очередь воздействия на субхондральную кость и синовиальную оболочку. Считается, что способность нормализовывать костный обмен свойственна ХС, как и возможность мобилизации фибрина, липидов и депозитов холестерина в синовию и субхондральных кровеносных сосудах, а также уменьшения апоптоза хондроцитов [88]. Эти данные послужили предпосылкой к созданию комбинированных препаратов с целью потенцирования взаимодополняющего действия ХС и ГА.

По данным L. Lippiello et al. (1999), совместное применение ХС и ГА в эксперименте увеличило продукцию гликозаминогликанов хондроцитами на 96,6% по сравнению с 32% при монотерапии [89]. Использование в комбинированных препаратах вместо глюкозамин сульфата другой субстанции – глюкозамина гидрохлорида – связано с его более высокой стабильностью и биодоступностью [90].

Впервые применение хондропротекторов (ХС) при хронической боли в спине предпринято в исследовании K.D. Christensen, L.R. Vucci (1989), где была продемонстрирована их эффективность [91]. В дальнейшем последняя подтверждена и в других исследованиях [92–94].

#### Клинический случай

Пациентка С. 59 лет с хроническим болевым синдромом в области поясни-



шы (продолжительность боли – 6 лет) обратилась с жалобами на усиление ежедневных болей в пояснице с иррадиацией в левый бок, пах, крестцово-подвздошную область и крыло левой подвздошной кости (визуальная аналоговая шкала – ВАШ 9 баллов). Боли возникали утром, усиливались при стоянии, разгибании позвоночника, вращательных движениях, при перемене положения тела из лежачего в сидячее, и наоборот, и к вечеру. Часто больная принимала разгрузочные позы, «встав к столу, опиралась на локти и переносила вес на руки». Она описывала боль как ноющую, сжимающую, иногда ломящую.

Со слов больной, 2 последних года принимает трамадол по 50 мг 2 раза в сутки (выписывает врач-родственница), 2 раза в год ходит на массаж. После последнего курса массажа возникло обострение болевого синдрома. Боли стали нетерпимыми, ухудшился сон.

1-й визит. В неврологическом статусе выявлена болезненность в области L2–S1, больше слева. Напряжение мышц-

разгибателей поясницы слева до 2-й ст. по Попелянскому. Ограничен объем движений в поясничном отделе позвоночника на 1/3 (разгибание, латеральная флексия влево). Двигательных расстройств не выявлено. Тест Асеведо положительна слева. Положительна проба Кемпа при повороте влево.

Назначено: МРТ пояснично-крестцового отдела позвоночника, общий анализ крови, ревмопробы. Отменен трамадол. Рекомендовано диклофенак 3,0 мл внутримышечно 5 дней утром (+омепразол 20 мг 2 раза в сутки), лидокаиновый пластырь на поясничную область, amitriptilin 25 мг на ночь, ношение поддерживающего поясничного корсета при физической активности.

2-й визит (через 5 дней). Больная отметила улучшение. Болевого синдрома уменьшился до 6 баллов по ВАШ. Значительно улучшился сон. На МРТ получены данные о дегенеративных изменениях пояснично-крестцового отдела позвоночника, сублигаментозных грыжах дисков L4–S1, протрузии диска L3–4, синовите дугоотростчатых

сочленений с признаками деформирующего артроза на уровне L3–5 (рис. 5).

Ревматоидный фактор в норме, С-реактивный белок – 7 мг/л. По данным электронейромиографии нижних конечностей, имеются начальные признаки полиневропатии. После проверки аллергической пробы на лидокаин болевой проведенны две периартикулярные блокады: дексаметазон 0,5 мл + 2% лидокаин – 2 мл на 1 блокаду по вышеизложенной технике на уровне L3–4, L4–5 слева и справа.

Назначено: остеоденситометрия, консультация ревматолога. Рекомендовано: amitriptilin 25 мг на ночь продолжить, паноксен 1 таблетка по требованию (при сильной боли) после еды, пластырь Версатис по требованию, омепразол 20 мг на ночь, ХС+ГА (Артра) по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 недель, тейпирование пояснично-крестцового отдела позвоночника.

3-й визит (через 3 недели). Отмечает улучшение. Болевого синдрома уменьшился до 3 баллов по ВАШ. Рекомендовано отменить amitriptilin,

## УДОБНЫЙ ПРИЕМ – 1 РАЗ В ДЕНЬ



**ARTRA.  
ОТВЕЧАЕТ ЗА  
ВОССТАНОВЛЕНИЕ  
СУСТАВОВ**



**ОДНОЙ УПАКОВКИ  
ХВАТАЕТ НА 3-4 МЕСЯЦА**

**ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЛЯ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ АРТРА®.** Торговое название: Артра®. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **СОСТАВ** (одна таблетка): действующее вещество: сульфацил натрия 1185 мг; глюкозамин гидрохлорид 500 мг; хондроитин сульфат натрия 500 мг. Вспомогательные вещества: микрокристаллическая целлюлоза 22 мг, катион гидроксиэтил крахмал 125 мг, метил гидроксипропилцеллюлоза 190 мг, стеариновая кислота 50 мг, цис-олеиновая кислота 17 мг, Оксиэтилстеариновая кислота 5 мг, гипромерелла 0,75 мг, титанил 1,25 мг, глюконовая кислота 10,85 мг, этиленгликоль 0,41 мг, полисорбат 8,10 мг, тальк 2,45 мг, мальтодекстрин 1,75 мг, диоксид титана 0,140 мг, краситель желтый (железные оксиды) 0,13 мг (в пересчете на сухое вещество) соответствует стандарту ОПАСИМЕ, действующее вещество: сульфацил натрия 1185 мг; глюкозамин гидрохлорид 500 мг; хондроитин сульфат натрия 500 мг; в пересчете на сухое вещество соответствует стандарту ОПАСИМЕ, действующее вещество: таблетки (пленочная оболочка) от белого до белого с желтоватым оттенком цвета, с маркировкой «А» с одной стороны таблетки, с характерным рисунком. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ ГРУППА:** регенерация хрящевой ткани стимулятор. **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА:** стимулирует регенерацию хрящевой ткани. Глюкозамин и хондроитин сульфат натрия принимают участие в биосинтезе хрящевой ткани, способствуют восстановлению поврежденной хрящевой ткани, стимулируют синтез коллагена. Вещество глюкозамин усиливает продукцию хрящевой ткани и способствует снижению вязкости синовиальной жидкости. Глюкозамин обладает выраженным противовоспалительным действием. Хондроитин сульфат натрия, независимо от того, вводится ли он в виде отдельной лекарственной формы или же в виде комбинированной субстанции, стимулирует выработку хрящевой матрицы. Стимулирует образование протеогликанов и коллагена типа II, в свою очередь хрящевой матрицы от ферментативного расщепления (лучшим показателем является вязкоэластичность синовиальной жидкости). Стимулирует выработку гиалуроновой кислоты, стимулирует выработку регенерации хряща и поднимает активность тех ферментов (эластазы, гиалуронидазы), которые расщепляют хрящ. При лечении остеоартрита облегчает симптомы заболевания и увеличивает потребность в НПВП. **ФАРМАКОКИНЕТИКА:** биодоступность глюкозамина при пероральном приеме – 25% (эфф. абсорб. глюкозамина – через ткани). Расщепляется в ткани; наибольшая концентрация обнаруживается в печени, почках и суставах хряща. После 30% ежедневной дозы длительно persistируют в костной и мышечной ткани. Элимируется с помощью почек и мочой в неизмененном виде, частично с калом. T<sub>1/2</sub> – 68 ч. Биодоступность хондроитина сульфата около 13%. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:** остеоартроз периферических суставов и позвоночника. **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** выраженная почечная недостаточность, выраженная недостаточность в компонентах препарата. **Способности применять при беременности или кормления грудью:** применение при беременности и кормлении грудью противопоказано. **Способ применения и дозы:** Взрослым и детям старше 15 лет назначают по 1 таб. 2 раза/сут в течение 3-х недель, по 1 таб. 1 раз/сут в течение последующих недель и месяцев. Устойчивый лечебный эффект достигается при приеме препарата не менее 6 мес. **БЕЗОПАСНОСТЬ И РАБТАЦИЯ:** не рекомендуется принимать во время беременности и лактации. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** со стороны желудочно-кишечного тракта: возможны легкие нарушения функции ЖКТ – боли в эпигастрии, метеоризм, диарея, запор (обусловлены действием глюкозамина). Со стороны ЦНС: головная боль (обусловлены действием глюкозамина). Почечные: аллергические реакции (обусловлены действием глюкозамина и хондроитин сульфата). **ПЕРСОНАЛЬНАЯ ИСТОРИЯ:** до назначения врачу не следует применять препарат Артра до обследования. Лечение: приемлемая альтернатива симптоматическому лечению. **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ:** при одновременном применении возможно усиление фармакологического действия. **ФОРМА ВЫПУСКА:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. По 35, 85 и 120 таблеток во флаконе из поликарбоната высокой плотности с замкнутым хрящом и предохранительным экраном для защиты от света. **Условия хранения:** На флаконе наклеивается этикетка, флакон запечатывается пленкой и вместе с инструкцией по применению помещается в картонную коробку. **УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ:** хранить при температуре не выше 25° С. Хранить в недоступном для детей месте. **СРОК ГОДНОСТИ:** 2 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке. **УСЛОВИЯ ОПТИКА:** оптический без рисунка. Регистрационный удостоверение: № П/94829/01 от 26.12.2007. Производители: Америка Лаборатори, США. Т/Варшава, ул. Кавальска, 4/5. Сомбат, Ней-Дилор, штат Нью-Джерси, 08873, США. Фасовщик/упаковщик/выпускающий контроль качества: Юнфарм, Инк., США. Упак. Прогресс Табл. Т/Контенттаун, штат Коннекут, 06040, США. ВЛАДЕЛЬЦЫ АО «НУНФАРМ». Дата выхода последнего номера 2021 г. **ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ.** Регистр

ФАРМАТЕКА ТОМ 28 №13 – 2021

39

ХС+ГА (Арта) по 1 таблетке 1 раз в сутки, 1 месяц, лечебная физкультура (по разработанной индивидуальной программе реабилитологом), ношение корсета при физической работе, требующей наклонов или ротаций поясничной области позвоночника.

4-й визит (через месяц). Отмечает улучшение. Болевой синдрому уменьшился до 2 баллов по ВАШ. Рекомендовано продолжить ХС+ГА (Арта) по 1 таблетке 1 раз в сутки 1 месяц, лечебная физкультура (по разработанной индивидуальной программе реабилитологом).

### Заключение

Поскольку хроническая боль в спине представляет собой серьезную проблему здравоохранения, диагностика и лечение такого распространенного заболевания, как ФС, остаются серьезным социально-экономическим бременем. Данная патология, как известно, входит в понятие «неспецифические боли в спине».

Часто используемый в общемедицинской практике термин «неспецифические боли в спине» (или скелетно-мышечные боли), на которые приходится до 85–90% всех болевых синдромов в области спины, нередко не совсем ясно трактуется как врачами, так и пациентами, как бы исключая анатомический субстрат боли [95]. М. Hancock et al. (2011) обращают внимание на то, что в настоящее время имеется тенденция к недооценке анатомических факторов боли и возможной переоценке психосоциальных, что может быть связано с трудностью диагностики [96]. В ряде работ подчеркивается, что группа пациентов с неспецифическими болями в спине весьма неоднородна и больные нуждаются в дифференцированном лечении [79, 97, 98].

Поэтому считаем, что определение основного источника боли в спине становится принципиальной задачей для выбора последующей тактики лечения.

Из-за способности патологии фасеточного сустава имитировать компрессию корешка позвоночника, невысокой специфичности и воспроизводимости клинических тестов [99], недостаточного использования МРТ-визуализации практикующими неврологами, ФС имеет определенные диагностические трудности и порой плохо диагностируется, что может приводить к неправильному лечению, например к применению жестких мазей при воспалении фасеточных суставов или греющих процедур, что может вызывать обострение болевого синдрома. Связанные с фасеточным суставом анатомические, клинические и рентгенологические знания необходимы для успешного лечения ФС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Declaration on Pain – EFIC. [En ligne]. Available via: <http://www.europeanpainfederation.eu/about-efic/efic-declaration-on-pain/>. Accessed: 8 February 2017.
2. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Lancet.* 2015;386(9995):743–800. Doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
3. Schmidt C., Raspe H., Pfingsten M., et al. Back pain in the German adult population. *Spine.* 2007;37(18):2005–11. Doi: 10.1097/BRS.0b013e318133fad8.
4. Binder D.S., Nampiaparampil D.E. The provocative lumbar facet joint. *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009;2(1):15–24. Doi: 10.1007/s12178-008-9039-y.
5. Saravanan Kumar K., Harvey A. Lumbar zygapophyseal (facet) joint pain. *Rev Pain.* 2008;2(1):8–13. doi: 10.1177/204946370800200103.
6. Gellhorn A.C., Katz J.N., Suri P. Osteoarthritis of the spine: the facet joints. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9:216–24. Doi: 10.1177/204946370800200103.
7. Kalichman L., Li L., Kim D.H., et al. Facet joint osteoarthritis and low back pain in the community-based population. *Spine (Phila Pa 1976).* 2008;33:2560–65. Doi: 10.1177/204946370800200103.
8. Eubanks J.D., Lee M.J., Cassinelli E., Ahn N.U. Prevalence of lumbar facet arthrosis and its relationship to age, sex, and race: an anatomic study of cadaveric specimens. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32:2058–62. Doi: 10.1097/BRS.0b013e318145a3a9.
9. Harris R.I., Macnab I. Structural changes in the lumbar intervertebral discs: their relationship to low back pain and sciatica. *J Bone Joint Surg Br.* 1954;36-B:304–22. Doi: 10.1302/0301-620X.36B2.304.
10. Wiesel S.W., Tsourmas N., Feffer H.L., et al. A study of computer-assisted tomography. The incidence of positive CATscans in an asymptomatic group of patient. *Spine.* 1984;9:549–51. Doi: 10.1302/0301-620X.36B2.304.
11. Горбачева Ф.Е. Спондилоартроз позвоночника: диагностика и лечение. М., 2007. 12 с. [Gorbacheva F.E. Spondyloarthrosis of the spine: diagnosis and treatment. M., 2007. 12 p. (In Russ.)].
12. Подымова И.Г., Данилов А.Б. Фасет-синдром. Русский медицинский журнал (РМЖ). Специальный выпуск «Болевой синдром». 2014. 47–48 с. Podymova I.G., Danilov A.B. Facet syndrome. *Russkii meditsinskiy zhurnal (RMZh). Special issue «Pain Syndrome».* 2014. 47–48 p. (In Russ.)].
13. Manchikanti L., Pampati V., Fellows B., Bakht C.E. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician.* 1999;2(3):59–64.
14. Manchikanti L., Pampati V., Fellows B., Baha A.G. The inability of the clinical picture to characterize pain from facet joints. *Pain Physician.* 2000;3(2):158–66.
15. Brummett C.M., Cohen S.P. Facet joint pain in Benzon: Raj's Practical Management of pain. 4 th ed. Mosby, 2008.
16. Masharawi Y., Rothschild B., Dar G., et al. Facet orientation in the thoracolumbar spine: three-dimensional anatomic and biomechanical analysis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(16):1755–63. Doi: 10.1097/01.brs.0000134575.04084.ef.
17. Masharawi Y., Rothschild B., Salame K. et al. Facet tropism and interfacet shape in the thoracolumbar vertebrae: characterization and biomechanical interpretation. *Spine (Phila Pa 1976).* 2005;30(11):E281–92. Doi: 10.1097/01.brs.0000164098.00201.8d.
18. Путилина М.В. Дорсопатия грудного отдела позвоночника. Пособие для врачей. М., 2009. 104 с. [Putilina M.V. Dorsopathy of the

- thoracic spine. A guide for doctors. M., 2009. 104 p. (In Russ.).
19. Pal G.F., Routal R.V. Mechanism of change in the orientation of the articular process of the zygapophyseal joint at the thoracolumbar junction. *J Anat.* 1999;195(Pt. 2):199–209.
  20. Juan Carlos Acevedo Gonzalez. Validation of a new clinical sign of lumbar facet syndrome. *Columna/Columna.* 2018;17(4):303–7. Doi: 10.1590/s1808-185120181704160077.
  21. Adams M.A., Hutton W.C. The mechanical function of the lumbar apophyseal joints. *Spine (Phila Pa 1976).* 1983;8(3):327–30. Doi: 10.1097/00007632-198304000-00017.
  22. Yahia L.H., Garzon S. Structure on the capsular ligaments of the facet joints. *Ann Anat.* 1993;175(2):185–88. Doi: 10.1016/s0940-9602(11)80179-2.
  23. Bogduk N., Wilson A.S., Tynan W. The human lumbar dorsal rami. *J Anat.* 1982;134 (Pt. 2): 383–97.
  24. Bogduk N. Clinical anatomy of the lumbar spine and sacrum. NLM Catalog – NCBI [En ligne]. Available via: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/9801582>. Accessed: 31 January 2017.
  25. Manchikanti L., Pampati V., Fellows B., Bakfrit C.E. Prevalence of lumbar facet joint pain in chronic low back pain. *Pain Physician.* 1999;2(3):59–64.
  26. Goldthwait J.E. The lumbosacral articulation: an explanation of many cases of lumbago, sciatica, and paraplegia. *Boston Med Surg J.* 1911;164:365–72.
  27. Ghormley R.K. Low back pain with special reference to the articular facets, with presentation of an operative procedure. *JAMA.* 1933;101:773.
  28. Badgley C.E. The articular facets in relation to low back pain and sciatic radiation. *J Bone Joint Surg Am.* 1941;23:481–96.
  29. Manchikanti L., Singh V. Review of chronic low back pain of facet joint origin. *Pain Physician.* 2002;5(1):83–101.
  30. Wang J., Yang X. Age-related changes in the orientation of lumbar facet joints. *Spine (Phila Pa 1976).* 2009;34(17):E596–98. Doi: 10.1097/BRS.0b013e3181abbf1e.
  31. Masharawi Y., Dar G., Peleg S., et al. Lumbar facet anatomy changes in spondylolysis: a comparative skeletal study. *Eur Spine J.* 2007;16(7):993–99. Doi: 10.1007/s00586-007-0328-8.
  32. Tischer T., Aktas T., Mitz S., Putz R.V. Detailed pathological changes of human lumbar facet joints L1–L5 in elderly individuals. *Eur Spine J.* 2005;15(3):308–15. Doi: 10.1007/s00586-005-0958-7.
  33. Chaput C., Pidon D., Rush J., et al. The significance of increased fluid signal on magnetic resonance imaging in lumbar facets in relationship to degenerative spondylolisthesis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2007;32(17):1883–87. Doi: 10.1097/BRS.0b013e318113271a.
  34. Igarashi A., Kikuchi S., Konno S., Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(19):2091–95. Doi: 10.1097/01.brs.0000141265.55411.30.
  35. Friedrich K.M., Nemeš S., Peloschek P., et al. The prevalence of lumbar facet joint edema in patients with low back pain. *Skelet Radiol.* 2007;36(8):755–60. Doi: 10.1007/s00256-007-0293-7.
  36. Визило Т.Л., Визило А.Д., Трубицина М.В. и др. Фасеточный синдром на поясничном уровне у пожилых пациентов: диагностика и лечение. *Лечащий врач.* 2016;4:102–8. [Vizilo T.L., Vizilo A.D., Trubitsina M.V. et al. Facet syndrome at the lumbar level in elderly patients: diagnosis and treatment. *Lechashchii vrach.* 2016;4:102–8. (In Russ.).]
  37. Воробьева О.В. Фасеточный синдром. Вопросы терапии и профилактики. *Русский медицинский журнал (РМЖ).* 2013;32:1647. [Vorob'eva O.V. Facet syndrome. Questions of therapy and prevention. *Russkii meditsinskii zhurnal (RMZh).* 2013;32:1647. (In Russ.).]
  38. Cavanaugh J.M., Ozaktay A.C., Yamashita H.T., King A.I. Lumbar facet pain: biomechanics, neuroanatomy and neurophysiology. *J Biomech.* 1996;29(9):1117–29. Doi: 10.1016/0021-9290(96)00023-1.
  39. Igarashi A., Kikuchi S., Konno S., Olmarker K. Inflammatory cytokines released from the facet joint tissue in degenerative lumbar spinal disorders. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(19):2091–95. Doi: 10.1097/01.brs.0000141265.55411.30.
  40. Луцки А.А. Патогенез клинических проявлений спондилоартроза. *Международный неврологический журнал.* 2009;3(25):130–35. [Lutsik A.A. Pathogenesis of clinical manifestations of spondyloarthritis. *Mezhdunarodnyi nevrologicheskii zhurnal.* 2009;3(25):130–35. (In Russ.).]
  41. Kos J., Wolf J. Die "Menisci" der Zwischenwirbelgelenke und ihre mögliche Rolle bei Wirbelblockierung. *Man Med.* 1972;10:105–14.
  42. Гонгальский В.В. Механизм острой фазы болевого фасеточного синдрома на примере грудного отдела позвоночника. *Український неврологічний журнал.* 2014;2:87–92. [Gongalsky V.V. Facet pain syndrome. Underlying mechanisms of acute stage with thoracic spinal unit example. *Ukrainian Medical Journal.* 2014;2: 87–92. (In Russ.).]
  43. Cohen S., Raia S. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet joint pain). *Anesthesiol.* 2007;106:591–614. Cohen S., Raia S. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet joint pain). *Anesthesiol.* 2007;106:591–614.
  44. Lau P., Mercer S., Govind J., Bogduk N. The surgical anatomy of lumbar medial branch neurotomy (facet denervation). *Pain Med.* 2004;5(3):289–98. Doi: 10.1111/j.1526-4637.2004.04042.x.
  45. McCarberg B.H., Ruoff G.E., Tenzer-Iglesias P., Weil A.J. Diagnosis and treatment of lowback pain because of paraspinous muscle spasm: a physician roundtable. *Pain Med.* 2011;12(Suppl. 4):S119–27. Doi: 10.1111/j.1526-4637.2011.01253.x.
  46. Kang Y.M., Choi W.S., Pickar J.G. Electrophysiologic evidence for an intersegmental reflex pathway between lumbar paraspinal tissues. *Spine (Phila Pa 1976).* 2002;27(3):E56–63. Doi: 10.1097/00007632-200202010-00005.
  47. Piraccini E., Calli M., Corso R.M., et al. Abdominal and pelvic pain: an uncommon sign in lumbar facet joint syndrome. *Minerva Anesthesiol.* 2017;83(1):104–5. Doi: 10.23736/50375-9393.16.11424-5.
  48. Perolat R., Kastler A., Nicot B., et al. Facet joint syndrome: from diagnosis to interventional management. *Insights into Imag.* 2018;9:773–89. doi: 10.1007/s13244-018-0638-x.
  49. Gomez Vega J.C., Acevedo-Gonzalez J.C. Clinical diagnosis scale for pain lumbar of facetorigin: systematic review of literature and pilot study. *Neurocirugia (Astur).* 2018;30(3):133–43. pii: S1130-1473(18)30051-4.
  50. Helbig T., Lee C. K. The lumbar facet syndrome. *Spine.* 1988;13:61–4. doi: 10.1097/00007632-198801000-00015.
  51. Давыдов О.С. Остеоартрит фасеточных суставов как одна из составляющих неспецифической боли в спине. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2019;11(Прил. 2):76–82. [Davydov O.S. Osteoarthritis of the facet joints as one of the components of nonspecific back pain. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2019;11(suppl. 2):76–82. (In Russ.).]
  52. Deyo R.A., Weinstein J.N. Low Back Pain. *N Engl J Med.* 2001;344(5):363–70. doi: 10.1056/NEJM200102013440508.
  53. Kalichman L., Hunter D.J. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Semin Arth Rheum.* 2007;37(2):69–80. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.01.007.
  54. Pathria M., Sartoris D.J., Resnick D. Osteoarthritis of the facet joints: accuracy of oblique radiographic assessment. *Radiol.* 1987;164:227–30. doi: 10.1148/radiology.164.1.3588910.
  55. Weishaup D., Zinetti M., Boos N., et al. MR imaging and CT in osteoarthritis of the lumbar

- facet joints. *Skelet Radiol.* 1999;28:215–19. doi: 10.1007/s002560050503.
56. Fujiwara A., Tamai K., Yamato M., et al. The relationship between facet joint osteoarthritis and disc degeneration of the lumbar spine: an MRI study. *Eur Spine J.* 1999;8(5):396–401. doi: 10.1007/s005860050193.
57. Lateef H., Patel D. What is the role of imaging in acute low back pain? *Curr Rev Musculoskelet Med.* 2009;2(2):69–73.
58. Falco F.J., Manchikanti L., Datta S., et al. An update of the systematic assessment of the diagnostic accuracy of lumbar facet joint nerve blocks. *Pain Physician.* 2012;15(6):E869–907.
59. Dreyfus P.H., Dreyer S.J. Lumbar zygapophysial (facet) joint injections. *Spine J.* 2003;3:505–95.
60. Cohen S.P., Williams K.A., Kurahara C., et al. Multicenter, randomized, comparative cost-effectiveness study comparing 0, 1, and 2 diagnostic medial branch (facet joint nerve) block treatment paradigms before lumbar facet radiofrequency denervation. *Anesthesiol.* 2010;113(2):395–405.
61. Manchikanti L., Abdi S., Atluri S., et al. An update of comprehensive evidence-based guidelines for interventional techniques in chronic spinal pain. Part II: guidance and recommendations. *Pain Physician.* 2013;16(Suppl. 2):S49–283.
62. Markwalder T.M., Mèrat M. The lumbar and lumbosacral facet-syndrome. Diagnostic measures, surgical treatment and results in 119 patients. *Acta Neurochir (Wien).* 1994;128:40–6.
63. Urris I., Burshstein A., Sharma M., et al. Low Back Pain, a Comprehensive Review: Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment. *Curr Pain Headache Rep.* 2019;23(3):23.
64. Cohen S.P., Raja S.N. Pathogenesis, diagnosis, and treatment of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *Anesthesiol.* 2007;106(3):591–614.
65. Kalichman L., Hunter D.J. Lumbar facet joint osteoarthritis: a review. *Semin Arthr Rheum.* 2007;37(2):69–80.
66. Chou R., Huffman L. Guideline for the Evaluation and Management of Low Back Pain: Evidence Review. Glenview, IL: American Pain Society. 2009.
67. Manchikanti L., Datta S., Derby R., et al. A critical review of the American Pain Society clinical practice guidelines for interventional techniques: part 1. Diagnostic interventions. *Pain Physician.* 2010;13:E141–74.
68. Falco F.J., Manchikanti L., Datta S., et al. An update of the effectiveness of therapeutic lumbar facet joint interventions. *Pain Physician.* 2012;15:E909–53.
69. Manchikanti L., Datta S., Gupta S., et al. A critical review of the American Pain Society clinical practice guidelines for interventional techniques: part 2. Therapeutic interventions. *Pain Physician.* 2010;13:E215–64.
70. Manchikanti L., Hirsch J.A., Falco J.E., Boswell M. Management of lumbar zygapophysial (facet) joint pain. *W J Orthop.* 2016;7(5):315–37. Published on-line 2016 May 18. Doi: 10.5312/wjo.v7.i5.315.
71. Manchikanti L., Pampati V., Falco F.J., Hirsch J.A. An updated assessment of utilization of interventional pain management techniques in the Medicare population: 2000–2013. *Pain Physician.* 2015;18:E115–27.
72. Manchikanti L., Pampati V., Singh V., Falco F.J. Assessment of the escalating growth of facet joint interventions in the medicare population in the United States from 2000 to 2011. *Pain Physician.* 2013;16:E365–78.
73. Manchikanti L., Manchikanti K.N., Cash K.A., et al. Age-related prevalence of facet-joint involvement in chronic neck and low back pain. *Pain Physician.* 2008;11:67–75.
74. Manchikanti L., Nampiaparampil D.E., Manchikanti K.N., et al. Comparison of the efficacy of saline, local anesthetics, and steroids in epidural and facet joint injections for the management of spinal pain: A systematic review of randomized controlled trials. *Surg Neurol Int.* 2015;6:S194–235. doi: 10.4103/2152-7806.156598.
75. Радченко В.А. Лечебные блокады с использованием кортикостероидов при дистрофически-деструктивных заболеваниях поясничного отдела позвоночника. *Ортопедия, травматология и протезирование.* 2000;3:116–20. [Radchenko V.A. Therapeutic blockade with the use of corticosteroids for degenerative-destructive diseases of the lumbar spine. *Ortopediya, travmatologiya i protezirovanie.* 2000;3:116–20. (In Russ.)]
76. Рыбак В.А., Гордеева И.Е., Бабушкин Я.Х. и др. Инвазивные методы лечения в неврологии. Волгоград, 2009. 300 с. [Rybak V.A., Gordeeva I.E., Babushkin Ya.Kh. and other. Invasive treatments in neurology. Volgograd, 2009. 300 p. (In Russ.)]
77. Рыбак В.А., Гордеева И.Е., Матохина Н.В. Эффективность нового способа лечения болевых синдромов в области спины – поэтапного микроинвазивного курсового лечения. Сборник «Актуальные проблемы современной ревматологии». Волгоград, 2010. С. 80–1. [Rybak V.A., Gordeeva I.E., Matokhina N.V. The effectiveness of a new method of treating pain syndromes in the back area – a step-by-step micro-invasive course treatment. Collection «Actual problems of modern rheumatology». Volgograd, 2010. P. 80–1. (In Russ.)]
78. Рыбак В.А., Гордеева И.Е., Матохина Н.В., Бабушкин Я.Х. Поэтапное микроинвазивное лечение болевых синдромов в области спины. Методическое пособие. Волгоград, 2010. 38 с. [Rybak V.A., Gordeeva I.E., Matokhina N.V., Babushkin Ya.Kh. Step-by-step micro-invasive treatment of back pain syndromes. Toolkit. Volgograd, 2010. 38 p. (In Russ.)]
79. Исайкин А.И., Кузнецов И.В., Кавелина А.В., Иванова М.А. Фасеточный синдром: причины возникновения, клиника, диагностика и лечение. *Consilium Medicum.* 2016;18(2):53–61. [Isaikin A.I., Kuznetsov I.V., Kavelina A.V., Ivanova M.A. Facet syndrome: causes, clinical picture, diagnosis and treatment. *Consilium Medicum.* 2016;18(2):53–61. (In Russ.)]
80. Lee J., Gupta S., Price C., Baranowski A.P. Low back and radicular pain: a pathway for care developed by the British Pain Society. *J Anaesth.* 2013;111(1):112–20. doi: 10.1093/bja/aet172.
81. Dagenais S., Tricco A.C., Haldeman S. Synthesis of recommendations for the assessment and management of low back pain from recent clinical practice guidelines. *Spine J.* 2010;10(6):S14–29. doi: 10.1016/j.spinee.2010.03.032.
82. Hochberg M.C. Structure-modifying effects of chondroitin sulfate in knee osteoarthritis: an updated meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of 2-year duration. *Osteoarthr Cartil.* 2010;18(Suppl. 1):S28–31. doi: 10.1016/j.joca.2010.02.016.
83. Lambert C., Mathy-Hartert M., Dubuc J.-E., et al. Characterization of synovial angiogenesis in osteoarthritis patients and its modulation by chondroitin sulfate. *Arthr Res Ther.* 2012;14(2):R58. doi: 10.1186/ar3771.
84. Повороznak В.В. Глюкозамин и хондроитин в лечении остеоартроза: данные литературы и результаты собственных исследований. *Русский медицинский журнал (РМЖ).* 2006;14(4):1–5. [Povoroznyuk V.V. Glucosamine and chondroitin in the treatment of osteoarthritis: literature data and the results of our own research. *Russkii meditsinskii zhurnal (RMZh).* 2006;14(4):1–5. (In Russ.)]
85. Baiu A., Bradamante F. Interaction between human leukocyte elastase and chondroitin sulfate. *Chem Biol Interact.* 1984;51:1–11. doi: 10.1016/0009-2797(84)90015-2.
86. Lippello L., Grande D. in vitro chondroprotection of glucosamine and chondroitin sulfate in a rabbit model of OA and demonstration of metabolic synergy on chondrocyte in vitro. *Ann Rheum Dis.* 2000;59(Suppl. 1):266.
87. Yaron I., Shiran R., Judovich R., et al. Chondroitin sulfate inhibits prostaglandin E2 production in synovial cell cultures and reverses IL-1 inhibition of cartilage synthesis. *Ann Rheum Dis.*

- 2000;59(Suppl.1):265.
88. Reveliere D., Mentz F., Merie-Beral H., et al. Protective effect of chondroitin 4,6-sulfate on apoptosis of rabbit articular chondrocytes – preliminary results. In: G. Mautone, E. Tajana, S. Rovati, D. Vacher, eds. *New approaches in OA*. Zurich: *Litsea Rheumatologica* 24, EULAR. 1999;15–20.
89. Lippiello L., Woodward J., Karpman D., et al. Beneficial effect of cartilage structure modifying agents tested in chondrocyte and rabbit instability model osteoarthritis. *Arthr Rheum*. 1999;Suppl. 42:256.
90. Houpt J.B., McMillan R., et al. Effect of treatment of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain in osteoarthritis of the knee. *J Rheum*. 1998;25(Suppl. 52):8.
91. Christensen K.D., Bucci L.R. Comparison of nutritional supplement effects on functional assessments of lower back patients measured by an objective computer-assisted tester. *Second Symposium on Nutrition and Chiropractic*. Davenport: *Palmer College of Chiropractic*, 1989. P. 19–22.
92. Чернышева Т.В., Багирова Г.Г. Двухлетний опыт применения хондролона при остеохондрозе позвоночника. *Казанский медицинский журнал*. 2009;3:347–54. [Chernysheva T.V., Bagirova G.G. Two-year experience of using chondrolone for osteochondrosis of the spine. *Kazanskii meditsinskii zhurnal*. 2009;3:347–54. (In Russ.).]
93. Мазуров В.И., Беляева И.Б. Применение структуры в комплексном лечении синдрома болей в нижней части спины. *Терапевтический архив*. 2004;8:68–71. [Mazurov V.I., Belyaeva I.B. The use of struktum in the complex treatment of pain syndrome in the lower back. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2004;8:68–71. (In Russ.).]
94. Барулин А.Е., Курушина О.В. Хондропротекторы в комплексной терапии болей в спине. *Русский медицинский журнал (РМЖ)*. 2013;5:1–4. [Barulin A.E., Kurushina O.V. Chondroprotectors in the complex therapy of back pain. *Russkii meditsinskii zhurnal (RMZh)*. 2013;5:1–4. (In Russ.).]
95. Manchikanti L., Helm S., Singh V., et al. *Algorithmic Approach for Clinical Management of Chronic Spinal Pain*. *Pain Physician*. 2009;12:E225–64.
96. Hancock M.J., Maher C.G., Laslett M., et al. Discussion paper: what happened to the 'bio' in the bio-psycho-social model of low back pain? *Eur Spine J*. 2011;20(12):2105–10. doi: 10.1007/s00586-011-1886-3.
97. Brennan G.P., Fritz J.M., Hunter S.J., et al. Identifying subgroups of patients with acute/subacute «nonspecific» low back pain: results of a randomized clinical trial. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(6):623–31. doi: 10.1097/01.brs.0000202807.72292.a8.
98. Amirdelfan K., McRoberts P., Deer T.R. The differential diagnosis of low back pain: a primer on the evolving paradigm. *Neuromodulat*. 2014;17(Suppl. 2):11–7. doi: 10.1111/ner.12173.
99. Koes B., Van Tulder M., Chung-Wei C.L. An updated overview of clinical guidelines for the management of non-specific low back pain in primary care. *Eur Spine J*. 2010;19:2075–94. doi: 10.1007/s00586-010-1502-y.

Поступила / Received: 12.05.2021

Принята в печать / Accepted: 21.06.2021

Автор для связи: Александр Михайлович Ткачев, врач невролог, Клиника Ткачева, Волгоград, Россия; tkachevclinic@mail.ru  
Corresponding author: Aleksandr M. Tkachev, Neurologist, Tkachev Clinic, Volgograd, Russia; tkachevclinic@mail.ru

#### ORCID:

А.М. Ткачев, <https://orcid.org/0000-0003-3180-0134>

И.Е. Гордеева, <https://orcid.org/0000-0002-2741-9042>

А.В. Епифанов, <https://orcid.org/0000-0001-6463-4289>

Е.С. Акарачкова, <https://orcid.org/0000-0002-7629-3773>; Scopus Author ID: 23048541100

А.В. Смирнова, <https://orcid.org/0000-0003-0686-0514>

В.В. Журбенко, <https://orcid.org/0000-0003-3559-6468>

© Д.И. Трухан, Е.Л. Давыдов, 2021  
DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.44-53>

**Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап**

Д.И. Трухан<sup>1</sup>, Е.Л. Давыдов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия

<sup>2</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск, Россия

**The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on the rehabilitation stage**

D.I. Trukhan<sup>1</sup>, E.L. Davydov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Omsk State Medical University, Omsk, Russia

<sup>2</sup> Krasnoyarsk State Medical University n.a. Professor V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

В Национальном консенсусе-2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» отмечается, что проблема ведения коморбидных пациентов в условиях пандемии требует комплексного подхода, направленного как на оптимальное ведение коморбидных пациентов, которые находятся в условиях самоизоляции, вынужденных ограничений посещения медицинских учреждений, так и на ведение коморбидных пациентов, заболевших COVID-19. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт ведения коморбидных пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет выделить еще ряд актуальных проблем. Прежде всего это вопросы специфической и неспецифической профилактики, а также курация пациентов в реабилитационный период, особенно в рамках пост-COVID-синдрома. В представленном обзоре приводятся данные о возможностях нутрицевтиков (витаминов и микроэлементов) в процессе лечения пациентов с инфекцией COVID-19. Обсуждается возможное участие терапевта и врача общей практики на этапе реабилитации пациентов после COVID-19 и при развитии пост-COVID-синдрома.

**Ключевые слова:** коморбидность, новая коронавирусная инфекция (COVID-19), постковидный синдром, нутрицевтики, микроэлементы, витамины

**Для цитирования:** Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на реабилитационный этап. Фарматека. 2021;28(13):44–53. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53

The National Consensus 2020 «Features of management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19)» notes that the problem of managing comorbid patients in a pandemic requires an integrated approach aimed at both optimal management of comorbid patients who are in self-isolation with forced restrictions on visits to medical institutions, and at the management of comorbid patients with COVID-19 aimed at both the optimal management comorbid patients who are in self-isolation, forced restrictions on visits to medical institutions, and at the management of comorbid patients with COVID-19. The global clinical experience in the management of comorbid patients with a new coronavirus infection gained over the past year makes it possible to highlight a number of other pressing problems. First of all, these are issues of specific and non-specific prevention, as well as follow-up of patients during the rehabilitation period, especially in the framework of post-COVID-19 syndrome. This review provides data on the potentials of nutraceuticals (vitamins and minerals) for the treatment of patients with COVID-19. The possible involvement of a therapist and general practitioner in the rehabilitation stage of the treatment of patients with COVID-19 and in the treatment of post-COVID-19 syndrome is being discussed.

**Keywords:** comorbidity, new coronavirus infection (COVID-19), post-COVID-19 syndrome, nutraceuticals, trace elements, vitamins

**For citations:** Trukhan D.I., Davydov E.L. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on the rehabilitation stage. Farmateka. 2021;28(13):44–53. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.44-53

## Введение

В Национальном консенсусе-2020 «Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» отмечается, что проблема ведения

коморбидных пациентов в условиях пандемии требует комплексного подхода, направленного как на оптимальное ведение коморбидных состояний у пациентов, которые находятся в условиях самоизоляции, в условиях

вынужденных ограничений посещения медицинских учреждений, так и на ведение коморбидных состояний у пациентов, заболевших COVID-19 [1]. Приобретенный за прошедший год мировой клинический опыт веде-

ния коморбидных пациентов с новой коронавирусной инфекцией позволяет выделить еще ряд актуальных проблем. Прежде всего это вопросы специфической и неспецифической профилактики [2], а также курация пациентов в реабилитационный период, особенно в рамках пост-COVID-синдрома.

Вопросы неспецифической профилактики, направленной на повышение защитных свойств макроорганизма с использованием нутрицевтиков (микроэлементов и витаминов) и пробиотиков, рассмотрены нами ранее [2].

### Лечение коморбидной патологии в аспекте профилактики COVID-19

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии. К состояниям, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, относятся сердечно-сосудистые заболевания: артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность, фибрилляцию предсердий (ФП); сахарный диабет (СД), хроническую обструктивную болезнь легких, хронические воспалительные заболевания кишечника, заболевания печени [1]. Безусловно, важным моментом в профилактике COVID-19 является адекватная терапия коморбидных заболеваний.

АГ — одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы при COVID-19. Наличие АГ ухудшает прогноз пациентов с COVID-19 и повышает риск летального исхода более чем в 2 раза. Коррекция АГ у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций [1].

Однако с учетом того, что наиболее тяжелое течение и высокий риск неблагоприятного исхода COVID-19 отмечаются у пациентов пожилого возраста, течение и лечение АГ в этой группе имеют свои особенности. Альтернативой препаратам, влияющим на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему, при лечении пожилых пациентов с систолической АГ могут быть блокаторы кальциевых

каналов и диуретики. В современных рекомендациях по лечению пациентов с коморбидной патологией [3] отмечены результаты исследования Syst-Eur, показавшие высокую антигипертензивную эффективность нитрендипина и его церебропротективные свойства [4, 5]. Среди диуретических препаратов, применяющихся в лечении АГ, наиболее высокой эффективностью обладает индапамид. По сравнению с гидрохлоротиазидом и хлорталидоном индапамид характеризуется метаболической нейтральностью, в меньшей степени влияет на уровень калия и магния (это особенно важно с точки зрения безопасности возможного применения ряда препаратов, удлиняющих интервал QT), имеет более выраженные органопротективные свойства, поэтому его назначение более предпочтительно [6–8].

Лечение нарушений сердечного ритма во время пандемии COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций [1]. Купирующая терапия пароксизмов аритмии осуществляется дифференцированно в зависимости от стабильности гемодинамических показателей и вида нарушений сердечного ритма. Пациентам со стабильной гемодинамикой для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП рекомендованы к использованию препараты IC- и III классов [9, 10]. Пациентам без признаков тяжелой органической патологии сердца и с сохраненной систолической функцией левого желудочка показано применение пропafenона [1]. Фармакодинамика пропafenона позволяет назначать препарат в таблетированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом, что снижает необходимость в госпитализации больных во время пандемии COVID-19. Высокая эффективность и безопасность пропafenона (Пропанорм®) в купирующей терапии ФП продемонстрированы в многоцентровом клиническом исследовании «Прометей» [11].

Сахарный диабет 2 типа связан с повышенным риском заболеваемости, быстрого прогрессирования и неблагоприятного прогноза при COVID-19.

В период пандемии пациентам с СД необходим регулярный мониторинг уровня глюкозы плазмы. Рекомендуется продолжать текущую сахароснижающую терапию и терапию коморбидных заболеваний и состояний, в первую очередь лечение АГ и дислипидемии. У пациентов с СД нарушен не только углеводный обмен, но и другие виды метаболизма, что приводит к развитию осложнений, коморбидных состояний и заболеваний. Лечение у больных СД 1 и 2 типов, дислипидемией, АГ, нефропатии, нейропатии, ретинопатии проводится по принципам, предусмотренным соответствующими рекомендациями [1, 12]. Витамины группы В широко используются при лечении диабетической нейропатии. Считается целесообразным назначение пациентам с СД «антиоксидантных комплексов», содержащих микроэлементы (например, селен, цинк и др.) и витамины А, Е, С [1]. Сходная рекомендация приводится и в мета-анализе статей из информационных баз данных PubMed/MEDLINE, ScienceDirect, Scopus, and Google Scholar databases с 2000 по декабрь 2020 г., посвященном нутритивной поддержке пациентов с СД, в котором указывается, что адекватное потребление диетического белка, клетчатки, незаменимых жирных кислот и некоторых питательных компонентов, особенно Zn и Se, витаминов С, D, В12, фолиевой кислоты, оказывает благотворное влияние на профилактику и лечение COVID-19 у пациентов с СД за счет модуляции врожденных и адаптивных иммунных ответов или прямого воздействия на вирусные ферменты или скорость проникновения вируса в клетки [13].

### Лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19

При лечении COVID-пневмонии особое значение приобретает не только купирование «цитокинового шторма», но и предупреждение прогрессирования легочных осложнений, в т.ч. уменьшение (ограничение) площади воспалительного поражения паренхимы легких, ускорение рассасывания воспалительных инфильтратов и предупреждение формирования избыточного пневмофиброза, неизбежно ухуд-

шающего отдаленные функциональные результаты. Уменьшение повреждающего действия легочной ткани и быстрое рассасывание внутрилегочных инфильтратов служат залогом предотвращения образования избыточного пневмофиброза [14, 15].

К настоящему моменту установлено, что иммунный ответ на внедрение в организм нового коронавируса, SARS-CoV-2, вызывающего развитие заболевания COVID-19, происходит в две фазы. Первая характеризуется активацией клеточного и гуморального иммунитета вплоть до неконтролируемой гиперактивности иммунной системы с развитием «штормового шторма» и выраженным повреждением легких в форме острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) с дыхательной недостаточностью, развитием коагулопатии и тромботических осложнений, других полиорганных поражений [16]. Вторая фаза часто сопровождается резким снижением иммунореактивности в результате истощения иммунной системы, продолжительность которой точно не известна и, вероятно, характеризуется значительной вариабельностью [16].

В связи с этим лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) считается сложной и неоднозначной задачей. В апреле 2021 г. был обновлен подробнейший мета-анализ исследований эффективности препаратов, применяющихся в лечении COVID-19 [17]. Несколько десятков авторов проделали огромную работу, изучив 31 848 кратких описаний статей и 611 полных текстов публикаций, из которых выбрали 189 публикаций с описанием 206 рандомизированных клинических исследований. Из них 196 исследований, опубликованных до 12 февраля 2021 г., включены в мета-анализ. По результатам мета-анализа к категории «возможно эффективные» препараты при COVID-19 отнесены кортикостероид дексаметазон, ингибитор интерлейкина-6 (тошилумаб), ингибиторы янус-киназы (барицитиниб, руколитиниб). Все остальные препараты оказались в группах «неэффективные» и «сомнительной эффективности» [17].

Безусловно, складывающаяся ситуация побуждает к поиску новых терапев-

тических возможностей, в т.ч. для регуляции неадекватной реакции иммунного ответа, вызванного SARS-CoV-2, посредством применения нутрицевтиков и иммуномодуляторов, которые, с одной стороны, стимулируют продукцию собственного (эндогенного) интерферона, нормализуют активность естественного иммунитета, с другой – стабилизируют и корректируют адаптационный иммунитет [18].

Нутрицевтики, такие как витамины и минералы, в качестве важных факторов можно рассматривать как средство для улучшения функции иммунной системы и ускорения процедуры лечения. Витаминно-минеральные комплексы могут ослаблять сосудистые и воспалительные проявления, связанные с инфекционными заболеваниями, в значительной степени благодаря своим противовоспалительным и антиоксидантным свойствам [2, 19].

В исследовании немецких ученых [20] проведена оценка комбинированного дефицита Se и Zn: уровень Zn в сыворотке ниже 638,7 мкг/л и селенопротеина P (SELENOP) в сыворотке ниже 2,56 мг/л. Этот комбинированный дефицит наблюдался у 0,15% образцов в когорте здоровых субъектов в исследовании EPIC, из них в 19,7% образцов, собранных у выживших пациентов с COVID-19, в 50,0% – у невыживших пациентов. Соответственно, композитный биомаркер (SELENOP и Zn с возрастом) оказался надежным индикатором выживаемости при COVID-19 с помощью анализа кривой рабочих характеристик приемника (ROC), давая площадь под кривой (AUC) 94,42%. Авторы считают, что статус Zn и SELENOP в пределах референсных диапазонов указывает на высокие шансы на выживание при COVID-19 и предполагают, что коррекция диагностически подтвержденного дефицита Se и/или Zn с помощью индивидуализированных добавок может способствовать выздоровлению [20].

В другом немецком одноцентровом ретроспективном исследовании [21] изучались уровни питательных микроэлементов при добавлении Se и Zn пациентам в критическом состоянии с ОРДС, вызванным COVID-19,

и возможные связи с иммунологическими и клиническими параметрами. В соответствии со стандартными операционными процедурами отделения интенсивной терапии (ICU) пациенты ежедневно получали 1,0 мг Se внутривенно в дополнение к искусственному питанию, которое содержало различные количества Se и Zn. Микроэлементы, воспалительные цитокины, субпопуляции лимфоцитов и клинические данные сравнивались при поступлении и через 10–14 дней лечения. Сорок шесть пациентов были проверены на соответствие критериям отбора, и 22 пациента были включены в исследование. Двадцать один (95%) пациент страдал от тяжелого ОРДС, и 14 (64%) дожили до выписки из отделения интенсивной терапии. При поступлении у большинства пациентов были низкие биомаркеры статуса Se и уровни Zn, а также повышенные воспалительные параметры. Прием добавок Se значительно повысил уровни Se ( $p=0,027$ ) и селенопротеина P (SELENOP;  $p=0,016$ ) до нормального диапазона. Соответственно, активность глутатионпероксидазы-3 (GPx3) со временем увеличивалась ( $p=0,021$ ). Биомаркеры Se, в первую очередь SELENOP, обратно коррелировали с уровнем C-реактивного белка ( $r_s=-0,495$ ), интерлейкина-6 – ИЛ-6 ( $r_s=-0,429$ ), ИЛ-1 $\beta$  ( $r_s=-0,440$ ) и ИЛ-10 ( $r_s=-0,461$ ). Положительные ассоциации были обнаружены для CD8<sup>+</sup>-Т-клеток ( $r_s=0,636$ ), NK-клеток ( $r_s=0,772$ ), общего иммуноглобулина G (IgG;  $r_s=0,493$ ) и отношения PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ( $r_s=0,504$ ). Кроме того, у выживших, как правило, были более высокие уровни Se через 10–14 дней по сравнению с умершими ( $p=0,075$ ). По мнению авторов, достаточные уровни Se и Zn потенциально могут иметь клиническое значение для адекватного иммунного ответа тяжелобольных пациентов с тяжелым ОРДС COVID-19 [21].

### Терапия сопровождения

Безусловно, следует помнить и о терапии сопровождения, которая по возможности нивелирует возникающие побочные эффекты лечения коронавирусной инфекции. Так, в условиях



пандемии COVID-19 для пациентов с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы, печеночными проявлениями COVID-19, гепатотоксичными эффектами проводимой терапии, а также с целью предотвращения тяжелых осложнений COVID-19 со стороны печени патогенетически обоснованным средством является урсодезоксихолевая кислота (УДХК). Препарат оказывает гепатопротективное и цитопротективное действия в отношении как гепатоцитов, так и холангиоцитов (клеток-мишеней для коронавируса), чего не установлено у других гепатотропных средств, а также обладает антифибротическим, иммуномодулирующим и регулирующим апоптоз действиями. УДХК обладает способностью тормозить развитие фиброза и проявлять выраженные системные иммуномодулирующие и противовоспалительные действия не только в печени, но и в других органах и системах, что может быть актуальным для профилактики фиброза легких, типичного осложнения COVID-19 [1].

Благодаря своим плейотропным эффектам УДХК является препаратом выбора для пациентов с неалкогольной болезнью печени (НАЖБ), коморбидная отягощенность которых составляет потенциальную группу риска тяжелого течения COVID-19. По данным международного исследования «УСПЕХ» [22] установлено, что применение 15 мг/кг массы тела УДХК (Урсосан®) в сутки на протяжении 24 недель при НАЖБП приводит к уменьшению активности воспалительных процессов в печени, ее стеатоза, улучшает показатели липидного обмена и обладает антиатерогенными свойствами.

Около 60% пациентов при COVID-19 имеют признаки поражения печени [23], у 14–53% пациентов с COVID-19 отмечены аномальные уровни аланинаминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы при прогрессировании заболевания, у 54% повышен уровень диагностического биомаркера повреждения холангиоцитов  $\gamma$ -глутамилтранспептидазы (ГГТП) [24], и оптимизация обмена веществ у пациентов с COVID-19 при использовании УДХК может положительно влиять на прогноз течения инфекции [22, 25].

Ранее было продемонстрировано благотворное действие УДХК при респираторных заболеваниях, продемонстрировавшее существенное улучшение всех гистопатологических изменений, произошедших в контексте ремоделирования дыхательных путей. Эти благоприятные эффекты могут быть связаны с эффективной модуляцией производных Th-2 цитокинов и ингибированием апоптоза эпителиальных клеток дыхательных путей [26]. УДХК также стимулирует клиренс альвеолярной жидкости при липополисахарид-индуцированном отеке легких по пути ALX/cAMP/PI3K, что приводит к улучшению течения/прогноза ОРДС [27], что позволяет предполагать многообещающие терапевтические эффекты УДХК при вызванной COVID-19 пневмонии и связанном с ней отеке легких.

При назначении различных классов антитромбоцитарных препаратов как на амбулаторном, так и на госпитальном этапах во время пандемии COVID-19 для коморбидных пациентов чрезвычайно важен вопрос профилактики осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). С этой целью может быть использован универсальный гастроэнтеропротектор ребамипид (Ребагит®). Препарат восстанавливает защитный барьер не только слизистой оболочки ЖКТ на всем его протяжении, но и других слизистых оболочек, включая количественный и качественный состав слизи дыхательных путей, а также обладает потенциалом для снижения воспаления в легких и сохранению альвеолярного эпителия путем ингибирования эпидермального фактора роста и уменьшения содержания провоспалительных цитокинов, что позволяет рекомендовать ребамипид пациентам с COVID-19 [1, 28–30].

#### **Актуальные аспекты реабилитации после коронавирусной инфекции COVID-19. Пост-COVID-синдром**

В последнее время исследователи все больше внимания уделяют отдаленным последствиям перенесенной коронавирусной инфекции, которые отмечаются даже у пациентов, перенесших

COVID-пневмонию в легкой форме, из-за медленной резорбции очагов консолидации в легочной паренхиме, прогрессирующего пневмофиброза и связанной с ним дыхательной недостаточностью [31, 32].

После завершения заболевания COVID-19 происходит постепенное восстановление нарушений иммунной системы, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2, что у части пациентов клинически сопровождается некоторыми симптомами и неполным восстановлением состояния здоровья. Так, для большинства пациентов, переболевших COVID-19, полностью выздоровление происходит в течение нескольких недель. Вместе с тем длительность периода восстановления после COVID-19 сильно варьируется и зависит от возраста, существующих сопутствующих заболеваний в дополнение к тяжести перенесенного заболевания. Но у части пациентов даже после течения болезни в легкой форме сохраняются некоторые симптомы или появляются новые после первоначального выздоровления в течение недель или месяцев вплоть до развития медицинских осложнений, которые могут иметь длительные неблагоприятные последствия для здоровья [31, 33].

Появились термины «Long Covid» или «Long-haul Covid», впервые озвучены в социальных сетях и СМИ, а начиная с августа 2020 г. стали использоваться Всемирной организацией здравоохранения и признаны научным сообществом в качестве «пост-COVID-синдрома» (Post-COVID-19-syndrome). В руководстве Британского национального института здравоохранения NICE (National Institute for Health and Care Excellence) дано два определения «постострого» (или «длительного») COVID-19: 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 для пациентов, у которых все еще есть симптомы в период между 4-й и 12-й неделями после начала острых симптомов; 2) пост-COVID-19-синдром для людей, симптомы которых сохраняются более 12 недель после появления острых симптомов [33].

Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) дополнена кодом U09.9 – «Состояние

после Covid-19 неуточненное». Стойкий «пост-COVID-синдром» представляет собой патологическое состояние, которое включает стойкие физические, медицинские и когнитивные последствия после COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, фиброз легких, сердца и сосудов [34, 35].

Пост-COVID-синдром может иметь различные проявления: клинические, иммунологические, функциональные, рентгенологические и морфологические, которые могут быть взаимосвязаны, встречаться одновременно или отдельно у каждого конкретного пациента. Особое место занимает вопрос обострения сопутствующей полиморбидной соматической патологии после перенесенной коронавирусной инфекции [36].

Широкий спектр возможных проявлений «пост-COVID-синдрома» позволяет рассматривать его в качестве междисциплинарной проблемы, соответственно, предполагает активное участие на реабилитационном этапе не только терапевта и пульмонолога, но и иммунолога, невролога, психотерапевта и врачей других специальностей.

Часто у пациентов в рамках пост-COVID-синдрома отмечаются изменения со стороны органов дыхания [37]. Сохранение респираторных симптомов служит следствием вирусной инфекции и связанных с ней серьезных нарушений со стороны иммунной системы [38]. Так, в отдаленном периоде COVID-19 возможны отдаленные последствия COVID-пневмонии (легочный фиброз, тромбоэмболия легочной артерии, легочная гипертензия) [39], что предполагает необходимость тщательного наблюдения за пациентами с исследованием функции внешнего дыхания и визуальным контролем [40], а также важность проведения реабилитационных мероприятий, особенно пациентам с уже имеющейся бронхолегочной патологией [41].

Большое значение представляют отдаленные последствия COVID-19 в плане выраженности поствоспалительного легочного фиброза, а также полноты восстановления структуры и функции легких. КТ-диагностика при коронавирусной инфекции не только помогает в постановке точного диа-

гноза, но и необходима в динамике для мониторинга остаточных изменений после перенесенной вирусной пневмонии [42]. У большинства пациентов рентгенологическая картина полностью восстанавливается с течением времени, причем для каждого пациента продолжительность восстановительного периода индивидуальна (до 6–12 месяцев) [43, 44].

Многие пациенты предъявляют жалобы на длительно сохраняющиеся нарушения функции дыхания как результат постковидных изменений в легких [45, 46]. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода (CO) зарегистрировано у значительного числа пациентов в течение первых 3 месяцев после выздоровления, госпитализированных с тяжелой формой COVID-19, но может отмечаться и у пациентов с легкой формой COVID-пневмонии или в ее отсутствие и при минимальных изменениях на компьютерной томографии [47]. Сохранение респираторных симптомов служит следствием вирусной инфекции и связанных с ней серьезных нарушений со стороны иммунной системы [48].

Американские исследователи проанализировали базу данных Министерства по делам ветеранов США (73 435 переболевших COVID-19 и 4,9 млн человек, не перенесших это заболевание) и отметили, что у переболевших COVID-19 возникают проблемы с органами дыхания, сердечно-сосудистой и нервной системами, а также нарушение обмена веществ, психические расстройства и другие осложнения [49]. При этом тяжесть последствий зависит от течения заболевания, но осложнения и постковидный синдром были зарегистрированы как у госпитализированных пациентов, так и у прошедших амбулаторное лечение.

Так, через 6 месяцев после выздоровления у пациентов, которые не были госпитализированы, чаще всего возникают респираторные заболевания, а также наблюдаются случаи дыхательной недостаточности и заболеваний нижних дыхательных путей. Это подтверждается ростом назначений противокашлевых, отхаркивающих, противоастматических лекарственных средств и глюкокортикостероидов [49].

Отдельно в исследовании сравнивали состояние здоровья 13 654 человек, перенесших COVID-19, и 13 997 переболевших гриппом. Оказалось, что риск смерти и возникновения осложнений гораздо выше после коронавирусной инфекции [49].

Второй по частоте в проведенном исследовании оказались доля расстройств нервной системы, головная боль, нарушения сна, повышение тревожности. В этом случае увеличивалось применение неопиоидных и опиоидных анальгетиков, антидепрессантов и седативных средств [49]. К проявлениям пост-COVID-синдрома относятся психические симптомы (депрессия, тревога, посттравматические симптомы и когнитивные нарушения), которые могут быть связаны с психологическими факторами и нейробиологическими травмами. Неврологические симптомы включают anosмию, агевзию, головокружение, головную боль, судорожный синдром [50].

Британские ученые оценили частоту 14 неврологических и психиатрических исходов в течение 6 месяцев после подтвержденного диагноза COVID-19. В целом среди 236 379 пациентов с диагнозом «COVID-19» частота появления «мозговых или нервных» проблем в течение 6 месяцев после «выздоровления» составила 33,62%, при этом у 12,84% пациентов эти симптомы были диагностированы впервые. Среди пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, частота неврологического/психиатрического диагноза была еще выше – 46,42 и 25,79% соответственно [48]. Вероятность получить дополнительный диагноз в течение полугода после COVID-19 составила для тревожного расстройства 17,39%, для ишемического инсульта – 2,10%, для внутричерепных кровотечений – 0,56%, для паркинсонизма – 0,11%, для деменции – 0,67%. Для тех, кто проходил лечение в палате интенсивной терапии, все цифры были намного хуже: так, вероятность геморрагического инсульта составила 2,66%, ишемического – 6,92% [48].

У людей, переболевших инфекцией COVID-19, также могут наблюдаться стойкое повышение и нестабиль-

ность артериального давления, синусовая тахикардия в покое [51]. Кроме того, часто сообщается о плохом контроле диабета, стойком поражении почек и церебральных последствиях, таких как стойкие когнитивные и психоневрологические изменения [51, 52].

Тиазидоподобный диуретик индапамид, имеющий наилучший метаболический профиль среди диуретиков, доказанные органопротективные свойства и благоприятно влияющий на прогноз, сохраняет прочные позиции как в моно-, так и в комбинированной терапии АГ [7, 8, 53]. Целесообразно помнить, что у индапамида отмечена способность влиять на нейродегенеративные процессы; так, на фоне его применения происходит подавление продукции  $\beta$ -амилоида [54], а также улучшение структуры мозговых артериол с ослаблением процессов гипертрофического ремоделирования сосудистой стенки [55], причем этот эффект не связан непосредственно с антигипертензивным действием препарата. Генерический препарат индапамида Индап® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic) является единственным генериком индапамида с объективными доказательствами терапевтической эквивалентности с двумя формами выпуска оригинального индапамида. Появление новой формы выпуска препарата Индап® – таблетки индапамида 2,5 мг (со специальной риской), делимой на 4 равные части, не только способствует удобству его применения и повышению приверженности пациентов лечению, но и дает возможность врачу в условиях реальной клинической практики титровать индапамид в 4 разные дозы (0,625 мг; 1,25; 1,875; 2,5 мг) и комбинировать его с другими антигипертензивными препаратами, что способствует профилактике дозозависимых побочных эффектов за счет возможности постепенного титрования дозы, позволяет индивидуализировать подбор минимально эффективной дозы индапамида, что наиболее актуально для пациентов старших возрастных групп с наличи-

ем ишемической болезни сердца и гемодинамически значимых стенозов брахиоцефальных артерий, перенесших инсульт или транзиторную ишемическую атаку, а также новую коронавирусную инфекцию COVID-19 [7, 53].

Нитрендипин на сегодняшний день является единственным блокатором кальциевых каналов, обладающим доказанным церебропротективным действием [4, 5, 56, 57, 147]. В исследовании SYST-EUR применение нитрендипина пациентами основной группы по сравнению с терапией пациентов контрольной группы сократило риск возникновения у них деменции на 55% (с 7,4 до 3,3 случая на 1000 пациентов, 43 против 21 случая;  $p < 0,001$ ). Данные исследования SYST-EUR позволяют предполагать, что антигипертензивная терапия с использованием нитрендипина может влиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции [4, 58].

Возможность влияния нитрендипина на центральную нервную систему подтверждается тем, что он проходит гематоэнцефалический барьер и снижает распад нейромедиаторных моноаминов, нейротрансмиттеров, дефицит которых особенно выражен при дегенеративной деменции [59]. Нитрендипин хорошо накапливается в отделах головного мозга, наиболее подверженных изменениям при БА: кора, таламус и гиппокамп [60]. Необходимо отметить, что нейропротективный эффект нитрендипина нельзя экстраполировать на всю группу дигидропиридиновых блокаторов медленных кальциевых каналов. В экспериментальном исследовании показано, что только нитрендипин и частично нилвадипин, представляющие собой небольшие молекулы, проникают через гематоэнцефалический барьер и способствуют снижению уровня  $\beta$ -амилоида. Другие дигидропиридиновые блокаторы кальциевых каналов (нифедипин и амлодипин) в эксперименте или не влияли на уровень  $\beta$ -амилоида, или даже повышали его [61, 62]. С 2016 г. на российском фармацевтическом рынке присутствует единственный

препарат нитрендипина – Нитремед® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic).

У большинства пациентов, выздоровевших после COVID-пневмонии, наиболее часто наблюдается синдром хронической усталости [63–65]. Для синдрома хронической усталости характерна ее крайняя степень, при этом состояние ухудшается при физической или умственной активности, но не отмечается улучшения после отдыха.

Отмечено, что при пост-COVID-синдроме микроэлементы, прежде всего Zn, позитивно влияют на баланс между продолжающимся плохим здоровьем («недомогание») или восстановлением оптимального физического и психического благополучия [66]. Отмечена и возможность применения витамина С при поствирусной, особенно при длительной COVID-усталости.

В систематическом обзоре немецких ученых [67] проанализировано 9 клинических исследований с 720 участниками. В трех из четырех контролируемых испытаний наблюдалось значительное снижение показателей утомляемости в группе витамина С по сравнению с контрольной группой. В четырех из пяти наблюдательных исследований или в исследованиях «до и после» наблюдалось значительное снижение уровня утомляемости до и после операции. Так же часто уменьшались сопутствующие симптомы усталости, такие как нарушение сна, отсутствие концентрации, депрессия и боль [67].

В качестве нутрицевтика выбора можно рассмотреть комбинированный витаминно-минеральный нутрицевтик Селцинк Плюс® (PRO.MED.CS Praha a. s., Czech Republic)\*, в состав таблеток которого входит комплекс микроэлементов и витаминов, обладающий антиоксидантной активностью, в частности Se (0,05 мг); Zn (7,2 мг);  $\beta$ -каротин (4,8 мг); витамин Е (31,5 мг); витамин С (180 мг). Эффекты препарата обусловлены свойствами, входящих в его состав микроэлементов: Se и Zn, а также витаминов А, С и Е.

Селцинк Плюс® – источник ключевых микроэлементов и витаминов,

\* БАД – НЕ ЯВЛЯЕТСЯ ЛЕКАРСТВЕННЫМ СРЕДСТВОМ.

он содержит 8 мг Zn и 50 мкг Se, т.е. именно те дозы, которые рекомендованы для защиты организма в период пандемии: для снижения вероятности заражения и снижения вероятности тяжелого течения, если заражение произошло [68]. К основным полезным эффектам Se и Zn в период пандемии относятся прямое противовирусное действие, иммуномодулирующее действие, противовоспалительный эффект, антиоксидантный эффект.

Селцинк Плюс® уже более 20 лет присутствует на фармацевтическом рынке РФ. Он длительное время успешно применяется в составе дополнительной терапии для профилактики и лечения эректильной дисфункции, мужского бесплодия, хронических заболеваний органов мочевого выделительного аппарата.

Селцинк Плюс® является эффективным средством профилактики онкологических заболеваний (рак простаты, карцинома шейки матки, рак молочных желез), облегчает симптомы урогенитальной атрофии у женщин в климактерии. В урологической практике проведены исследования по терапии нарушений фертильности при хроническом простатите и туберкулезе простаты [69, 70]. Препарат также востребован в эндокринологической [71], гастроэнтерологической [72] и пульмонологической [73] практике.

Дополнительный прием Селцинк Плюс® в период реабилитации после перенесенной новой коронавирусной инфекции позволяет уменьшать явления постковидной астении и повышать уровень естественной иммунной защиты организма.

## Заключение

Таким образом, проблема ведения коморбидных пациентов в условиях пандемии требует комплексного подхода, направленного как на специфическую и неспецифическую профилактику, оптимальное ведение коморбидных пациентов, которые находятся в условиях самоизоляции, вынужденных ограничивать посещения медицинских учреждений, так и на ведение коморбидных пациентов, заболевших COVID-19, а также в реабилитационный период, в частности при развитии постковидного синдрома.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный Консенсус 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., et al. Management of patients with comorbidity during novel coronavirus (COVID-19) pandemic. National Consensus Statement 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(4):2630. (In Russ.). Doi: 10.15829/1728-88002020-2630.]
2. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Место и роль терапевта и врача общей практики в курации коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19): акцент на неспецифическую профилактику. Фарматека. 2021;28(10):34–45 [Trukhan D.I., Davydov E.L. The place and role of a therapist and general practitioner in the management of comorbid patients during the pandemic of the new coronavirus infection (COVID-19): an emphasis on non-specific prevention. *Farmateka*. 2021;28(10):34–45. (In Russ.). DOI: 10.18565/farmateka.2021.10.34-45.]
3. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66. [Oganov R.G., Simanenkov V.I., Bakulin I.G., et al. Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2019;18(1):5–66. (In Russ.). Doi: 10.15829/1728-8800-2019-1-5-66.]
4. Staessen J.A., Fagard R., Thijs L., et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757–64. Doi: 10.1016/S0140-6736(97)05381-6.
5. Forette F, Seux M.L., Staessen J.A., et al. Systolic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive treatment: new evidence from the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. *Arch Intern Med*. 2002;162(18):2046–52. Doi: 10.1001/archinte.162.18.2046.
6. Burnier M., Bakris G., Williams B. Redefining diuretics use in hypertension: why select a thiazide-like diuretic? *J Hypertens*. 2019;37:1574–86. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002088.
7. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л., Дрокина О.В. Рациональная фармакотерапия артериальной гипертензии в реальной клинической практике сквозь призму лекарственной безопасности и мультиморбидности. *Терапия*. 2021;2:141–52. [Trukhan D.I., Davydov E.L., Drokina O.V. Rational pharmacotherapy of arterial hypertension in real clinical practice through the prism of drug safety and multimorbidity. *Terapiya=Therapy*. 2021;2:141–52. (In Russ.). Doi: 10.18565/therapy.2021.2.141-152.]
8. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Лечение артериальной гипертензии I–II стадий у пациентов с риском сердечно-сосудистых осложнений выше умеренного в реальной клинической практике: возможности индапамида в составе комбинированной терапии. *Терапия*. 2021;5(47):173–83. [Trukhan D.I., Filimonov S.N. Treatment of arterial hypertension I–II stages in patients with risk of cardiovascular complications above moderate in real clinical practice: possibilities of indapamide in a combined therapy. *Terapiya=Therapy*. 2021;5:173–83. (In Russ.). Doi: 10.18565/therapy.2021.5.173-183.]
9. January C.T., Wann L.S., Calkins H., et al., Writing Group Members, 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm*. 2019;16(8):e66–93. Doi: 10.1016/j.hrthm.2019.01.024.
10. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D., et al., ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893–962. Doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
11. Фомина И.Г., Тариманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое мультицентровое пилотное исследование в Российской Федерации (часть II). Кардиоваскулярная терапия и профилактика.

- тика. 2005;5:62–5. [Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vetsuzhsky A.V., et al. Propafenone in the restoration of sinus rhythm in patients with persistent atrial fibrillation. PROMETHEUS is an open multicenter pilot study in the Russian federation (part II). *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2005;5:62–5. (In Russ.).]
12. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск (дополненный). Сахарный диабет. 2019;22(51). [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 9th issue (revised). *Sakharniy diabet=Diabetes mellitus*. 2019;22(51). (In Russ.).] Doi: 10.14341/DM22151.
  13. Mahjoub S., Jallil M., Ostadrahimi A., et al. Nutritional management of diabetes mellitus during the pandemic of COVID-19: a comprehensive narrative review. *J Diab Metab Disord*. 2021;20(1):1–10. Doi: 10.1007/s40200-021-00784-5.
  14. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.C., et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19. *Cell*. 2020;181(5):1036–45.e9. Doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
  15. Сивстунюв А.А., Махнач Г.К., Бучина Д.В. и др. Применение иммуномодулирующего препарата аминоксидидрофтализидиона натрия для предотвращения прогрессирования пневмонии при COVID-19. *Терапевтический архив*. 2020;92(11):65–70. [Sivstunov A.A., Makhnach G.K., Buzhina D.V. et al. The use of an immunomodulatory drug aminodihydrophthalazinedione sodium to prevent the progression of pneumonia in COVID-19. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2020;92(11):65–70. (In Russ.).] Doi: 10.26442/00403660.2020.11.000820.
  16. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» версия 10 (08.02.2021) Министерства здравоохранения Российской Федерации. [Interim guidelines «Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)», version 10 (02/08/2021), Ministry of Health of the Russian Federation. (In Russ.).] URL: [https://static0.minzdraz.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%85%D0%8C%D0%85%D0%8D%D0%8D%D1%88%D0%85\\_%D0%9C%D0%AD\\_COVID-19\\_%28v.10%29.pdf](https://static0.minzdraz.gov.ru/system/attachments/attachements/000/054/662/original/%D0%92%D1%80%D0%85%D0%8C%D0%85%D0%8D%D0%8D%D1%88%D0%85_%D0%9C%D0%AD_COVID-19_%28v.10%29.pdf)
  17. Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021;373:n967. Doi: 10.1136/bmj.n967.
  18. Цетов В.М., Киселев Ю.Ю., Мирзаев К.Б., Сычев Д.А. Возможность применения препарата, содержащего аминоксидидрофтализидион натрия, у пациентов с COVID-19, в том числе для терапии «цитокинового шторма». *Качественная клиническая практика*. 2020;54:4–7. [Tsvetov V.M., Kiselev Yu.Yu., Mirzaev K.B., Sychev D.A. The possibility of using a preparation containing sodium aminodihydrophthalazinedione in patients with COVID-19, including for the treatment of «cytokine storm». *Kachestvennaya klinicheskaya praktika*. 2020;54:4–7. (In Russ.).] Doi: 10.37489/2588-0519-2020-54-4-7.
  19. Lotfi F., Akbarzadeh-Khiavi M., Lotfi Z., et al. Micronutrient therapy and effective immune response: a promising approach for management of COVID-19. *Infection*. 2021;23:1–15. Doi: 10.1007/s15010-021-01644-3.
  20. Heller R.A., Sun Q., Hackler J., et al. Prediction of survival odds in COVID-19 by zinc, age and selenoprotein P as composite biomarker. *Redox Biol*. 2021;38:101764. Doi: 10.1016/j.redox.2020.101764.
  21. Notz Q., Herrmann J., Schliesinger T., et al. Clinical Significance of Micronutrient Supplementation in Critically Ill COVID-19 Patients with Severe ARDS. *Nutr*. 2021;13(6):2113. Doi: 10.3390/nu13062113.
  22. Маевская М.В., Надинская М.Ю., Луныков В.Д. и др. Влияние урсодезоксиcholевой кислоты на воспаление, стеатоз и фиброз печени и факторы атерогенеза у больных неалкогольной жировой болезнью печени: результаты исследования УСПЕХ. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. 2019;(6):22–9. [Maevskaya M.V., Nadinskaya M.Yu., Lunykov V.D. et al. Influence of ursodeoxycholic acid on inflammation, steatosis and fibrosis of the liver and factors of atherogenesis in patients with non-alcoholic fatty liver disease: results of the SUCCESS study. *Russian journal of gastroenterology, hepatology, coloproctology*. 2019;(6):22–9. (In Russ.).] Doi: 10.22416/1382-4376-2019-29-6-22-29.
  23. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: Gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterol*. 2020;158(6):1518–19. Doi: 10.1053/j.gastro.2020.02.054.
  24. Zhang C., Shi L., Wang ES. Liver injury in COVID-19: management and challenges. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2020;5(5):428–30. Doi: 10.1016/S2468-1253(20)30057-1.
  25. Гриневич В.В., Кравчук Ю.А., Ткаченко Е.И. и др. Особенности ведения больных с гастроэнтерологической патологией в условиях пандемии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2020;176(4):3–18. [Grinevich V.B., Kravchuk Yu.A., Tkachenko E.I., et al. Features of management of patients with gastroenterological pathology in the conditions of the COVID-19 pandemic. *Ekspenimentalnaya i klinicheskaya gastroenterologiya*. 2020;176(4):3–18. (In Russ.).] Doi: 10.31146/1682-8658-ecg-176-4-3-18.
  26. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a candidate therapeutic to alleviate and/or prevent COVID-19-associated cytokine storm. *Med Hypothes*. 2020;143:109897. Doi: 10.1016/j.mehy.2020.109897.
  27. Niu F., Xu X., Zhang R., et al. Ursodeoxycholic acid stimulates alveolar fluid clearance in LPS-induced pulmonary edema via ALX/cAMP/Pi3K pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(11):20057–65. Doi: 10.1002/jcp.28602.
  28. Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А. и др. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID19) у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(3):2601. [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Aleksanyan L.A., et al. Novel coronavirus infection SARS-CoV-2 in elderly and senile patients: prevention, diagnosis and treatment. *Expert Position Paper of the Russian Association of Gerontology and Geriatrics. Cardiovascular therapy i profilaktika*. 2020;19(3):2601. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1728-8800-2020-2601.
  29. Ткачева О.Н., Воробьева Н.М., Котовская Ю.В. и др. Антиромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров и Национального общества профилактической кардиологии. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(3):2847. [Tkacheva O.N., Vorobieva N.M., Kotovskaya Yu.V. et al. Antithrombotic therapy in old and senile age: the agreed opinion of experts from the Russian Association of Gerontologists and Geriatricians and the National Society for Preventive Cardiology. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(3):2847. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1728-8800-2021-2847.
  30. Симаненков В.И., Маев И.В., Ткачева О.Н. и др. Синдром повышенной эпителиальной проницаемости в клинической практике. Мультидисциплинарный национальный консенсус. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2021;20(1):2758. [Simanenkov V.I., Maev I.V., Tkacheva O.N., et al. Syndrome of increased epithelial permeability

- in clinical practice. *Multidisciplinary National Consensus. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(1):2758. (In Russ.). Doi: 10.15829/1728-8800-2021-2758.
31. Maxwell E. Living with Covid19. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 symptoms (often called Long Covid). NIHR CED 30 September 2020. NIHR Evidence – Living with Covid19 – Informative and accessible health and care research. URL: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19>
  32. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med*. 2021;268:113426. Doi: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
  33. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet. Respir Med*. 2021;9(2):129. Doi: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
  34. Dani M., Diksen A., Taraborrelli P., et al. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e63–7. Doi: 10.7861/clinmed.2020-0896.
  35. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C., et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021;20:1–9. Doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
  36. Ayoubkhani D., Khuntl K., Nafilyan V., et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021;372:n693. Doi: 10.1136/bmj.n693.
  37. Зайцев А.А., Савушкина О.И., Черняк А.В. и др. Клинико-функциональная характеристика пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID-19. *Практическая пульмонология*. 2020;1:78–81. [Zaitsev A.A., Savushkina O.I., Chernyak A.V. et al. Clinical and functional characteristics of patients who have undergone a new coronavirus infection COVID-19. *Prakticheskaya pulmonologiya*. 2020;1:78–81. (In Russ.)].
  38. Vishnupriya M., Naveenkumar M., Manjima K., et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(6):2748–51. Doi: 10.26355/eurrev\_202103\_25438.
  39. Türktaş H., Oğuzülgen İ.K. Post-COVID-19 pulmonary sequelae: longterm follow up and management. *Tuber Toraks*. 2020;68(4):419–29. Doi: 10.5578/tt.70253.
  40. Koul PA., Richeldi L. Post-COVID lung fibrosis: The tsunami that will follow the earthquake. *Lung India*. 2021;38(Suppl.):S41–S47. Doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_818\_20.
  41. Tsutsui M., Gerayeli F., Sin D.D. Pulmonary Rehabilitation in a Post-COVID-19 World: Telerehabilitation as a New Standard in Patients with COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2021;16:379–91. Doi: 10.2147/COPD.S263021.
  42. Белькинд М.Б., Гаман С.А., Стукалова О.В., Терновой С.К. Динамика изменений в остром периоде и отдаленные результаты КТ легких у пациентов, перенесших COVID-19 пневмонию. *Rus Electron J Radiol*. 2020;10(4):47–59. [Belkind M.A., Gaman S.A., Stukalova O.V., Ternovoy S.K. Dynamics of changes in the acute period and long-term results of chest CT in patients with COVID-19 pneumonia. *REJR* 2020; 10(4):47-59. (In Russ.)]. Doi: 10.21569/2222-74152020-10-4-47-59.
  43. Zhuang Y., Lin L., Xu X., et al. Dynamic changes on chest CT of COVID-19 patients with solitary pulmonary lesion in initial CT. *Jpn J Radiol*. 2021;39(1):32–9. Doi: 10.1007/s11604-020-01037-w.
  44. Barisione E., Grillo F., Ball L., et al. Fibrotic progression and radiologic correlation in matched lung samples from COVID-19 post-mortems. *Virchows Arch*. 2021;478(3):471–85. Doi: 10.1007/s00428-020-02934-1.
  45. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В. и др. Функциональные нарушения системы дыхания в период раннего выздоровления после COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020;(25):7–12. [Savushkina O.I., Chernyak A.V., Kryukov E.V. et al. Functional disorders of the respiratory system during early recovery after COVID-19. *Meditsinskiy alfavit*. 2020;(25):7–12. (In Russ.)]. Doi: 10.33667/2078-5631-2020-25-7-12.
  46. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X., et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Pulmonol*. 2021;27(4):328–37. Doi: 10.1016/j.pulmo.2020.10.013.
  47. Barisione G., Brusasco V. Lung diffusing capacity for nitric oxide and carbon monoxide following mild-to-severe COVID-19. *Physiol Rep*. 2021;9(4):e14748. Doi: 10.14814/phy2.14748.
  48. Vishnupriya M., Naveenkumar M., Manjima K., et al. Post-COVID pulmonary fibrosis: therapeutic efficacy using with mesenchymal stem cells – How the lung heals. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2021;25(6):2748–51. Doi: 10.26355/eurrev\_202103\_25438.
  49. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594:259–64. Doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
  50. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM Int J Med*. 2021;114(2):hcab007. Doi: 10.1093/qjmed/hcab007.
  51. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H.C. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch Med Res*. 2021;52(261). Doi: 10.1016/j.archmed.2021.02.010.
  52. Saeed S., Tadic M., Larsen T.H., et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *J Hypertens*. 2021;39(7):1282–92. Doi: 10.1097/HJH.0000000000002819.
  53. Кочетков А.И. Тиазиды и тиазидоподобные диуретики в лечении артериальной гипертензии: есть ли различия? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(6):994–1001. [Kochetkov A.I. Thiazide and thiazide-like diuretics in the treatment of arterial hypertension: are there any differences? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2020;16(6):994-1001. (In Russ.)]. Doi: 10.20996/1819-5446-2020-11-09.
  54. Igase M., Kohara K., Miki T. The Association between Hypertension and Dementia in the Elderly. *Int J Hypertens*. 2012;2012:320648. Doi: 10.1155/2012/320648.
  55. Chillon J.M., Baumbach G.L. Effects of indapamide, a thiazide-like diuretic, on structure of cerebral arterioles in hypertensive rats. *Hypertens*. 2004;43(5):1092–97. Doi: 10.1161/01.HYP.0000122874.21730.81.
  56. Tuomilehto J., Rastenyte D., Birkenhager W.H., et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med*. 1999;340:677–84. Doi: 10.1056/NEJM199903043400902.
  57. Wang J.G., Staessen J.A., Gong L., Liu L. Chinese trial on isolated systolic hypertension in the elderly. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *Arch Intern Med*. 2000;160(2):211–20. Doi: 10.1001/archinte.160.2.211.
  58. Forette F., Seux M.L., Staessen J.A. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe trial. *Lancet*. 1998;352:1347–51. Doi: 10.1016/S0140-6736(98)03086-4.
  59. Bell R.D., Zlokovic B.V. Neurovascular mechanisms and blood-brain barrier disorder in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2009;118:103–13. Doi: 10.1007/s00401-009-0522-3.
  60. Gould R.J., Murphy K.M.M., Snyder S.H. Autoradiographic localization of calcium channel antagonist receptors in rats brain with [3H] nitrendipine. *Brain Res*. 1985;330:217–33. Doi: 10.1016/0006-8993(85)90680-8.
  61. Paris D., Bachmeier C., Patel N., et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower A accumulation by targeting both the production and the clearance of Aβ across the blood-brain barrier. *Mol Med*. 2011;17(3–4):149–62. Doi: 10.2119/molmed.2010.00180.

62. Bachmeier C., Beaulieu-Abdelahad D., Mullan M., et al. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of b-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol.* 2011;659(2-3):124-29. Doi: 10.1016/j.ejphar.2011.03.048.
63. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603-5. Doi: 10.1001/jama.2020.12603.
64. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-32. Doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
65. Townsend L., Dowds J., O'Brien K., et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021;18(6):997-1003. Doi: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC.
66. Butters D., Whitehouse M. COVID-19 and nutraceutical therapies, especially using zinc to supplement antimicrobials. *Inflammopharmacol.* 2021;29(1):101-5. Doi: 10.1007/s10787-020-00774-8.
67. Voßbracht C., Kraft K. Feasibility of Vitamin C in the Treatment of Post Viral Fatigue with Focus on Long COVID, Based on a Systematic Review of IV Vitamin C on Fatigue. *Nutr.* 2021;13(4):1154. Doi: 10.3390/nu13041154.
68. Цинк, селен и витамин D. Как защищаться от COVID-19? Коронавирус COVID-19: Официальная информация о коронавирусе в России на портале – стопкоронавирус.рф. [Zinc, selenium and vitamin D. How to protect yourself from COVID-19? Coronavirus COVID-19: Official information about the coronavirus in Russia on the portal – stopcoronavirus.rf. (In Russ.)], URL: <https://xn--80aesfpebagmfb1c0a.xn--p1ai/news/20201024-1315.html>
69. Борисов В.В. Микроэлементы селен и цинк в организме женщины и мужчины: проблемы и решения. *Consilium Medicum.* 2018;20(7):63-8. [Borisov V.V. Microelements selenium and zinc in female and male body; problems and solutions. *Consilium Medicum.* 2018;20(7):63-8. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/2075-1753\_2018.7.63-68.
70. Борисов В.В. Российская демография, пути улучшения мужского и женского здоровья в аспекте фертильности. Мнение уролога и репродуктолога. *Consilium Medicum.* 2019;21(7):10-8. [Borisov V.V. Russian demography, ways to improve male and female health in terms of fertility. The opinion of the urologist and reproductologist. *Consilium Medicum.* 2019;21(7):10-8. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/20751753.2019.7.190425.
71. Трухан Д.И., Викторова И.А. Нефрология. Эндокринология. Гематология. СПб.: СпецЛит, 2017. 253 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Nephrology. Endocrinology. Hematology. SPb.: SpetsLit, 2017. 253 p. (In Russ.)].
72. Трухан Д.И., Викторова И.А., Сафонов А.Д. Болезни печени. СПб.: СпецЛит, 2019. 239 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A., Safonov A.D. Diseases of the liver. SPb.: SpetsLit, 2019. 239 p. (In Russ.)].
73. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. 176 с. [Trukhan D.I., Viktorova I.A. Respiratory diseases. SPb.: SpetsLit, 2013. 176 p. (In Russ.)].

Поступила / Received: 17.08.2021

Принята в печать / Accepted: 24.09.2021

**Автор для связи:** Дмитрий Иванович Трухан, д.м.н., доцент, профессор кафедры поликлинической терапии и внутренних болезней, Омский государственный медицинский университет, Омск, Россия; [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

**Corresponding author:** Dmitry I. Trukhan, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Professor at the Department of Outpatient Therapy and Internal Diseases, Omsk State Medical University, Omsk, Russia; [dmitry\\_trukhan@mail.ru](mailto:dmitry_trukhan@mail.ru)

#### ORCID:

Трухан Д.И., <https://orcid.org/0000-0002-1597-1876>

Давыдов Е.Л., <https://orcid.org/0000-0001-7765-2726>

© Коллектив авторов, 2021

doi: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.54-62>**Возможности применения триметазида в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью**О.А. Полякова<sup>1</sup>, А.А. Чочуа<sup>1</sup>, О.В. Головина<sup>1</sup>, Е.В. Миронова<sup>2</sup>, О.Д. Остроумова<sup>1</sup><sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия<sup>2</sup> Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина», Москва, Россия**Possibilities of using trimetazidine in the treatment of patients with ischemic heart disease and chronic heart failure**O.A. Polyakova<sup>1</sup>, A.A. Chochua<sup>1</sup>, O.V. Golovina<sup>1</sup>, E.V. Mironova<sup>2</sup>, O.D. Ostroumova<sup>1</sup><sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia<sup>2</sup> Central Clinical Hospital «RZD-Medicine», Moscow, Russia

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире. Высокий уровень летальности пациентов с ИБС обусловлен прежде всего наличием коморбидных состояний, способных взаимно отягощать течение друг друга и значительно ухудшать прогноз. Самой распространенной сопутствующей патологией у пациентов с ИБС считается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Сочетание ИБС и ХСН снижает качество жизни пациентов и увеличивает риск летального исхода. В связи с этим медикаментозная терапия в данной клинической ситуации должна быть не только оптимальной с точки зрения безопасности, но и эффективной. Однако существующие подходы к лечению ИБС, в т.ч. при наличии ХСН, не обеспечивают желаемых результатов по снижению смертности и частоты развития сердечно-сосудистых событий, поэтому существует потребность в улучшении тактики ведения пациентов с ИБС и ХСН. В настоящее время есть убедительные доказательства того, что метаболические нарушения в миокарде, в т.ч. и митохондриальная дисфункция, играют важную роль в развитии и прогрессировании ИБС и ХСН. В связи с этим особый интерес в лечении пациентов данной категории представляет метаболическая терапия, направленная на повышение энергоэффективности миокарда. Одним из наиболее изученных метаболических препаратов является триметазидин. Целью настоящего обзора стало изучение по литературным данным возможности применения триметазида в лечении пациентов с сочетанием ИБС и ХСН.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, антиангинальная терапия, сердечная недостаточность, метаболические нарушения, метаболическая терапия, триметазидин

**Для цитирования:** Полякова О.А., Чочуа А.А., Головина О.В., Миронова Е.В., Остроумова О.Д. Возможности применения триметазида в лечении пациентов с ишемической болезнью сердца и хронической сердечной недостаточностью. Фарматека. 2021;28(13):54–62. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.54-62

Ischemic heart disease (IHD) is the leading cause of death and disability worldwide. The high mortality rate in patients with IHD is primarily due to the presence of comorbid conditions that can mutually aggravate each other's course and significantly worsen the prognosis. The most common concomitant pathology in patients with IHD is considered to be chronic heart failure (CHF). The combination of IHD and CHF reduces the quality of life of patients and increases the risk of death. In this regard, drug therapy in this clinical situation should be not only optimal in terms of safety, but also effective. However, the existing approaches to the treatment of IHD, including in the presence of CHF, do not demonstrate the desired results in reducing mortality and the incidence of cardiovascular events, therefore, there is a need to improve the tactics of managing patients with IHD and CHF. Currently, there is convincing evidence that metabolic disorders in the myocardium, including mitochondrial dysfunction, play an important role in the development and progression of IHD and CHF. In this regard, metabolic therapy aimed at increasing the energy efficiency of the myocardium is of particular interest in the treatment of patients of this category. One of the most studied metabolic drugs is trimetazidine. The aim of this review was to study the literature data on the possibility of using trimetazidine in the treatment of patients with a combination of IHD and CHF. **Keywords:** ischemic heart disease, antianginal therapy, heart failure, metabolic disorders, metabolic therapy, trimetazidine

**Keywords:** ischemic heart disease, antianginal therapy, heart failure, metabolic disorders, metabolic therapy, trimetazidine

**For citations:** Polyakova O.A., Chochua A.A., Golovina O.V., Mironova E.V., Ostroumova O.D. Possibilities of using trimetazidine in the treatment of patients with ischemic heart disease and chronic heart failure. *Farmateca*. 2021;28(13):54–62. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.54-62

**Введение**

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) является ведущей причиной смерти и инвалидизации населения во всем мире [1]. В связи с увеличением продолжительности жизни и

распространенности факторов риска (артериальная гипертензия, курение, нарушение липидного, углеводного и пуринового обменов, ожирение и др.) число пациентов с ИБС неуклонно растет и составляет, согласно обнов-

ленным результатам исследования «Global Burden of Disease» [1], 126 млн человек. При этом мужчины болеют чаще, чем женщины, и заболеваемость ИБС увеличивается в соответствии с возрастом [1]. В Российской



Федерации, по данным Росстата, заболеваемость ИБС за 2018 г. составила 710,2 на 100 тыс. человек, число летальных исходов от ИБС – 308,7 на 100 тыс. человек [2].

Высокий уровень смертности от ИБС объясняется прежде всего наличием коморбидных состояний, способных взаимно отягощать течение друг друга, поскольку больные ИБС редко когда имеют одно заболевание: чаще наблюдается их сочетание [3]. Кроме того, коморбидность является одним из факторов низкой эффективности лечения, т.к. алгоритмы медикаментозной терапии сочетанных нозологических форм еще до конца не определены [4].

Самой распространенной сопутствующей патологией у пациентов с ИБС считается хроническая сердечная недостаточность (ХСН). Так, по данным международного регистра CLARIFY («prospeCtive observational Longitudinal Registry of patients with stable coronary artery disease») [5], у российских пациентов ( $n=2249$ ) с ИБС частота встречаемости ХСН составила 77,5%. С другой стороны, согласно популяционному исследованию ЭПОХА-ХСН ( $n=11453$ ) [6], ИБС среди больных ХСН встречалась в 63,3% случаев, при этом частота ИБС увеличивалась в соответствии с функциональным классом (ФК) ХСН: при I–II ФК – 57,5%, при III–IV ФК – 77,9%.

Сочетание ИБС и ХСН значимо ухудшает прогноз и качество жизни пациентов, а также увеличивает риск летального исхода [7–9]. В связи с этим медикаментозная терапия в данной клинической ситуации должна быть не только оптимальной с точки зрения безопасности, но и эффективной [8]. Однако существующие схемы лечения ИБС не привели к значимому снижению частоты приступов стенокардии и госпитализаций, к существенным изменениям в структуре смертности от ИБС, в т.ч. при наличии ХСН [7]. Кроме того, при неудовлетворительном контроле приступов стенокардии существуют некоторые трудности в подборе оптимальной схемы лечения, поскольку добавление основных антиангинальных препаратов, действующих через модификацию гемодинамических измене-

ний ( $\beta$ -адреноблокаторы, блокаторы кальциевых каналов, нитраты), значимо увеличивает риск развития побочных эффектов [8, 9]. Следовательно, в таких ситуациях необходимо использовать другие, альтернативные, методы лечения. В частности, расширение знаний о роли метаболических нарушений и энергодефицита, происходящих при ишемии миокарда, привело к тому, что метаболическая терапия, не оказывающая значимого гемодинамического действия, может рассматриваться в качестве эффективного метода лечения пациентов как с ИБС, так и с сочетанием ИБС и ХСН [10–13].

Стоит отметить, что в настоящее время увеличивается число доказательств, свидетельствующих, что метаболическая недостаточность и митохондриальная дисфункция являются одними из основополагающих механизмов развития и прогрессирования ИБС и ХСН [14–16]. Однако за счет чего происходит активации этих путей, до сих пор полностью не изучено. Например, имеются сведения, согласно которым такой метаболит, как триметиламиноксид (ТМАО), образующийся в печени из триметиламина (эндогенный метаболит микрофлоры кишечника) при потреблении красного мяса и морепродуктов, ассоциирован с ИБС, ХСН и маркерами сердечного гемодинамического стресса [17].

Таким образом, особый интерес в лечении пациентов с ИБС и ХСН представляют лекарственные средства, обладающие гемодинамически нейтральным действием и направленные на повышение энергоэффективности миокарда. Одним из наиболее изученных метаболических препаратов является триметазидин [18, 19]. В связи с этим целью настоящего обзора стало изучение по литературным данным возможности применения триметазидина в лечении пациентов с сочетанием ИБС и ХСН.

#### Патофизиологические механизмы ХСН при ИБС

ХСН при ИБС возникает в результате гипоксии кардиомиоцитов, вызванной нарушением коронарного кровотока вследствие атеросклеротического поражения сосудов или спазма коронарных

артерий [20]. Недостаточное поступление кислорода для удовлетворения метаболических потребностей миокарда приводит к дисфункции желудочков и развитию ХСН [20]. Далее, вследствие снижения сократительной функции миокарда, развития систолических и диастолических нарушений сердечной деятельности различной степени выраженности ткань миокарда начинает подвергаться действию таких стрессовых факторов, как перегрузка объемом или давлением [21]. В данных условиях запускается серия компенсаторных изменений как в кардиомиоцитах, так и в других клетках, окружающих их (фибробласты, эндотелициты, гладкомышечные клетки сосудов, иммунокомпетентные клетки) [21]. Большинство взрослых кардиомиоцитов обладают ограниченной способностью к пролиферации и являются терминально дифференцированными клетками, в то время как клетки соединительной ткани сохраняют способность к пролиферации [22, 23]. Следовательно, адаптация к внешним изменениям происходит у кардиомиоцитов через метаболическое ремоделирование и гипертрофию миокарда, а у фибробластов через пролиферацию в ответ на стресс, приводящую к структурным изменениям в сердце [23].

Под метаболическим ремоделированием миокарда прежде всего понимается смена метаболизма субстратов, используемых клетками миокарда для получения энергии. Физиологически производство аэробного сердечного АТФ происходит за счет митохондриального окисления углеводов и жирных кислот [24]. Для обеспечения высоких энергетических потребностей дополнительные молекулы АТФ могут быть получены через альтернативные субстраты, такие как кетоновые тела [25]. При нормальном функционировании около 70% от всего производства АТФ обеспечивается метаболизмом жирных кислот [25]. У пациентов с ИБС и ХСН миокард не способен производить достаточное количество АТФ для удовлетворения метаболических потребностей, что приводит к энергетическому голоданию [25]. Механизм энергодефицита при ИБС и ХСН довольно сложен и, по-видимому, осуществляется не

только за счет недостаточной доступности субстрата, но и за счет нарушения преобразования и утилизации этих субстратов миокардом [20, 26]. При этом снижение производства АТФ усугубляется увеличением потребности миокарда в энергии, обусловленной чрезмерной активацией симпатической нервной системы, которая, как известно, возникает у пациентов с ИБС и ХСН [26].

В начале развития ХСН при ИБС происходит подавление утилизации жирных кислот клетками миокарда с относительным сохранением или увеличением потребления глюкозы [25]. Данный процесс обусловлен снижением транскрипционной активности ядерных рецепторов, активируемых пролифератором пероксисом (peroxisome proliferator-activated receptor, PPAR), и экспрессии ацил-КоА-дегидрогеназы, участвующей в модуляции метаболизма и  $\beta$ -окислении жирных кислот [16, 26]. По мере прогрессирования ХСН при ИБС этот первоначальный ответ приводит к повышению уровня свободных жирных кислот в сыворотке крови, а затем к их накоплению в миокарде в виде триглицеридов [26]. Далее избыток свободных жирных кислот и внутримиеокардиальных триглицеридов может значительно ухудшить течение установленных ИБС и ХСН за счет прямой липотоксичности и индуцирования развития инсулинорезистентности [25, 26]. Происходящая параллельно с этим процессом утилизация глюкозы способствует накоплению молочной кислоты и протонов в кардиомиоцитах (вследствие гипоксии при ИБС и ХСН анаэробный гликолиз глюкозы превалирует над ее аэробным окислением), внутриклеточный обмен которых приводит к перегрузке кальцием и развитию митохондриальной дисфункции [27, 28]. Следовательно, на этом этапе ХСН при ИБС большая часть глюкозы, полученная кардиомиоцитами, используется неэффективно, что значительно усугубляет имеющийся энергодиффицит. Далее при развитии «сердечной инсулинорезистентности», сопровождающейся снижением инсулинзависимого захвата глюкозы и нарушением метаболизма глюкозы, миокард становится более зависимым от жир-

ных кислот, поэтому метаболический путь утилизации этого субстрата вновь подлежит активации [25]. По сравнению с утилизацией глюкозы окисление свободных жирных кислот требует большей потребности в кислороде и имеет более низкую энергетическую эффективность, что провоцирует прогрессирование ИБС и ХСН [26].

Следующим патофизиологическим механизмом ХСН при ИБС является гипертрофия миокарда. Гипертрофия миокарда – наиболее важное и очевидное изменение структуры сердца при перегрузке объемом или давлением, характеризующееся усилением синтеза белка и увеличением площади поперечного сечения кардиомиоцитов [23]. Повышение давления в полостях сердца активирует работу нейроэндокринной системы, приводящую к усилению выделения в кровь вазоактивных веществ (вазопрессин, эндотелин-1, ангиотензин II), которые, в свою очередь связываясь со своими рецепторами на поверхности кардиомиоцитов, запускают каскад внутриклеточных сигнальных путей (митоген-активированная протеинкиназа, кальмодулинкиназа-ядерный фактор активированных Т-клеток, N-концевая киназа c-Jun) и способствуют повышению экспрессии генов, ассоциированных с гипертрофией миокарда [29]. При этом стоит отметить, что гипертрофия кардиомиоцитов является адаптивным изменением, способствующим поддержанию систолической функции сердца в период компенсации ХСН при ИБС. В случае, если воздействие фактора (усугубление ишемии, нагрузка давлением или объемом) сохраняется и продолжается длительное время, кардиомиоциты начинают гибнуть в результате некроза, апоптоза и зависимой от гибели клеток аутофагии [30]. Прямое уменьшение числа кардиомиоцитов усугубляет гипертрофию оставшихся клеток миокарда [30]. Снижение числа кардиомиоцитов до определенного предела, когда эти гипертрофированные клетки уже не способны компенсировать сердечную функцию в полном объеме, запускает развитие ХСН. Следовательно, гибель кардиомиоцитов – важный поворотный момент от компенсаторной гипертрофии при ИБС до ХСН.

Другим значимым патофизиологическим механизмом ХСН при ИБС является интерстициальный фиброз миокарда, возникающий вследствие пролиферации фибробластов и диффузного накопления коллагена I и III типов в интерстиции миокарда [31]. Перекрестное связывание коллагена напрямую ухудшает диастолическую функцию миокарда, а его молекулярная перестройка косвенно способствует снижению его сократительной функции за счет снижения проведения сигналов к кардиомиоцитам [32]. За счет увеличения диффузионного расстояния интерстициальный фиброз миокарда значительно ухудшает и так существующую гипоксию кардиомиоцитов и провоцирует энергодиффицит [33]. Кроме того, имеются сведения, согласно которым интерстициальный фиброз миокарда способствует развитию желудочковых аритмий при ХСН, т.к. стало известно, что миофибробласты во время межклеточного воздействия способны напрямую действовать на кардиомиоциты и косвенно через паракринные факторы, на синоатриальный узел, влияя тем самым на ритм и проводящую систему сердца, увеличивая риск развития желудочковых нарушений ритма [34].

Так, препараты с многофакторным спектром действия, способные «переключать» метаболизм с жирных кислот на глюкозу, снижать накопление коллагена в интерстиции миокарда, увеличивая потребление кислорода кардиомиоцитами, стимулировать утилизацию глюкозы кардиомиоцитами за счет аэробного окисления, предотвращать апоптоз клеток миокарда, регулировать процессы аутофагии, патогенетически обоснованы для применения при ИБС и ХСН.

#### Механизмы действия триметазида при ИБС и ХСН

Триметазидин – это метаболический модулятор, который широко используется при лечении стабильной стенокардии [35, 36] и имеет относительно значительное количество доказательств для его применения при сочетании ИБС и ХСН [37]. Известно, что триметазидин обладает противоишемическими свойствами, не влияя при этом

на гемодинамику и потребление миокардом кислорода и не оказывая каких-либо отрицательных инотропных и сосудорасширяющих эффектов [25].

Механизмы действия триметазидина условно можно разделить в соответствии с патофизиологическими изменениями, возникающими при ХСН на фоне ИБС: влияние на энергетический обмен, гибель кардиомиоцитов, развитие интерстициального фиброза миокарда и его воспаление.

Влияние триметазидина на энергетический обмен достигается за счет снижения скорости аэробного окисления жирных кислот путем ингибирования ключевого фермента  $\beta$ -окисления — митохондриального 3-кетоацил-КоА, и косвенной стимуляции утилизации глюкозы посредством увеличения активности пируватдегидрогеназы [38]. Также, учитывая, что при ХСН на фоне ИБС метаболизм глюкозы смещается в сторону гликолиза, необходимо отметить еще один позитивный механизм триметазидина, а именно влияние на молочную кислоту, являющуюся продуктом гликолиза. Данный

аспект представляет интерес, поскольку в ряде работ продемонстрировано, что у пациентов с ХСН уровень молочной кислоты не только значимо выше, чем у здоровых лиц [39], но и тесно связан с тяжестью ХСН и прогнозом (высокие уровни молочной кислоты ассоциированы с худшем прогнозом) [40]. По данным Y.H. Fang et al. [41], триметазидин в дозе 70 мг в течение 8 недель увеличивал сердечный выброс и переносимость физической нагрузки у крыс с гипертрофией правого желудочка, а также снижал уровень молочной кислоты и увеличивал аэробное окисление глюкозы. В другом экспериментальном исследовании (модель ишемии сердца у крыс) показано, что триметазидин не только способствует постинфарктной репарации, но и снижает скорость гликолиза, повышает интенсивность аэробного окисления глюкозы, что важно при сочетании ИБС и ХСН [42]. Также триметазидин поддерживает внутриклеточные концентрации фосфокреатина и АТФ и улучшает их соотношение при ИБС и ХСН, увеличивая при этом ресин-

тез фосфокреатина и восстановление митохондриального окислительного фосфорилирования [43].

Гибель кардиомиоцитов, как было описано ранее, является ключевым поворотным фактором от компенсации до декомпенсации ХСН при ИБС. В экспериментальной работе (модель ХСН) триметазидин значимо предотвращал гибель кардиомиоцитов, реализуя кардиопротективное действие [44]. Механизмы данного эффекта объясняются тем, что триметазидин способен активировать микро-РНК (miR-21), запускающую сигнальный путь блокировки апоптоза клеток миокарда, и снижать продукцию активных форм кислорода, оказывающих прямое цитотоксическое действие [45, 46]. Кроме того, триметазидин может модулировать аутофагию кардиомиоцитов, индуцируя умеренную и ингибируя чрезмерную аутофагию, тем самым способствуя функциональному восстановлению клеток миокарда [47, 48].

Ключевым фактором при интерстициальном фиброзе миокарда, вызывающим секрецию внеклеточного матрикса

# Депренорм® ОД 70 мг

(триметазидин)



## Добавьте энергии сердцу!



Награжден премией «Форсайт Здоровья» в номинации «Социально-значимый препарат»

-  Применяется один раз в сутки<sup>1</sup>
-  Способствует снижению частоты приступов стенокардии<sup>1,2</sup>
-  Позволяет уменьшить потребность в приеме нитроглицерина короткого действия<sup>1,2</sup>
-  Способствует увеличению объема выполненной работы при проведении нагрузочного теста на 93% через 6 месяцев приема<sup>3</sup>

1. Инструкция к препарату «Депренорм® ОД 70 мг», ООО «Канонфарма Продакшн», Москва, 2019. 2. Инструкция к препарату «Депренорм® ОД 70 мг», ООО «Канонфарма Продакшн», Москва, 2019. 3. Инструкция к препарату «Депренорм® ОД 70 мг», ООО «Канонфарма Продакшн», Москва, 2019.

### Информация для специалистов здравоохранения



КАНОНФАРМА  
ПРОДАКШН

и пролиферацию фибробластов, является фактор роста соединительной ткани (connective tissue growth factor, CTGF). Интересно, что триметазидин эффективно подавляет как накопление коллагена I и III типов в миокарде, так и экспрессию CTGF [49]. Улучшая структуру миокарда, триметазидин способствует снижению выраженности нарушений сократительной способности и повышению эластичности миокарда, увеличению эффективности использования кислорода кардиомиоцитами и улучшению симптомов ИБС и ХСН. При этом важно подметить, что триметазидин при фиброзе миокарда оказывает влияние не только на кардиомиоциты, но и на клетки, окружающие их.

Еще одним важным механизмом действия триметазидина является влияние на воспалительные процессы, которые развиваются при ИБС и ХСН (индукция фактора некроза опухоли- $\alpha$ , интерлейкинов-6, -18 и т.д.). По данным X. Zhou et al. [50], триметазидин значительно снижал уровни таких воспалительных маркеров в сыворотке крови, как интерлейкин-1 $\beta$ , интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- $\alpha$  в модели ремоделирования левого желудочка у крыс [50].

#### Клинические исследования триметазидина при сочетании ИБС и ХСН

Многие рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) и мета-анализы подтвердили защитное действие триметазидина при сочетании ИБС и ХСН, заключающееся в улучшении клинических проявлений и сердечной функции (данные суммированы в *таблице*). Что касается механизмов, подтвержденных не в фундаментальных исследованиях (описаны ранее), а в клинических, то триметазидин снижает экспрессию предсердного натрийуретического пептида [51], повышает уровень высокоэнергетического фосфата в левом желудочке [52], а за счет уменьшения вариабельности сердечного ритма и сокращения корригированного интервала QT снижает риск развития нарушений ритма при ИБС и ХСН [53].

Важным аспектом применения триметазидина при сочетании ИБС и ХСН

является не только выбор оптимальной дозы данного препарата (как видно из *таблицы* в большинстве исследований применялся триметазидин в дозе 70 мг/сут.), но и продолжительность его приема. В клинических исследованиях время лечения пациентов с ИБС и ХСН триметазидином сильно варьируется и составляет от 1 до 48 месяцев. Однако наибольший позитивный эффект, как правило, наблюдается при длительности терапии 3–6 месяцев и более. Так, в исследовании, проведенном A. Momen et al. [56], триметазидин в дозе 70 мг в сутки в течение 6 месяцев улучшал не только функцию сердца, но и качество жизни пациентов, повышая толерантность к физической нагрузке и снижая частоту госпитализаций по поводу обострения ХСН. Эти данные показывают, что чем больше продолжительность лечения триметазидином, тем значительнее улучшение сердечной функции и прогноз. Кроме того, стоит отметить, что помимо улучшения фракции выброса ЛЖ триметазидин может также улучшать эндотелий-зависимую релаксацию сосудов, что важно в лечении пациентов с ИБС и ХСН [67].

На основании клинической эффективности триметазидина у пациентов с ИБС и ХСН данный препарат поддерживается текущими клиническими рекомендациями по ИБС и ХСН.

#### Позиция триметазидина в клинических рекомендациях по ИБС и ХСН

Несмотря на отсутствие ХСН как зарегистрированного показания к применению триметазидина, в российских клинических рекомендациях «Стабильная ишемическая болезнь сердца» (2020) [11] и рекомендациях Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома (2019) [12], применение триметазидина в качестве препарата второй линии возможно не только при наличии недостаточной эффективности препаратов первой линии у пациентов со стабильной стенокардией, но и при сочетании стенокардии с ХСН.

В то же время в российских клинических рекомендациях «Хроническая сердечная недостаточность» (2020) [9]

отмечается, что применение триметазидина пациентами с ишемической ХСН безопасно и эффективно, поэтому при сохранении приступов стенокардии для усиления антиангинального эффекта следует добавить триметазидин к традиционной терапии.

Также, согласно обновленным Клиническим рекомендациям по диагностике и лечению острой и хронической СН Европейского общества кардиологов (2021) [12], триметазидин может быть использован в отношении пациентов с ишемической ХСН и стенокардией, несмотря на применение  $\beta$ -адреноблокаторов и/или ивабрадина, поскольку он значительно улучшает функцию ЛЖ и переносимость физических нагрузок пациентами с ХСН и хроническим коронарным синдромом.

#### Заключение

Применение триметазидина при ИБС и ХСН является не только патогенетически обоснованным, но и клинически эффективным с точки зрения улучшения функции сердечно-сосудистой системы, качества жизни пациентов и прогноза. А поскольку большинство исследований, в т.ч. длительных, ориентировано в данной клинической ситуации преимущественно на суточную дозу триметазидина в 70 мг при лечении пациентов с ИБС и ХСН этой дозе следует отдавать предпочтение. На российском рынке доступен и широко используется такой препарат триметазидина пролонгированного действия в дозе 70 мг, как Депренорм® ОД (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия), безопасность и эффективность которого подтверждена в клинических исследованиях. Также Депренорм® ОД (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) имеет доказанную биоэквивалентность оригинальному препарату триметазидина.

Терапевтическая биоэквивалентность Депренорм® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) оригинальному препарату триметазидина изучалась в многоцентровом открытом рандомизированном исследовании КАРДИОКАНОН [68], включившем 120 пациентов с ИБС и стабильной стенокардией напряжения II–III ФК

Таблица Резюме исследований и мета-анализов, изучающих применение триметазида у пациентов с ИБС и ХСН

И	Год	Дизайн	Когорта пациентов	Доза, мг/сут.*	Результаты
[54]	2017	РКИ (n=806)	ИБС + ХСН с разной ФВ ЛЖ	70	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к достоверному снижению приступов стенокардии и приема нитроглицерина в неделю на 62,8% (p<0,0001) и 67,7% (p<0,00001) соответственно, а также снижению частоты госпитализаций на 62,8% (p<0,001), увеличению ФВ ЛЖ (p<0,001), снижению КСО ЛЖ (p<0,05) и уровня вч-СРБ (p<0,05)
[55]	2016	РКИ (n=140)	ИБС + ХСН с разной ФВ ЛЖ	60	Триметазидин и метопролол в дополнение к стандартной терапии привели к улучшению ФВ ЛЖ (p<0,05) и снижению мозгового натрийуретического пептида (<0,01)
[56]	2016	РКИ (n=98)	ИБС + ХСН с ФВ ЛЖ <40%	70	Триметазидин по сравнению с плацебо на фоне стандартной терапии приводил к улучшению ФВ ЛЖ (p=0,001), уменьшению диастолического размера ЛЖ (p=0,001), снижению ФК по NYHA (p<0,05) и частоты госпитализаций по поводу обострения СН (p=0,047)
[57]	2015	Мета-анализ 3 РКИ (n=326)	ИБС + ХСН (91%) со средней ФВ ЛЖ <40%	60	Триметазидин в дополнение к традиционной терапии по сравнению с плацебо приводил к статистически значимому снижению общей смертности (p<0,0001)
[58]	2015	Сравнительное когортное исследование (нерандом.) (n=52)	ИБС + ХСН с ФВ ЛЖ <50%	70	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к более выраженному улучшению ФК по NYHA (разница в 25,8%, p=0,008)
[59]	2014	Мета-анализ 19 РКИ (n=1042)	ИБС+ХСН (75%) с разной ФВ ЛЖ	40-70	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к улучшению ФК по NYHA (p<0,01), ФВ ЛЖ (p<0,01) и снижению мозгового натрийуретического пептида (p<0,01) и уровня СРБ (p<0,01)
[60]	2013	Сравнительное когортное исследование (нерандом.) (n=1154)	ИБС + ХСН с ФВ ЛЖ >55%	70	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к увеличению периода раннего наполнения ЛЖ (на 27,6%; p<0,05) и соотношения обеих фаз заполнения ЛЖ (на 37,8%; p<0,001)
[61]	2013	РКИ (n=119)	ИБС + ХСН с ФВ ЛЖ <45%	70	Добавление триметазида к стандартной терапии приводило к достоверному увеличению шестилетней кумулятивной выживаемости (p=0,044) и снижению числа сердечно-сосудистых исходов (к 30-му месяцу наблюдения – p=0,026; к 54-му – p=0,013)
[37]	2012	Мета-анализ 16 РКИ (n=884)	ИБС + ХСН (90%) со средней ФВ ЛЖ <40%	60-70	Триметазидин в дополнение к традиционной терапии по сравнению с плацебо приводил к улучшению ФВ ЛЖ (p<0,0001), ФК по NYHA (p=0,0003), толерантности к физической нагрузке (p<0,0001), снижению мозгового натрийуретического пептида (p=0,0002)
[62]	2012	Многоцентровое ретроспективное когортное исследование (n=669)	ИБС + ХСН (79%) с ФВ ЛЖ <45%	60-70	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к снижению риска смерти от всех причин (p=0,0002), смертности от ССЗ (p=0,0001) и числа госпитализаций (p<0,0005)
[63]	2011	Мета-анализ 17 РКИ (n=955)	ИБС + ХСН (86%) с разной ФВ ЛЖ	60-70	Триметазидин по сравнению с плацебо приводил к снижению смертности от всех причин (p<0,01), частоты сердечно-сосудистых событий и числа госпитализаций (p<0,01), улучшению ФВ ЛЖ (p<0,01), ФК по NYHA (p<0,01), толерантности к физической нагрузке (p<0,01).
[64]	2007	РКИ (n=50)	ИБС + ХСН с ФВ ЛЖ <35%	60	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к увеличению толерантности к физической нагрузке (p<0,01), снижению мозгового натрийуретического пептида (p<0,001) и сердечного тропонина Т (p<0,001)
[65]	2007	РКИ (n=82)	ИБС + ХСН с ФВ ЛЖ <40%	70	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к улучшению ФК по NYHA (p<0,001), снижению КСО ЛЖ (p<0,05) и увеличению толерантности к физической нагрузке (p<0,001)
[66]	2006	РКИ (n=55)	ИБС + ХСН с ФВ ЛЖ <45%	60	Добавление триметазида к стандартной терапии по сравнению с традиционным лечением приводило к улучшению ФВ ЛЖ (p=0,002), ФК по NYHA (p<0,0001), снижению КСО ЛЖ (p=0,04)

Примечание. вч-СРБ – высокочувствительный С-реактивный белок, И – источник, КСО – конечный систолический объем, ЛЖ – левый желудочек, ФВ – фракция выброса, ФК – функциональный класс, NYHA – New York Heart Association.

\*Доза триметазида.

(период наблюдения — 12 недель). В результате показано, что между препаратом Депренорм® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и оригинальным препаратом триметазидина отсутствовали различия в антиангинальных эффектах, заключающихся в сопоставимом снижении частоты приступов стенокардии в неделю ( $p=0,10$ ) и приема таблеток нитроглицерина в неделю ( $p=0,72$ ). Кроме того, по завершении исследования у пациентов наблюдалось улучшение ФК стенокардии, что

свидетельствует о повышении качества жизни пациентов с ИБС: I ФК — частота увеличилась с 0 до 61,5%, II ФК — частота снизилась с 97,5 до 38,5%, III ФК — частота снизилась с 2,5 до 0% [68].

Таким образом, препарат Депренорм® ОД (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) имеет доказанную терапевтическую эквивалентность и биоэквивалентность оригинальному препарату триметазидина. Вместе с тем лекарственная форма Депренорм®

ОД (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) в виде таблеток с пролонгированным высвобождением позволяет использовать его один раз в сутки, что значимо повышает уровень комплаентности пациентов к лечению.

**Конфликт интересов.** Статья подготовлена при поддержке компании ЗАО «Канонфарма продакшн».

**Conflict of interests.** The article was prepared with the support of Canon Pharma.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Khan M.A., Hashim M.J., Mustafa H., et al. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020;12(7):1–12. Doi: 10.7759/cureus.9349.
- Здравоохранение в России. 2019. Статистический сборник. Росстат: Москва, 2019. 170 с. [Healthcare in Russia. 2019. Statistical collection. Rosstat. M., 2019. 170 p. (In Russ.)]. URL: <https://rosstat.gov.ru/storage/mediabank/Zdravoohran-2019.pdf>
- Концевая А.В., Мукаева Д.К., Мырзаматова А.О. и др. Экономический ущерб факторов риска, обусловленный их вкладом в заболеваемость и смертность от основных хронических неинфекционных заболеваний в Российской Федерации в 2016 году. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(1):48–55. [Kortseva A.V., Mukaeva D.K., Myrzammatova A.O., et al. Economic damage of risk factors associated with morbidity and mortality from major chronic non-communicable diseases in Russia in 2016. *Kardiologiya*. 2020;19(1):48–55. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1728-8800-2020-1-2396.
- Барбараш О.Л., Кашталар В.В., Шибанова И.А. Сердечно-сосудистая коморбидность: пациент с ишемической болезнью сердца и атеросклерозом периферических артерий. Как выявить и управлять рисками ишемических событий? *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2020;16(4):607–13. [Barbarash O.L., Kashtalar V.V., Shibanova I.A. Cardiovascular Comorbidity: Patient with Coronary Artery Disease and Peripheral Artery Atherosclerosis. How to Identify and Manage the Risks of Ischemic Events? *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2020;16(4):607–13. (In Russ.)]. Doi:10.20996/1819-6446-2020-08-08.
- Шальнова С.А., Оганов Р.Г., Стэг Ф.Г., Форд Й. Ишемическая болезнь сердца. Современная реальность по данным всемирного регистра CLARIFY. *Кардиология*. 2013;8:28–33. [Shalnova S.A., Oganov R.G., Steg Ph.G., Ford I. Coronary artery disease in Russia: today's reality evidenced by the international CLARIFY registry. *Kardiologiya*. 2013;8:28–33. (In Russ.)].
- Поляков Д.С., Фомин И.В., Белевков Ю.Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? *Результаты исследования ЭПОСН-ХСН. Кардиология*. 2021;61(4):4–14. [Polyakov D.S., Fomin I.V., Belevkov Yu.N., et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4–14. (In Russ.)]. Doi: 10.18087/cardio.2021.4.n1628.
- Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Оганов Р.Г. и др. Клиническая характеристика и общие подходы к лечению пациентов со стабильной стенокардией в реальной практике. *Российское исследование ПЕРСПЕКТИВА (часть I). Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2010;9(6):47–56. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Oganov R.G., et al. Clinical characteristics of stable angina patients and their treatment strategies in real-world clinical practice. A Russian PERSPECTIVE Study (Part I). *Kardiologiya*. 2010;9(6):47–56. (In Russ.)].
- Daly C., Clemens F., Lopez-Sendon J.L., et al. The impact of guideline compliant medical therapy on clinical outcome in patients with stable angina: findings from the Euro Heart Survey of stable angina. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1298–1304. Doi:10.1093/eurheartj/ehl005.
- Dalal J.J., Mishra S. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure. *Indian Heart J*. 2017;69(3):393–401. Doi: 10.1016/j.ihj.2017.04.001.
- Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):4083. [2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):4083. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
- Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(11):201–50. [2020 Clinical practice guidelines for Stable coronary artery disease. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(11):201–50. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1560-4071-2020-4076.
- Knuuti J. 2019 Рекомендации ESC по диагностике и лечению хронического коронарного синдрома. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(2):119–80. [Knuuti J. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal=Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(2):119–180. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1560-4071-2020-2-3757.
- McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021;42(36):3599–726. Doi:10.1093/eurheartj/ehab368
- Rosano G.M., Vitale C. Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Card fail Rev*. 2018;4(2):99–103. Doi:10.15420/cfr.2018.18.2.
- Doehner W., Frenneaux M., Anker S.D. Metabolic impairment in heart failure: the myocardial and systemic perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(13):1388–1400. Doi:10.1016/j.jacc.2014.04.083.
- Marquez J., Lee S.R., Kim N., Han J. Rescue of Heart Failure by Mitochondrial Recovery. *Int Neurourol J*. 2016;20(1):5–12. Doi:10.5213/inj.1632570.285.
- Кочетков А. И., Клепикова М.В., Остроумова О.Д. Триметиламиноксид и его возможная роль в

- развитии и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2021;20(6):56–65. [Kochetkov A.I., Klepikova M.V., Ostroumova O.D. Trimethylamine oxide and its possible role in the development and progression of cardiovascular disease. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2021;20(6):56–65. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1728-8800-20213014.
18. Loudon B.L., Noordali H., Gollop N.D., et al. Present and future pharmacotherapeutic agents in heart failure: an evolving paradigm. *Br J Pharmacol*. 2016;173(12):1911–24. Doi:10.1111/bph.13480.
  19. Daïal J.J., Mishra S. Modulation of myocardial energetics: An important category of agents in the multimodal treatment of coronary artery disease and heart failure. *Indian Heart J*. 2017;69(3):393–401. Doi:10.1016/j.ihj.2017.04.001.
  20. Albakri A. Ischemic heart failure: A review of clinical status and metaanalysis of diagnosis and clinical management methods. *Clin Med Invest*. 2018;3(4):1–15. Doi:10.15761/CMI.1000171.
  21. Ziaei B., Fonarow G.C. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2016;13(6):368–78. Doi:10.1038/nrcardio.2016.25.
  22. Zhu F., Meng Q., Yu Y., et al. Adult Cardiomyocyte Proliferation: a New Insight for Myocardial Infarction Therapy. *J Cardiovasc Transl Res*. 2021;14(3):457–66. Doi:10.1007/s12265-020-10067-8.
  23. Nakamura M., Sadoshima J. Mechanisms of physiological and pathological cardiac hypertrophy. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(7):387–407. Doi:10.1038/s41569-018-0007-y.
  24. Dolinsky V.W., Cole L.K., Sparagna G.C., Hatch G.M. Cardiac mitochondrial energy metabolism in heart failure: Role of cardiolipin and sirtuins. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1861(10):1544–54. Doi:10.1016/j.bbali.2016.03.008.
  25. Stegall A., Mordì I.R., Lang C.C. Targeting Metabolic Modulation and Mitochondrial Dysfunction in the Treatment of Heart Failure. *Diseases*. 2017;5(2):14. Doi:10.3390/diseases5020014.
  26. Ardehall H., Sabbah H.N., Burke M.A., et al. Targeting myocardial substrate metabolism in heart failure: potential for new therapies. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(2):120–29. Doi:10.1093/eurjhf/hfr173.
  27. Malyala S., Zhang Y., Strubbe J.O., Bazil J.N. Calcium phosphate precipitation inhibits mitochondrial energy metabolism. *PLoS Comput Biol*. 2019;15(1):1–19. Doi:10.1371/journal.pcbi.1006719.
  28. Zhabyeyev P., Gandhi M., Mori J., et al. Pressure-overload-induced heart failure induces a selective reduction in glucose oxidation at physiological afterload. *Cardiovasc Res*. 2013;97(4):676–85. Doi:10.1093/cvr/cvs424.
  29. Molkentin J.D. Parsing good versus bad signaling pathways in the heart: role of calcineurin-nuclear factor of activated T-cells. *Circ Res*. 2013;113(1):16–9. Doi:10.1161/CIRCRESAHA.113.301667.
  30. Hariharan N., Sussman M.A. Cardiac aging – Getting to the stem of the problem. *J Mol Cell Cardiol*. 2015;83:32–6. Doi:10.1016/j.yjmcc.2015.04.008.
  31. González A., Schelbert E.B., Díez J., Butler J. Myocardial Interstitial Fibrosis in Heart Failure: Biological and Translational Perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(15):1696–706. Doi:10.1016/j.jacc.2018.02.021.
  32. Kasner M., Westermann D., Lopez B., et al. Diastolic tissue Doppler indexes correlate with the degree of collagen expression and cross-linking in heart failure and normal ejection fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(8):977–85. Doi:10.1016/j.jacc.2010.10.024.
  33. Kong P., Christia P., Frangogiannis N.G. The pathogenesis of cardiac fibrosis. *Cell Mol Life Sci*. 2014;71(4):549–74. Doi:10.1007/s00018-013-1349-6.
  34. Nguyen M.N., Kiriazis H., Gao X.M., Du X.J. Cardiac Fibrosis and Arrhythmogenesis. *Compr Physiol*. 2017;7(3):1009–49. Doi:10.1002/cphy.c160046.
  35. Борисова Е.В., Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е.Е. Выбор стратегии антиангинальной терапии у пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца в реальной клинической практике: преимущества триметазидина. *Медицинский совет*. 2021;(12):25–32. [Borisova E.V., Ostroumova O.D., Pereverzev A.P., Pavleeva E.E. Choosing an antianginal therapy strategy in patients with stable coronary artery disease in real clinical practice: the advantages of trimetazidine. *Meditsinskiy sovet=Medical Council*. 2021;(12):25–32. (In Russ.)]. Doi:10.21518/2079-701X-2021-12-25-32.
  36. Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова О.Д. и др. Выбор антиангинальной терапии у полиморбидных пациентов с ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2 типа: преимущества триметазидина. *Фарматека*. 2021;28(3):124–31. [Kochetkov A.I., Pereverzev A.P., Ostroumova O.D., et al. The choice of antianginal therapy in polymorbid patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: the benefits of trimetazidine. *Farmateka*. 2021;28(3):124–31. (In Russ.)]. Doi:10.18565/pharmateka.2021.3.124-131.
  37. Zhang L., Lu Y., Jiang H., et al. Additional use of trimetazidine in patients with chronic heart failure: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(10):913–22. Doi:10.1016/j.jacc.2011.11.027.
  38. Rosano G.M., Vitale C. Metabolic Modulation of Cardiac Metabolism in Heart Failure. *Card Fail Rev*. 2018;4(2):99–103. Doi:10.15420/cfr.2018.18.2.
  39. Adamo L., Nassif M.E., Novak E., et al. Prevalence of lactic acidemia in patients with advanced heart failure and depressed cardiac output. *Eur J Heart Fail*. 2017;19(8):1027–33. Doi:10.1002/ejhf.628.
  40. Biegus J., Zymiński R., Sokolski M., et al. Clinical, respiratory, haemodynamic, and metabolic determinants of lactate in heart failure. *Kardiologia Pol*. 2019;77(1):47–52. Doi:10.5603/KPa.2018.0240.
  41. Fang Y.H., Piao L., Hong Z., et al. Therapeutic inhibition of fatty acid oxidation in right ventricular hypertrophy: exploiting Randle's cycle. *J Mol Med (Berl)*. 2012;90(1):31–43. Doi:10.1007/s00109-011-0804-9.
  42. Kukes V.G., Zhernakova N.I., Gorbach T.V., et al. *Eksp Klin Farmakol*. 2013;76(2):9–12.
  43. Jatain S., Kapoor A., Sinha A., et al. Metabolic manipulation in dilated cardiomyopathy: Assessing the role of trimetazidine. *Indian Heart J*. 2016;68(6):803–8. Doi:10.1016/j.ihj.2016.04.023.
  44. Liu Y.C., Li L., Su Q., et al. Trimetazidine pretreatment inhibits myocardial apoptosis and improves cardiac function in a Swine model of coronary microembolization. *Cardiology*. 2015;130(2):130–36. Doi:10.1159/000369246.
  45. Zheng W., Liu C. The cystathionine  $\gamma$ -lyase/hydrogen sulfide pathway mediates the trimetazidine-induced protection of H9c2 cells against hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis and oxidative stress. *Anatol J Cardiol*. 2019;22(3):102–11. Doi:10.14744/AnatolJCardiol.2019.83648.
  46. Ma N., Bai J., Zhang W., et al. Trimetazidine protects against cardiac ischemia/reperfusion injury via effects on cardiac miRNA-21 expression, Akt and the Bcl-2/Bax pathway. *Mol Med Rep*. 2016;14(5):4216–22. Doi:10.3892/mmr.2016.5773.
  47. Wu S., Chang G., Gao L., et al. Trimetazidine protects against myocardial ischemia/reperfusion injury by inhibiting excessive autophagy. *J Mol Med (Berl)*. 2018;96(8):791–806. Doi:10.1007/s00109-018-1664-3.
  48. Zhong Y., Zhong P., He S., et al. Trimetazidine Protects Cardiomyocytes Against Hypoxia/Reoxygenation Injury by Promoting AMP-activated Protein Kinase-dependent Autophagic Flux. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2017;69(6):389–97. Doi:10.1097/FIC.0000000000000487.
  49. Zhang J., He X., Bai X., et al. Protective effect of trimetazidine in radiation-induced cardiac fibrosis in mice. *J Radiat Res*. 2020;61(5):657–65. Doi:10.1093/jrr/traa043.
  50. Zhou X., Li C., Xu W., Chen J. Trimetazidine protects against smoking-induced left ventricular remodeling via attenuating oxidative stress, apoptosis, and inflammation. *PLoS One*. 2012;7(7):e40424. Doi:10.1371/journal.pone.0040424.

51. Morgan E.E., Young M.E., McElfresh T.A., et al. Chronic treatment with trimetazidine reduces the upregulation of atrial natriuretic peptide in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol.* 2006;20(5):503–505. Doi:10.1111/j.1472-8206.2006.00424.x.
52. Fragasso G., Perseghin G., De Cobelli F., et al. Effects of metabolic modulation by trimetazidine on left ventricular function and phosphocreatine/adenosine triphosphate ratio in patients with heart failure. *Eur Heart J.* 2006;27(8):942–48. Doi:10.1093/eurheartj/ehi816.
53. Cera M., Salerno A., Fragasso G., et al. Beneficial electrophysiological effects of trimetazidine in patients with postischemic chronic heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2010;15(1):24–30. Doi:10.1177/1074248409356431.
54. Бубнова М.Г., Аронов Д.М., Ильченко М.И., Деев А.Д. Терапевтические эффекты метаболической терапии с триметазидином модифицированного высвобождения у пациентов со стабильной стенокардией и хронической сердечной недостаточностью (русское исследование «ПЕРСПЕКТИВА»). *CardioSomatika.* 2017;8(1):18. [Bubnova M.G., Aronov D.M., Il'chenko M.I., Deev A.D. Therapeutic effects of metabolic therapy with modified release trimetazidine in patients with stable angina pectoris and chronic heart failure (Russian study «PERSPECTIVE»). *CardioSomatika.* 2017;8(1):18. (In Russ.).]
55. Li P., Li Y.M. Efficacy of trimetazidine combining with metoprolol on plasma BNP in coronary heart disease patients with heart failure. *J Hainan Med Univ.* 2016;22:25–7.
56. Momen A., Ali M., Karmakar BK., et al. Effects of sustained-release trimetazidine on chronically dysfunctional myocardium of ischemic dilated cardiomyopathy - Six months follow-up result. *Indian Heart J.* 2016;68(6):809–15. Doi:10.1016/j.ihj.2016.03.021.
57. Grajek S., Michalak M. The effect of trimetazidine added to pharmacological treatment on all-cause mortality in patients with systolic heart failure. *Cardiology.* 2015;131(1):22–9. Doi:10.1159/000375288.
58. Кобылова Н.А., Таджиев Ф.С. Триметазидин в комбинированной терапии больных ишемической болезнью сердца, перенесших инфаркт миокарда. *Академический журнал Западной Сибири.* 2015;11(6):54–55. [Kobylova N.A., Tadzhiev F.S. Trimetazidine in combination therapy of patients with ischemic heart disease after myocardial infarction. *Akademicheskij zhurnal Zapadnoj Sibiri.* 2015;11(6):54–55. (In Russ.).]
59. Zhou X., Chen J. Is treatment with trimetazidine beneficial in patients with chronic heart failure? *PLoS One.* 2014;9(5):1–10. Doi:10.1371/journal.pone.0094660.
60. Федулаев Ю.Н., Павлюченко Н.С., Пинчук Т.В. и др. Влияние триметазидина на показатели трансмитрального кровотока у больных с диастолической сердечной недостаточностью. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2013;9(4):386–389. [Fedulayev Yu.N., Pavlyuchenko N.S., Pinchuk T.V., et al. Effects of trimetazidine on the transmittal blood flow in patients with diastolic heart failure. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2013;9(4):386–389. (In Russ.).] Doi:10.20996/1819-6446-2013-9-4-386-389.
61. Илюхин О.В., Тарасов Д.Л., Илюхина М.В. и др. Влияние триметазидина на показатель кумулятивной выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью. *Сердце: журнал для практикующих врачей.* 2013;12(6):355–59. [Ilyuhin O.V., Tarasov D.L., Ilyuhina M.V., et al. Effect of trimetazidine on the cumulative survival rate of patients with coronary heart disease complicated by chronic heart failure. *Serdtshe: zhurnal dlya praktikuyushchikh vrachei.* 2013;12(6):355–59. (In Russ.).]
62. Fragasso G., Rosano G., Baek S.H., et al. Effect of partial fatty acid oxidation inhibition with trimetazidine on mortality and morbidity in heart failure: results from an international multicentre retrospective cohort study. *Int J Cardiol.* 2013;163(3):320–25. Doi:10.1016/j.ijcard.2012.09.123.
63. Gao D., Ning N., Niu X., et al. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. *Heart.* 2011;97(4):278–86. Doi:10.1136/hrt.2010.208751.
64. Di Napoli P., Di Giovanni P., Gaeta M.A., et al. Beneficial effects of trimetazidine treatment on exercise tolerance and B-type natriuretic peptide and troponin T plasma levels in patients with stable ischemic cardiomyopathy. *Am Heart J.* 2007;154(3):602.e1–602.e6025. Doi:10.1016/j.ahj.2007.06.033.
65. Sisakian H., Torgomyan A., Barkhudaryan A. The effect of trimetazidine on left ventricular systolic function and physical tolerance in patients with ischaemic cardiomyopathy. *Acta Cardiol.* 2007;62(5):493–99. Doi:10.2143/AC.62.5.2023413.
66. Fragasso G., Fallosi A., Puccetti P., et al. A randomized clinical trial of trimetazidine, a partial free fatty acid oxidation inhibitor, in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48(5):992–98. Doi:10.1016/j.jacc.2006.03.060.
67. Gado S., Shimokawa H. Endothelial Functions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2017;37(9):e108–14. Doi:10.1161/ATVBAHA.117.309813.
68. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Гинзбург М.Л. и др. Исследование КАРДИОКАНОН: способ решения вопроса о клинической эквивалентности оригинальных и воспроизведенных препаратов. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* 2012;8(2):179–84. [Martsevich S.Yu., Kutishenko N.P., Ginzburg M.L., et al. THE KARDIOKANON STUDY: a way to settle the subject of clinical equivalence of generic and original drugs. *Ratsional'naya farmakoterapiya v kardiologii.* 2012;8(2):179–84. (In Russ.).] Doi:10.20996/1819-6446-2012-8-2-54-55.

Поступила / Received: 15.10.2021

Принята в печать / Accepted: 22.11.2021

**Автор для связи:** Ольга Дмитриевна Остроумова, д.м.н., профессор, зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии имени академика М.С. Вовси, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)  
**Corresponding author:** Olga D. Ostroumova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Therapy and Polymorbid Pathology n.a. Academician M.S. Vovsi, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia; [ostroumova.olga@mail.ru](mailto:ostroumova.olga@mail.ru)

#### ORCID ID:

Поликова О.А., <https://orcid.org/0000-0003-0491-8823>

Чочуа А.А., <http://orcid.com/0000-0002-0866-0009>

Головина О.В., <https://orcid.com/0000-0001-8579-7167>

Миронова Е.В., <https://orcid.com/0000-0002-2988-1767>

Остроумова О.Д., <https://orcid.org/0000-0002-0795-8225>



© Н.В. Изможерова, М.А. Шамбатов, В.М. Бахтин, А.А. Попов, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.63-68>

## Роль дефицита магния в патогенезе недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Н.В. Изможерова, М.А. Шамбатов, В.М. Бахтин, А.А. Попов  
 Уральский государственный медицинский университет, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, Екатеринбург, Россия

## The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia

N.V. Izmozherova, M.A. Shambatov, V.M. Bakhtin, A.A. Popov  
 Ural State Medical University, Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Yekaterinburg, Russia

Магний является вторым по распространенности внутриклеточным катионом и играет важнейшую роль в реализации клеточных функций. Все большее значение придается влиянию дефицита магния на строение и механический гомеостаз соединительной ткани (СТ). Недостаточность магния обуславливает развитие ряда состояний, одно из наиболее распространенных – недифференцированная дисплазия СТ. В настоящем обзоре освещены современные подходы к оценке взаимосвязи дефицита магния и развития патологии СТ. Ионы  $Mg^{2+}$  участвуют в стабилизации вторичной и третичной структур нуклеиновых кислот, образуя катионные «мостики» между отрицательно заряженными фосфатными группами. Магний участвует в регуляции баланса образования, деградации фибриллярных и нефибриллярных компонентов межклеточного матрикса путем снижения экспрессии генов матриксных металлопротеиназ и стимуляции синтеза коллагена и агрекана. Магний усиливает митотическую активность клеток СТ путем повышения процессов синтеза белков и запуска сигнальных путей, связанных с мишенью рапамицина млекопитающих. Ионы  $Mg^{2+}$  способствуют переводу интегринов фибробластов в высокоаффинную форму, позволяя им связываться с коллагеном, тем самым повышая стабильность и целостность ткани. Дефицит магния ассоциирован с повышением активности матриксных металлопротеиназ, являющейся ключевым фактором деградации СТ. Недостаток магния приводит к накоплению дефектного коллагена, снижению синтеза структурных и сигнальных белков, нуклеиновых кислот, подавлению митотической активности клеток. Возникающее в условиях дефицита магния снижение аффинности интегринов фибробластов к коллагену приводит к дезорганизации ткани. Таким образом, дефицит магния ассоциируется с нарушением функционирования клеток и целостности внеклеточного матрикса СТ.

**Ключевые слова:** недифференцированная дисплазия соединительной ткани, магний, дефицит магния, металлопротеиназы, соединительная ткань, интегрины

**Для цитирования:** Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Бахтин В.М., Попов А.А. Роль дефицита магния в патогенезе недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Фарматека. 2021;28(13):63–68. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.63-68

Magnesium is the second most common intracellular cation and plays an essential role in the implementation of cellular functions. Increasing importance is attached to the effect of magnesium deficiency on the structure and mechanical homeostasis of connective tissue (CT). Magnesium deficiency causes the development of a number of conditions, and undifferentiated CT dysplasia is one of the most common. This review highlights modern approaches to assessing the relationship between magnesium deficiency and the development of CT pathology.  $Mg^{2+}$  ions participate in the stabilization of the secondary and tertiary structures of nucleic acids, forming cationic bridges between anionic phosphate groups. Magnesium is involved in the regulation of the balance of formation, degradation of fibrillar and non-fibrillar components of the extracellular matrix by decreasing the expression of matrix metalloproteinase genes and stimulating collagen and aggrecan synthesis. Magnesium enhances the mitotic activity of CT cells by increasing the processes of protein synthesis and triggering signaling pathways associated with the mammalian target of rapamycin.  $Mg^{2+}$  ions promote the conversion of fibroblast integrins into a high-affinity form, allowing them to bind to collagen, thereby increasing tissue stability and integrity. Magnesium deficiency is associated with an increase in the activity of matrix metalloproteinases, which is a key factor in CT degradation. A lack of magnesium leads to the accumulation of defective collagen, a decrease in the synthesis of structural and signal proteins, nucleic acids, and suppression of the mitotic activity of cells. A decrease in the affinity of fibroblast integrins for collagen arising under conditions of magnesium deficiency leads to tissue disorganization. Thus, magnesium deficiency is associated with impaired cell functioning and the integrity of the CT extracellular matrix.

**Keywords:** undifferentiated connective tissue dysplasia, magnesium, magnesium deficiency, metalloproteinases, connective tissue, integrins

**For citations:** Izmozherova N.V., Shambatov M.A., Bakhtin V.M., Popov A.A. The role of magnesium deficiency in the pathogenesis of undifferentiated connective tissue dysplasia. Farmateka. 2021;28(13):63–68. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.63-68

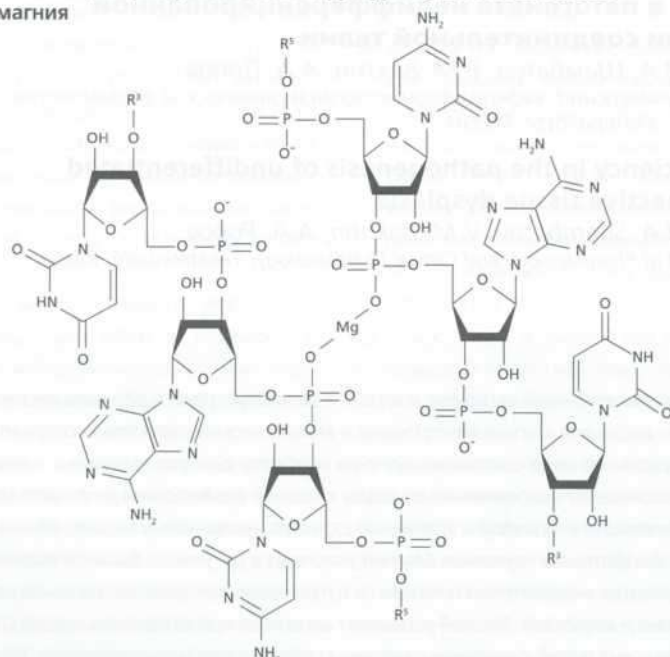
### Введение

Наследственные нарушения соединительной ткани (ННСТ) – спектр состояний, обусловленных генетиче-

ски детерминированными аномалиями коллагена, фибриллина и других матриксных белков [1]. Клиническая картина обсуждаемых состояний неод-

нородна и значительно варьируется от минимальных особенностей развития опорно-двигательного аппарата, кожных, глазных или висцеральных прояв-

Рис. 1. Стабилизация пространственной структуры нуклеиновых кислот ионами магния



Примечание. В качестве примера продемонстрирован магниевый ионный «мостик» между двумя фрагментами цепи РНК, состоящими из остатков цитидинмонофосфата, аденозинмонофосфата, уридинмонофосфата (5'→3'). Катион  $Mg^{2+}$  образует связи с ионизированными атомами кислорода остатков фосфорной кислоты двух соседних цепей, препятствуя их кулоновскому отталкиванию. Источник: Изможерова Н.В. и соавт., 2021.

лений до угрожающих жизни сердечно-сосудистых событий [2].

Особенностью недифференцированной дисплазии СТ (НДСТ) является отсутствие явного генетического дефекта с определенным типом наследования и, видимо, несколько меньшая степень риска сосудистых катастроф [3]. В действующих федеральных клинических рекомендациях по лечению пациентов с дисплазиями СТ среди медикаментозных средств ключевое место занимают препараты магния [4].

Магний – четвертый по содержанию в организме и второй по внутриклеточной концентрации катионом [3–5]. Ионы  $Mg^{2+}$  играют важнейшую роль в реализации таких клеточных функций, как интегрин-ассоциированная адгезия клеток на различных макромолекулярных субстратах, миграция клеток, транскрипция ДНК, синтез белка, обеспечивающих механический гомеостаз соединительной ткани [6]. Более глубокое понимание роли магния в патогенезе НДСТ и профилактике ее осложнений позволит персонализировать подходы к ведению лиц с обсуждаемой патологией.

**Цель исследования:** охарактеризовать современное понимание роли дефицита магния в патогенезе НДСТ.

#### Физиологическая роль магния в СТ

Магний участвует в поддержании нормального метаболизма и механического гомеостаза СТ.

Ионы  $Mg^{2+}$  стабилизируют вторичную и третичную структуры дезоксирибонуклеиновой и рибонуклеиновой кислот (ДНК и РНК), формируя катионные «мостики» между отрицательно заряженными фосфатными группами (рис. 1) [7]. Катион  $Mg^{2+}$  имеет решающее значение в поддержании конформации транспортной РНК, псевдоузлов РНК, элементов третичной структуры рибосомальной РНК, РНК-трансфер-мессенджера и каталитической самосплайсирующейся РНК (рис. 1) [7].

Магний оказывает влияние на фибриллярные компоненты (коллагеновые и эластические волокна) и нефибриллярные структурные элементы внеклеточного матрикса. Баланс между синтезом и деградацией этих структурных компонентов клетки определяет

состояние цитоскелета клетки и его целостность.

Ремоделирование, деградация и протеолиз коллагеновых волокон внеклеточного матрикса обеспечиваются активностью матриксных металлопротеиназ (ММП) [8]. Эта группа металлоферментов имеет цинк-связывающий домен и включает коллагеназы-1, -2 и -3 (классифицируемые соответственно как ММП-1, -8, -13), расщепляющие фибриллярный коллаген типов I, II и III; желатиназы (ММП-2 и -9), разрушающие как коллаген-базальные мембраны, так и фибронектин; стромелизины (ММП-3, -10 и -11), действующие на различные компоненты внеклеточного матрикса, в т.ч. протеогликаны, ламинин, фибронектин и аморфные коллагены; а также семейство мембраносвязанных ММП ADAM (a disintegrin and metalloprotease), иначе именуемые адамазинами [9].

ММП продуцируются фибробластами, макрофагами, нейтрофилами, синовиальными и некоторыми эпителиальными клетками. Секретия ММП индуцируется факторами роста (тромбоцитарный фактор роста [Platelet-derived growth factor – PDGF], факторы роста фибробластов [Fibroblast growth factor – FGF]), цитокинами (интерлейкин-1 (IL-1), фактором некроза опухоли (Tumor necrosis factor – TNF- $\alpha$ ), фагоцитозом в макрофагах, а тормозится TGF- $\beta$  и глюкокортикоидами (рис. 2) [10].

TNF- $\alpha$  также стимулирует деградацию внеклеточного матрикса, индуцируя экспрессию фибробластами ММП-1 и стромелизина-1 (ММП-3). Кроме того, TNF- $\alpha$  ингибирует экспрессию гена коллагена I типа фибробластами, угнетает экспрессию генов эластина и декорина на транскрипционном уровне, способен блокировать активацию экспрессии генов коллагена и эластина I типа путем трансформации фактора роста  $\beta$ . Эффекты TNF- $\alpha$  на формирование внеклеточного матрикса частично перекрываются с эффектами интерлейкина-1 (IL-1), который также индуцирует экспрессию ММП-1 и -3 в фибробластах. Клеточные эффекты TNF- $\alpha$  опосредуются двумя различными рецепторами клеточной поверхности: TNF-RI (TNF-R55) и TNF-RII

(TNF-R75), оба из которых экспрессируются фибробластами (рис. 2) [11].

Например, влияние TNF- $\alpha$  на экспрессию MMP-1, -3 и коллагена I типа в дермальных фибробластах в первую очередь опосредуется TNF-R55. Было показано, что связывание TNF- $\alpha$  с TNF-R55 активирует нейтральную сфингомиелиназу, ассоциированную с клеточной мембраной фосфолипазы, которая гидролизует структурный фосфолипид сфингомиелин клеточной мембраны до фосфохолина и церамида, липидного вторичного мессенджера [11]. Церамид стимулирует экспрессию генов MMP-1 и -3 посредством активации сигнальных путей, которые в конечном счете приводят к индукции AP-1 (activating protein-1)-зависимой транскрипции генов MMP (рис. 2). Кроме того, запуск церамидного пути в кератиноцитах человека приводит к сверхэкспрессии MMP-9 [9].

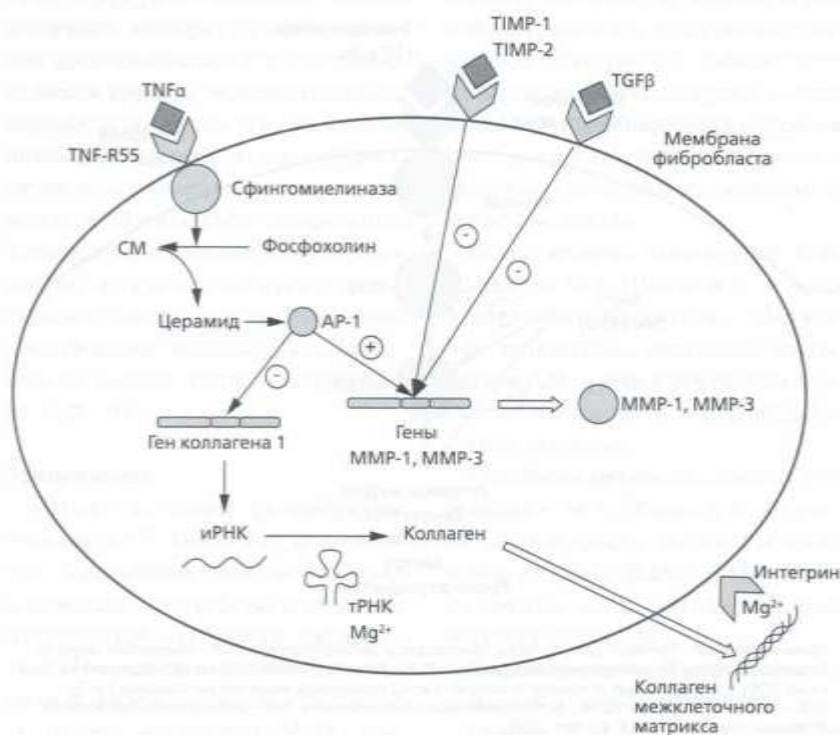
Эффект активации MMP зависит от наличия функционального AP-1-элемента в промоторной области гена MMP-1, а также от активности киназы, регулируемой внеклеточными сигналами 1/2 (ERK1/2), стресс-активируемой протеинкиназы/Jun N-концевой киназы (SAPK/JNK) и митоген-активируемой протеинкиназы p38 (MAPKs) [11].

Ингибирование матричных металлопротеиназ происходит в основном за счет трансформирующего фактора роста  $\beta$  (TGF- $\beta$ ). TGF- $\beta$  является важным фиброгенным стимулом, продуцируется большинством клеток грануляционной ткани, обуславливает миграцию и пролиферацию фибробластов, увеличение синтеза коллагена и фибронектина и снижение деградации внеклеточного матрикса путем ингибирования MMP [12].

Ионы  $Mg^{2+}$  необходимы для стабилизации некодирующих РНК. В частности, ионы  $Mg^{2+}$  стабилизируют структуру транспортной РНК (тРНК) и дефицит магния приведет к увеличению числа дисфункциональных молекул тРНК, к снижению общей скорости белкового синтеза, хотя ионы  $Mg^{2+}$  непосредственно не взаимодействуют ни с молекулами коллагена, ни с TIMP [8].

Внутриартериальное введение сульфата магния кроликам в модели посттравматического остеоартрита снижало

Рис. 2. Схема регуляции активности MMP и синтеза коллагена в фибробластах



Примечание. AP-1 – activating protein 1 (активирующий белок 1); MMP-1, MMP-3 – matrix metalloproteinases 1 and 3 (матричные металлопротеиназы 1 и 3); TGF $\beta$  – transforming growing factor  $\beta$  (трансформирующий фактор роста  $\beta$ ); TIMP-1, TIMP-2 – tissue inhibitors of matrix metalloproteinases 1 and 2 (тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ 1 и 2); TNF-R55 – рецепторы к фактору роста опухоли  $\alpha$ ; TNF $\alpha$  – tumor necrosis factor  $\alpha$  (фактор некроза опухоли  $\alpha$ ); иРНК – информационная рибонуклеиновая кислота; тРНК – транспортная рибонуклеиновая кислота; CM – сфингомиелины. Источник: Изможерова Н.В. и соавт., 2021.

экспрессию информационной РНК (иРНК) интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$ , MMP-3 в синовиальной оболочке [13]. Вместе с тем сульфат магния повышал продукцию мРНК основных компонентов внеклеточного матрикса: коллагена II типа и агрекана – основного протеогликана, обеспечивающего гибкость, упругость и сжимаемость ткани [14]. Схожие результаты были получены при внутрисуставном введении хлорида магния, снижая экспрессию MMP-13 и интерлейкина-6 (IL-6) в синовиальной оболочке [15].

Использование препаратов магния в лечении пациентов с острым инфарктом миокарда тормозит повреждение миокарда. Концентрация IL-6 и MMP-1 в крови значительно возрастает при остром инфаркте миокарда, но остается на сравнительно низком уровне у пациентов после терапии препаратами магния. Увеличение концентрации  $Mg^{2+}$  в сыворотке крови уменьшает уровень

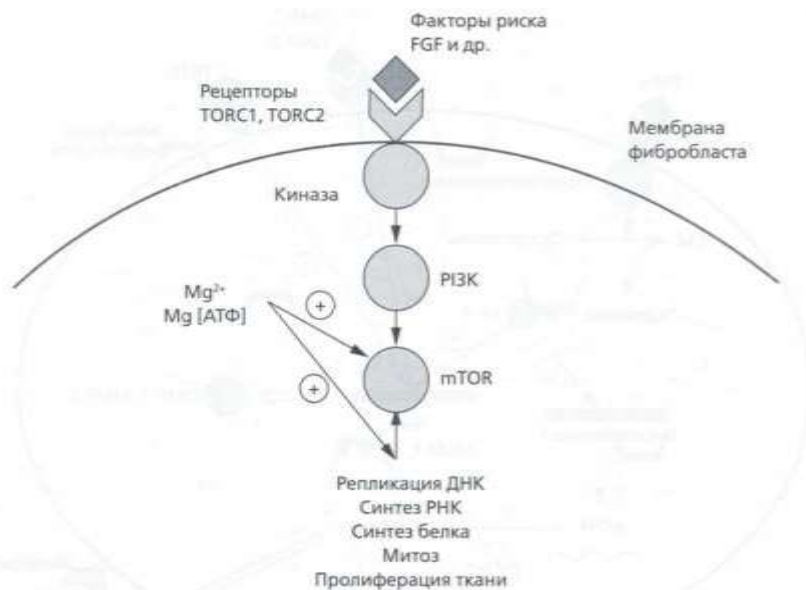
IL-6 и MMP-1 [16]. Насыщение диеты фолиевой кислотой и солями магния снижает секрецию MMP-2 и оказывает положительное влияние на течение ишемической болезни сердца [17].

Добавление магния уменьшало общую активность MMP-2 в клетках гладкой мускулатуры сосудов у крыс прямо пропорционально введенной дозе [18].

#### Патогенетическая роль дефицита магния в патологии СТ

Дефицит магния в ряде исследований отмечен как фактор риска развития сердечно-сосудистой патологии, что опосредованно как непрямым влиянием на липидный профиль, так и прямым повреждающим действием на сердечно-сосудистую систему [19]. Пропалс митрального клапана рассматривается как распространенное проявление дефицита магния [8, 20], а также синдрома Марфана – одного из вариантов

Рис. 3. Модель мембранного магниевого митоза



Примечание. FGF – fibroblast growing factor (фактор роста фибробластов); mTOR – mammalian target of rapamycin (мишень рапамицина млекопитающих); PI3K – phosphoinositide-3-kinase (фосфоинозитид-3-киназа); TORC1, TORC2 – target of rapamycin complex 1 and 2 (комплексы мишеней рапамицина 1 и 2); АТФ – аденозинтрифосфат; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота. Источник: Изможерова Н.В. и соавт., 2021.

ННСТ [21]. Дефицит магния ассоциирован с патологией митрального клапана [22].

Некоторые заболевания костной ткани, например остеопения или остеопороз, также могут быть ассоциированы с дефицитом магния [22, 23]. Тяжелый дефицит магния у матери может приводить к нарушению формирования костной ткани плода, что проявляется в виде несовершенного остеогенеза [24].

Дефицит магния также может приводить к гиперминерализации кости или аномального матрикса, в некоторых случаях с избыточным образованием остеоида [9, 10, 25–27], в результате могут развиваться т.н. мраморные, или меловые, хрупкие кости [24].

Дефицит магния в СТ приведет к замедлению синтеза всех структурных молекул и далее процессов восстановления, приводящих к ухудшению механических характеристик ткани [28].

Магний является важным фактором контроля пролиферации клеток за счет существенного влияния на синтез РНК, ДНК и белка. Митоз в значительной степени больше зависит от синтеза белка, чем от синтеза ДНК или РНК [7].

Исследования, идентифицирующие молекулярные медиаторы пролиферации Mg<sup>2+</sup>-зависимых клеток, привели к созданию модели мембранного магниевого митоза (MMM, рис. 3). Ключевым ее компонентом является белковый комплекс мишени рапамицина млекопитающих (mammalian target of rapamycin – mTOR), играющий главную роль в регуляции клеточного цикла. Согласно этой модели, факторы роста связываются с рецепторами сигнальных комплексов TORC1 и TORC2 (target of rapamycin complex 1 and 2) и вызывают фосфорилирование фосфоинозитид-3-киназы (PI3K), которая стимулирует комплекс mTOR. Активация mTOR зависит от внутриклеточного содержания комплекса MgATP, и АТФ был предложен в качестве основного регулятора активности mTOR. Однако при стимуляции клеток FGF изменяется концентрация не АТФ, а ионов Mg<sup>2+</sup>. Поэтому модель MMM предлагает Mg<sup>2+</sup> в качестве основного регулятора динамики mTOR и пролиферации клеток [7]. Кроме того, повышенные уровни цитозольного Mg<sup>2+</sup> способствуют рибосомной активности и синтезу белка, что

в конечном итоге приводит к репликации ДНК и митозу [7].

Катион магния, связанный с эластическими волокнами, играет защитную роль в поддержании растяжимости эластина. С другой стороны, сообщалось, что магний увеличивает ферментативный гидролиз аортального эластина [28].

Устойчивый дефицит ионов магния приводит к синтезу неполноценного коллагена фибробластами. В частности, дефицит магния снижает активность Mg<sup>2+</sup>-зависимой аденилатциклазы, удаляющей дефектный коллаген. Это обуславливает беспорядочное расположение волокон коллагена и ведет к нарушению формирования СТ [29].

Отмечены структурные изменения коллагеновых и эластических волокон в стенке аорты у подопытных животных с дефицитом магния, связанные с экспрессией MMP-2 и -9 [30]. Сообщалось также о специфической локализации интегринов, функционирующих как трансмембранные рецепторы, и MMP, в связи с чем можно сделать предположение об их взаимосвязи и влиянии на функциональную активность MMP двувалентных катинозависимых конформационных изменений интегринов [31].

Также адгезия кератиноцитов и фибробластов к коллагену I типа и к гликопротеинам-ламелинам базальной мембраны усиливалась магнием и снижалась катионами кальция [32]. Ионы Mg<sup>2+</sup> участвуют в стабилизации структуры клеточных интегринов и в обеспечении их связывания с лигандами межклеточного матрикса (рис. 2) [33, 34]. При участии магния происходит перестройка низкоаффинной конформации интегрин  $\alpha_5\beta_1$  в высокоаффинную [34], повышая сродство последнего к коллагену и обеспечивая взаимодействие клетки с матриксом, крайне важное для пролиферации, дифференцировки и роста клеток [35]. Кроме того, взаимодействие Mg<sup>2+</sup> с интегрином  $\alpha_5\beta_1$  играет важную роль в усилении пролиферации стромальных клеток посредством активации интегрин-сопряженной киназы фокальной адгезии (focal adhesion kinase, FAK) и связанных с ней сигнальных путей ERK (MAPK) и PI3K/Akt [36] (рис. 3). Таким образом, магний принимает участие в реализации фундаментальных

клеточных функций, таких как адгезия, миграция, синтез белка и пролиферация [34].

Антиоксидантная и антифибротическая активность литоспермата магния в терапии цирроза печени, индуцированного введением тиацетамида, отмечена у крыс. Получено ингибирование фиброгенной активации звездчатых клеток печени [29], снижение уровня экспрессии эндотелием адгезионных молекул (ICAM1, VCAM1), подавление выработки провоспалительных цитокинов (TNF- $\alpha$ ), торможение липополисахарид-индуцированной эндотелиальной дисфункции [37], а также повышенные уровни оксида азота (NO), сосудистого фактора роста эндотелия (VEGF), эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и снижение системного артериального давления у крыс [38].

Метаболические нарушения при синдроме недифференцированной соединительнотканной дисплазии могут реализовываться в т.ч. и в сосудистой стенке, что обуславливает увеличение частоты встречаемости дисфункции эндотелия у лиц с НДСТ. Соединительнотканная дисплазия в данном случае является провоцирующим фактором вследствие повышения

проницаемости эндотелия, фиброза сосудистых оболочек и прогрессирования структурной патологии артерий различного калибра [30]. Путем создания провоспалительной и протромботической среды в экспериментальных моделях установлено прямое влияние низкого содержания магния в организме на возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции. Установлено, что низкие концентрации магния обратимо ингибируют пролиферацию эндотелия и ингибирование пролиферации эндотелия осуществляется регуляцией синтеза интерлейкина-1 [22, 39].

### Заключение

Магний выполняет разнообразные функции в СТ. Ионы Mg<sup>2+</sup> стабилизируют нуклеиновые кислоты, участвуют в процессах синтеза белка и регуляции митотической активности фибробластов. Посредством различных механизмов магний подавляет избыточную активность матриксных MMP, препятствуя патологической деградации коллагеновых и эластических волокон. Кроме того, ионы Mg<sup>2+</sup> регулируют конформацию клеточных интегринов, способствуя их адгезии на волокнах

внеклеточного матрикса, обеспечивая структурную целостность СТ. Таким образом, магний играет ключевую роль в формировании и поддержании нормальной структуры СТ. Дефицит этого макроэлемента ассоциируется с нарушением функционирования фибробластов, дезорганизацией внеклеточного матрикса и развитием соединительнотканной дисплазии.

**Вклад авторов.** Изможерова Н.В., Шамбатов М.А., Попов А.А. – поиск источников литературы, обсуждение результатов литературы, написание статьи. Бахтин В.М. – поиск источников литературы, обсуждение результатов, работа с иллюстрациями.

**Contribution authors.** Izmozherova N.V., Shambatov M.A., Popov A.A. – search for literature sources, discussion of results, writing an article. Bakhtin V.M. – search for literature sources, discussion of results, work with illustrations.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Малев, Э.Г., Березовская, Г.А., Парфенова, Н.Н. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Российские рекомендации (1 пересмотр). Российский кардиологический журнал. 2013;1(99):1–32. [Malev E. G., Berzovskaya G.A., Parfenova N.N., et al. Hereditary connective tissue disorders in cardiology. Diagnostics and treatment. Russian recommendations (1 revision). Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal. 2013;1(99):1–32. (In Russ.).] Doi: 10.15829/1560-4071-2013-1s1-5-32.
2. Hakim A.J., Sahota A. Joint hypermobility and skin elasticity: the hereditary disorders of connective tissue. *Clin Dermatol.* 2006;24(6):521–33. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2006.07.013.
3. Бен Салха М., Репина Н.Б. Клиническая диагностика недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. 2016;24(4):164–72. [Ben Salha M., Repina N.B. Clinical diagnostics of undifferentiated connective tissue dysplasia. Rossiiskii mediko-biologicheskii vestnik im. akademika I.P. Pavlova. 2016;24(4):164–72. (In Russ.).] Doi: 10.23888/PAVLOVI20164164-172.
4. Клинические рекомендации российского научного медицинского общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани (первый пересмотр). Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018;1,2(13):137–210. [Guidelines of the russian scientific medical society of internal medicine on the diagnosis, treatment and rehabilitation of patients with the connective tissue dysplasia (first edition). Meditsinskii vestnik Severnogo Kavkaza. 2018;1,2(13):137–210. (In Russ.).] Doi: 10.14300/mnsc.2018.13037.
5. Кутько О.В., Дыдыкина И.С., Санькова М.В. и др. Патогенетические аспекты недостаточности магния при синдроме дисплазии соединительной ткани. Вопросы питания. 2020;89(5):35–43. [Kut'ko O.V., Dydykina I.S., San'kova M.V., et al. Pathogenetic aspects of magnesium deficiency in connective tissue dysplasia syndrome. Voprosy pitaniya. 2020;89(5):35–43. (In Russ.).] Doi: 10.24411/0042-8833-2020-10064.
6. Senni K., Foucault Bertaud A., Godeau G. Magnesium and connective tissue. *Magnes Res.* 2003; 16(1):70–4.
7. Be Baaij J.H., Hoenderop J.G., Bindels R.J. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* 2015;95(1):1–46. Doi: 10.1152/physrev.00012.2014.
8. Bobkowski W., Nowak A., Durlach J. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse. *Magnes Res.* 2005;18(1):35–52.
9. Belluci M.M., de Molon R.S., Rossa C.Jr, et al. Severe magnesium deficiency compromises systemic bone mineral density and aggravates inflammatory bone resorption. *J Nutr Biochem.* 2020;77:108301. Doi: 10.1016/j.jnutbio.2019.108301.
10. Li Q., Larusso J., Grand-Pierre A.E., Uitto J. Magnesium carbonate-containing phosphate binder prevents connective tissue mineralization in Abcc6(-/-) mice-potential for treatment of pseudoxanthoma elasticum. *Clin Transl Sci.* 2009;2(6):398–404. Doi: 10.1111/j.1752-8062.2009.00161.x
11. Kumar V., Abbas A., Fausto N., Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier Inc., 8th ed., 2009. 1456 p.
12. Gilbert S.J., Duance V.C., Mason D.J. Does protein kinase R mediate TNF-alpha- and ceramide-induced increases in expression and activation of matrix

- metalloproteinases in articular cartilage by a novel mechanism? *Arthritis Res Ther*. 2004;6(1):R46–R55. Doi: 10.1186/ar1024.
13. Chen R., Zhou X., Yin S., et al. [Study on the protective mechanism of autophagy on cartilage by magnesium sulfate]. *Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi*. 2018;32(10):1340–45. Chinese. Doi: 10.7507/1002-1892.201804015.
14. Santamaria S. ADAMTS-5: A difficult teenager turning 20. *Int J Exp Pathol*. 2020;101(1–2):4–20. Doi:10.1111/iep.12344.
15. Yao H., Xu J.K., Zheng N.Y., et al. Intra-articular injection of magnesium chloride attenuates osteoarthritis progression in rats. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(12):1811–21. Doi: 10.1016/j.joca.2019.08.007.
16. Shibata M., Ueshima K., Harada M., et al. Effect of Magnesium Sulfate Pretreatment and Significance of Matrix Metalloproteinase-1 and Interleukin-6 Levels in Coronary Reperfusion Therapy for Patients with Acute Myocardial Infarction. *Angiology*. 1999;50(7):573–82. Doi: 10.1177/000331979905000707.
17. Guo H., Lee J.D., Uzui H., et al. Effects of folic acid and magnesium on the production of homocysteine-induced extracellular matrix metalloproteinase-2 in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Circ J*. 2006;70(1):141–46. Doi: 10.1253/circj.70.141.
18. Yue H., Lee J.D., Shimizu H., et al. Effects of magnesium on the production of extracellular matrix metalloproteinases in cultured rat vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. 2003;166(2):271–77. Doi: 10.1016/s0021-9150(02)00390-8.
19. Igondjo Tchen S., Pagès N., Bac P., et al. Marfan syndrome, magnesium status and medical prevention of cardiovascular complications by hemodynamic treatments and antisense gene therapy. *Magnes Res*. 2003;16(1):59–64.
20. Durlach J. Primary mitral valve prolapse: a clinical form of primary magnesium deficit. *Magnes Res*. 1994;7(3–4):339–40.
21. Tsipouras P., Devereux R.B. Marfan syndrome: genetic basis and clinical manifestations. *Semin Dermatol*. 1993;12(3):219–28.
22. Мартынов А.И., Гудилин В.А., Дрокина О.В. и др. Дисфункция эндотелия у пациентов с дисплазиями соединительной ткани. *Лечащий врач*. 2015;15(2):18–21. [Martynov A.I., Gudilin V.A., Drokina O.V., et al. Endothelium dysfunction in patients with connective tissue dysplasia. *Lechashchii vrach*. 2015;15(2):18–21. (In Russ.)].
23. Chang J., Yu D., Ji J., et al. The Association Between the Concentration of Serum Magnesium and Postmenopausal Osteoporosis. *Front Med (Lausanne)*. 2020;7:381. Doi:10.3389/fmed.2020.00381.
24. Seelig M.S. Magnesium Deficiency in the Pathogenesis of Disease: Early Roots of Cardiovascular, Skeletal and Renal Abnormalities. New York, USA: Springer-Verlag, 1980. 488 p. Doi: 10.1007/978-1-4684-9108-1.
25. Jiang Q., Uitto J. Restricting dietary magnesium accelerates ectopic connective tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (Abcc6<sup>-/-</sup>). *Exp Dermatol*. 2012;21(9):694–99. Doi: 10.1111/j.1600-0625.2012.01553.x.
26. LaRusso J., Jiang Q., Li Q., Uitto J. Ectopic mineralization of connective tissue in Abcc6<sup>-/-</sup> mice: effects of dietary modifications and a phosphate binder—a preliminary study. *Exp Dermatol*. 2008;17(3):203–7. Doi: 10.1111/j.1600-0625.2007.00645.x.
27. LaRusso J., Li Q., Jiang Q., Uitto J. Elevated dietary magnesium prevents connective tissue mineralization in a mouse model of pseudoxanthoma elasticum (Abcc6<sup>-/-</sup>). *J Invest Dermatol*. 2009;129(6):1388–94. Doi: 10.1038/jid.2008.391.
28. Торшин И.Ю., Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния. *Русский медицинский журнал*. 2008;16(4):230–38. [Torshin I.Y., Gromova O.A. Connective tissue dysplasia, cell biology and molecular mechanisms of magnesium exposure. *Russkii meditsinskii zhurnal*. 2008;16(4):230–38. (In Russ.)].
29. Quan W., Yin Y., Xi M., et al. Antioxidant properties of magnesium lithospermate B contribute to the cardioprotection against myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo and in vitro. *J Tradit Chin Med*. 2013;33(1):85–91. Doi: 10.1016/s0254-6272(13)60106-5.
30. Pagès N., Gogly B., Godeau G., et al. Structural alterations of the vascular wall in magnesium-deficient mice. A possible role of gelatinases A (MMP-2) and B (MMP-9). *Magnes Res*. 2003;16(1):43–8.
31. Yue J., Zhang K., Chen J. Role of integrins in regulating proteases to mediate extracellular matrix remodeling. *Cancer Microenviron*. 2012;5(3):275–83. Doi: 10.1007/s12307-012-0101-3.
32. Gao F., Li J.M., Xi C., et al. Magnesium lithospermate B protects the endothelium from inflammation-induced dysfunction through activation of Nrf2 pathway. *Acta Pharmacol Sin*. 2019;40(7):867–78. Doi: 10.1038/s41401-018-0189-1.
33. Xu K., Zang X., Peng M., et al. Magnesium Lithospermate B Downregulates the Levels of Blood Pressure, Inflammation, and Oxidative Stress in Pregnant Rats with Hypertension. *Int J Hypertens*. 2020;2020:6250425. Doi: 10.1155/2020/6250425.
34. Nunes A.M., Minetti C.A.S.A., Remeta D.P., Baum J. Magnesium Activates Microsecond Dynamics to Regulate Integrin-Collagen Recognition. *Structure*. 2018;26(8):1080–90.e5. Doi: 10.1016/j.str.2018.05.010.
35. Zhang K., Chen J. The regulation of integrin function by divalent cations. *Cell Adh Migr*. 2012;6(1):20–9. Doi: 10.4161/cam.18702.
36. Nie X., Sun X., Wang C., Yang J. Effect of magnesium ions/Type I collagen promote the biological behavior of osteoblasts and its mechanism. *Regen Biomater*. 2020;7(1):53–61. Doi: 10.1093/rb/rbz033.
37. Тихонова О.В., Дрокина О.В., Моисеева Н.Е. и др. Оценка информативности методов определения содержания магния в организме на примере пациентов с признаками дисплазии соединительной ткани. *Архив внутренней медицины*. 2014;1(15):19–24. [Tihonova O.V., Drokina O.V., Moiseeva N.E. et al. Evaluation of the information content of methods for determining the content of magnesium in the body using the example of patients with signs of connective tissue dysplasia. *Arkhiv vnutrennei meditsiny*. 2014;1(15):19–24. (In Russ.)].
38. Paik Y.H., Yoon Y.J., Lee H.C., et al. Antifibrotic effects of magnesium lithospermate B on hepatic stellate cells and thioacetamide-induced cirrhotic rats. *Exp Mol Med*. 2011;43(6):341–49. Doi: 10.3858/emm.2011.43.6.037.
39. Maier J.A., Malpuech-Brugere C., Zimowska W., et al. Low magnesium promotes endothelial cell dysfunction: implication for atherosclerosis, inflammation and thrombosis. *Biochim Biophys Acta*. 2004;1689(1):13–21. Doi: 10.1016/j.bbdis.2004.01.002.

Поступила / Received: 07.10.2021

Принята в печать / Accepted: 12.11.2021

**Автор для связи:** Надежда Владимировна Изможерова, д.м.н., доцент, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия; nadezhda\_izm@mail.ru

**Corresponding author:** Nadezhda V. Izmozherova, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Pharmacology and Clinical Pharmacology, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia; nadezhda\_izm@mail.ru

## ORCID:

Изможерова Н.В., <https://orcid.org/0000-0001-78269657>Шамбатлов М.А., <https://orcid.org/0000-0001-7312-415X>Бахтин В.М., <https://orcid.org/0000-0001-7907-2629>Попов А.А., <https://orcid.org/0000-0001-6216-2468>

© А.И. Тарзиманова, Е.Е. Быкова, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.69-73>

## Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2: как сделать правильный выбор?

А.И. Тарзиманова, Е.Е. Быкова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation in patients with the novel SARS-CoV-2 coronavirus infection: how to make the right choice?

A.I. Tarzimanova, E.E. Bykova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) стала одной из глобальных проблем современного мирового сообщества. Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии. Нарушения ритма сердца являются одним из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции, при этом на ЭКГ можно диагностировать как наджелудочковые, так и желудочковые аритмии. Самой распространенной аритмией при COVID-19 является фибрилляция предсердий (ФП), у некоторых пациентов впервые выявленные случаи ФП возникают в период острого течения коронавирусной инфекции или в первые месяцы после выписки из стационара. Показано, что распространенность ФП среди больных коронавирусной инфекцией примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции, и достигает 8%. Появление ФП приводит к росту тромбозмобилических осложнений и ухудшает прогноз пациентов с COVID-19. Вместе с тем тяжесть коронавирусной инфекции напрямую влияет на частоту развития ФП. Назначение антикоагулянтной терапии – одно из наиболее важных направлений в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Всем без исключения больным COVID-19 при возникновении впервые выявленной ФП или наличии ФП в анамнезе показано назначение антикоагулянтной терапии. Для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП больным со стабильной гемодинамикой к использованию рекомендованы препараты IC- и III-классов. Выбор антиаритмического препарата для купирования и профилактики ФП у больных коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 должен основываться на оценке тяжести повреждений сердечно-сосудистой системы.

**Ключевые слова:** коронавирусная инфекция SARS-CoV-2, COVID-19, фибрилляция предсердий, антикоагулянтная терапия, антиаритмические препараты, пропafenон, амиодарон

**Для цитирования:** Тарзиманова А.И., Быкова Е.Е. Антиаритмическая терапия фибрилляции предсердий у пациентов с новой коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2: как сделать правильный выбор? Фарматека, 2021;28(13):69–73. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.69-73

The novel SARS-CoV-2 coronavirus infection (COVID-19) has become one of the global problems of the modern world community. An analysis of the factors associated with the severe course and poor prognosis of COVID-19 indicates an important role for comorbid pathology. Cardiac arrhythmias are one of the most common cardiovascular complications of coronavirus infection, and both supraventricular and ventricular arrhythmias can be diagnosed on an ECG. The most common arrhythmia in COVID-19 is atrial fibrillation (AF); in some patients, newly diagnosed AF cases occur during the acute course of coronavirus infection or in the first months after hospital discharge. It has been shown that the prevalence of AF among patients with coronavirus infection is approximately 2 times higher than in the general population, and reaches 8%. The onset of AF leads to an increase in thromboembolic complications and worsens the prognosis of patients with COVID-19. At the same time, the severity of coronavirus infection directly affects the incidence of AF. The administration of anticoagulant therapy is one of the most important directions in the treatment of patients with novel SARS-CoV-2 coronavirus infection. Anticoagulant therapy is indicated for all COVID-19 patients with newly diagnosed AF or a history of AF without exception. The drugs of IC and III classes are recommended to restore sinus rhythm in AF paroxysm in patients with stable hemodynamics. The choice of an antiarrhythmic drug for the relief and prevention of AF in patients with SARS-CoV-2 coronavirus infection should be based on an assessment of the severity of damage to the cardiovascular system.

**Keywords:** novel SARS-CoV-2 coronavirus infection, COVID-19, atrial fibrillation, anticoagulant therapy, antiarrhythmic drugs, propafenone, amiodarone

**For citations:** Tarzimanova A.I., Bykova E.E. Antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation in patients with the novel SARS-CoV-2 coronavirus infection: how to make the right choice? Farmateka. 2021;28(13):69–73. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.69-73

### Введение

Коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 (COVID-19) стала одной из глобальных проблем современно-

го мирового сообщества. Впервые за многолетнюю историю человечества в марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения объявила о панде-

мии новой, коронавирусной инфекции [1].

Наиболее частым проявлением COVID-19 является поражение

дыхательной системы. Однако для этого заболевания характерны высокая активность воспаления и тромботические осложнения, приводящие к полиорганным поражениям. Ведение пациента с COVID-19 подразумевает не только лечение пневмонии и дыхательной недостаточности, но и своевременное распознавание и лечение поражения других органов-мишеней [2].

### Коморбидность

Анализ факторов, связанных с тяжелым течением и неблагоприятным прогнозом COVID-19, указывает на важную роль коморбидной патологии. К состояниям, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом, относят сердечно-сосудистые заболевания: артериальную гипертензию (АГ), ишемическую болезнь сердца (ИБС), хроническую сердечную недостаточность (ХСН), фибрилляцию предсердий (ФП). Это означает, что профилактические меры в период пандемии COVID-19 должны складываться из мероприятий как по предотвращению инфицирования, так и направленных на оптимальный контроль коморбидных состояний [3].

Нарушения ритма сердца – одно из наиболее частых сердечно-сосудистых осложнений коронавирусной инфекции, при этом на ЭКГ можно диагностировать как наджелудочковые, так и желудочковые аритмии. Самой распространенной аритмией при COVID-19 является ФП, у некоторых пациентов впервые выявленные случаи ФП возникают в период острого течения коронавирусной инфекции или в первые месяцы после выписки из стационара [3].

В мета-анализе G.F. Romiti et al., включившем 187 716 пациентов с COVID-19, показано, что распространенность ФП среди больных коронавирусной инфекцией примерно в 2 раза выше, чем в общей популяции, и достигает 8%. При этом у 2% пациентов с COVID-19 ФП была диагностирована впервые [4]. K.S. Bhatia et al. в своем исследовании, включившем 644 пациента с тяжелым течением COVID-19, сообщили что у 20 (3,6%) больных эпизод ФП возник впервые во время госпитализации [5].

Появление ФП приводит к росту тромбоэмболических осложнений и ухудшает прогноз пациентов с COVID-19. Вместе с тем тяжесть коронавирусной инфекции напрямую влияет на частоту развития ФП. В исследовании D. Wang et al. показано, что распространенность нарушений сердечного ритма у пациентов с COVID-19, имеющих легкое течение, составляет 6,9%, у больных с тяжелым течением заболевания, находящихся в отделении интенсивной терапии, достигает 44% [6]. С.М. Colon et al. доказали, что частота развития новых эпизодов ФП среди больных COVID-19, госпитализированных в отделение интенсивной терапии, в 2,5 раза выше, чем у пациентов инфекционных отделений [7].

У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями риск возникновения ФП при инфицировании вирусом SARS-CoV-2 значительно выше. К факторам риска развития ФП при коронавирусной инфекции относят пожилой возраст, АГ, ХСН, ИБС, сахарный диабет и ожирение. Большое значение в появлении ФП придают анатомическим изменениям кардиомиоцитов предсердий, прежде всего фиброзу и дилатации полости левого предсердия [8].

Возможные механизмы возникновения ФП при COVID-19 – это нарушение метаболизма и гипоксия; гипокалиемия, генез которой связан с воздействием вируса на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему; прямое вирусное повреждение кардиомиоцитов с развитием вирусного миокардита [1–3].

### Тактика лечения

Лечение ФП у больных COVID-19 проводится исходя из общих клинических рекомендаций. Согласно последним рекомендациям по диагностике и лечению ФП, в настоящее время сформулирована следующая концепция лечения пациентов с ФП [9]:

*A (Anticoagulation/Avoid stroke):* первая составляющая лечения – назначение антикоагулянтной терапии при повышенном риске тромбоэмболических осложнений.

*B (Better symptom control):* второе направление в лечении – контроль

симптомов аритмии, выбор стратегии контроля ритма или контроля частоты желудочковых сокращений.

*C (Comorbidities/cardiovascular risk factor management):* третье направление – лечение сопутствующих заболеваний и коррекция факторов риска [9].

### Антикоагулянтная терапия

Назначение антикоагулянтной терапии – одно из наиболее важных направлений в лечении пациентов с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Всем без исключения больным COVID-19 при возникновении впервые выявленной ФП или наличии ФП в анамнезе показано назначение антикоагулянтной терапии [1, 8].

Пациентам с ФП, получающим пероральные антикоагулянты до инфицирования коронавирусной инфекцией, их прием можно продолжить. При неприемлемых лекарственных взаимодействиях с препаратами для лечения COVID-19, а также при тяжелой форме COVID-19 рекомендуется переход на лечебные дозы препаратов гепарина (предпочтительно низкомолекулярного) [1].

### Антиаритмические препараты

К наиболее сложным задачам в лечении ФП у пациентов с COVID-19 можно отнести контроль симптомов аритмии. Купирующая терапия пароксизмов ФП осуществляется дифференцированно в зависимости от стабильности гемодинамических показателей. Неотложная терапия при пароксизме ФП у пациентов с нестабильной гемодинамикой включает выполнение электрической кардиоверсии [9].

Больным со стабильной гемодинамикой для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП к использованию рекомендованы препараты IC- и III классов. Пациентам с COVID-19 без признаков тяжелой органической патологии сердца и с сохраненной систолической функцией левого желудочка показано применение пропafenона. Внутривенное введение нагрузочной дозы пропafenона позволяет быстро и безопасно восстанавливать синусовый ритм. Препарат вводят внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10 минут. В отсутствие тера-



пептического эффекта данную дозу можно вводить повторно через 90–120 минут [10].

Эффективность восстановления синусового ритма при внутривенном введении пропafenона (Пропанорм) продемонстрирована в многоцентровом исследовании ПРОМЕТЕЙ-ИНСК [11]. Восстановление синусового ритма в первые 24 часа отмечено у 79% пациентов с пароксизмальной формой ФП, получавших внутривенную нагрузочную дозу пропafenона (Пропанорм), и у 62,6% больных, внутривенно получавших амиодарон (Кордарон;  $p=0,002$ , рис. 1).

Среднее время восстановления синусового ритма было достоверно меньше у пациентов, получавших пропafenон (Пропанорм), – 22 (15–60) минуты, при сравнении с больными, которым для купирования пароксизма ФП был назначен амиодарон (Кордарон) – 110 (25,5–33,0) минут соответственно ( $p=0,001$ , рис. 2) [11].

Фармакодинамика пропafenона позволяет назначать препарат в табле-

тированной форме в виде нагрузочной дозы 450–600 мг и использовать его в амбулаторных условиях самостоятельно пациентом – стратегия лечения «таблетка в кармане» – при условии, что безопасность и эффективность препарата были ранее установлены в условиях стационара. По данным рандомизированных клинических исследований, эффективность перорального приема нагрузочной дозы пропafenона составляет от 56 до 92% [12–15]. Стратегия «таблетка в кармане» имеет следующие преимущества: позволяет больному самостоятельно купировать приступ в кратчайшие сроки без госпитализации и вызова бригады скорой помощи; минимизирует нежелательные последствия пароксизма, что особенно важно в период пандемии COVID-19 [16]. Необходимо отметить, что, согласно современным рекомендациям 2020 г., назначение нагрузочной дозы пропafenона для купирования пароксизма ФП может проводиться и пациентам, длительно принимающим препарат для удержания синусового ритма [8].

Препаратом выбора для медикаментозной кардиоверсии у пациентов со структурным поражением сердца является амиодарон, который относится к III классу антиаритмических препаратов [8]. Для купирования ФП амиодарон вводится внутривенно, рекомендованная суточная доза может достигать 1200 мг. После введения амиодарона быстрого восстановления синусового ритма не происходит. Максимальный эффект развивается через 12–24 часа, поэтому применение препарат для купирования ФП на догоспитальном этапе нецелесообразно. Препарат может замедлять синоатриальную, предсердную и AV-проводимость, что приводит к удлинению интервалов PQ и QT, уширению комплекса QRS. Допустимое удлинение интервала QT – не более 500 мс или не более чем на 25% от исходной величины. Амиодарон не оказывает отрицательного инотропного действия, поэтому может быть использован в т.ч. пациентами с ФП и тяжелой ХСН с низкой фракцией выброса левого желудочка.

# ПРОПАНОРМ®

**АНТИАРИТМИЧЕСКИЙ ПРЕПАРАТ**  
Пропafenона гидрохлорид



**ПРОПАНОРМ®** инъекционный  
(1 упаковка – 10 ампул по 35 мг)

Купирующая доза из расчета 2 мг/кг, в/в в течение 10 минут, например: если вес пациента 70 кг, то ему необходимо 140 мг Пропанорма; 1 ампула – 35 мг, 140 мг / 35 мг = 4 ампулы (для одного пациента). При необходимости через 90–120 минут препарат можно ввести повторно. Максимальная суточная доза 560 мг.

Уполномоченный представитель производителя в России:  
АО «ПРО.МЕД.ЦС», г. Москва, ул. 7-я Кожуховская, д.15, стр.1  
Тел./факс: (495) 679-07-03

## ПОМОГАЕТ ВОССТАНОВИТЬ И СОХРАНИТЬ СИНУСОВЫЙ РИТМ СЕРДЦА

- Пропafenон входит в утвержденный перечень лекарственных препаратов для комплектации укладок для оказания скорой медицинской помощи с 1 января 2021 года\*
- Антиаритмический препарат 1С класса, успешно применяющийся при фибрилляции предсердий, пароксизмальных наджелудочковых тахикардиях и экстрасистолиях\*
- Рекомендован к применению всеми авторитетными кардиологическими сообществами\*\*
- Имеет обширную доказательную базу в России:

- ПРОМЕТЕЙ – многоцентровое национальное российское исследование – 2005–2007
- ПРОСТОП – многоцентровое национальное российское исследование – 2009–2012
- ПРОМЕТЕЙ-ИН (ИНСК) – многоцентровое национальное российское исследование – 2016–2019

\* Приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации от 28.10.2020 № 1165Н  
\*\* Рекомендации:  
Клинические рекомендации «Наджелудочковые тахикардии» – ФГБУ ИМБЦ ССХ им. А.Н. Бакулева, МЗ РФ, 2017.  
Национальные рекомендации – Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности», 2018.  
Клинические рекомендации. Скорая медицинская помощь, 2019.  
Рекомендации ESC/EACTS 2020 по диагностике и ведению пациентов с фибрилляцией предсердий.  
Клинические рекомендации МЗ РФ «Фибрилляция и трепетание предсердий» – 2020.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

**PRO.MED.CS**  
Praha a.s.

Подробная информация  
о препарате на сайте [www.propanorm.ru](http://www.propanorm.ru)

Рис. 1. Эффективность восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной формой ФП при назначении пропafenона (Пропанорм) и амиодарона (Кордарон)

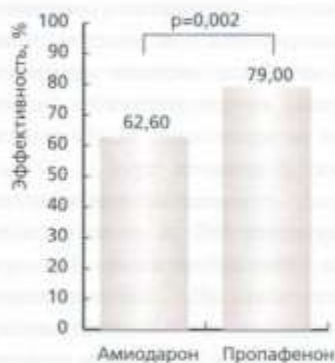


Рис. 2. Среднее время восстановления синусового ритма при пароксизме ФП при назначении нагрузочной дозы пропafenона (Пропанорм) и амиодарона (Кордарон)

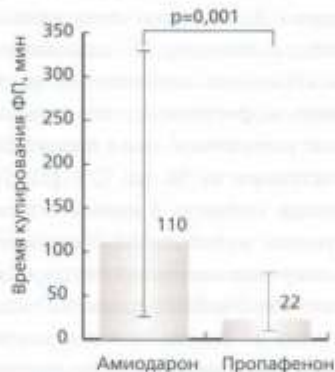
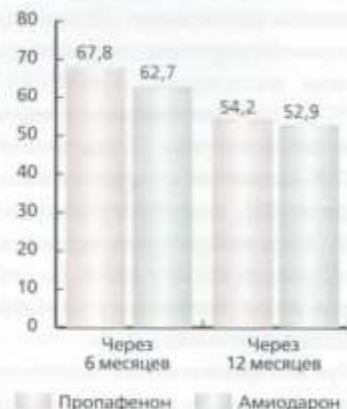


Рис. 3. Эффективность сохранения синусового ритма при приеме пропafenона (Пропанорм) и амиодарона (Кордарон) в исследовании ПРОСТОР



В 2020 г. для лечения COVID-19 применяли комбинации препаратов гидроксихлорахина с азитромицином или лопинавира с ритонавиром, данные комбинации способны увеличивать продолжительность интервала QT, поэтому их совместное назначение с амиодароном было крайне нежелательно [3].

Для контроля синусового ритма у больных COVID-19 и пароксизмальной формой ФП можно рекомендовать длительный прием следующих антиаритмических препаратов: пропafenона, соталолола, амиодарона [8]. Согласно современным рекомендациям по лечению ФП, препаратом выбора для лечения ФП у больных без тяжелой органической патологии сердца является пропafenон (класс рекомендаций – IA) [8]. В исследовании ПРОСТОР пропafenон (Пропанорм) продемонстрировал высокую эффективность в сохранении синусового ритма и лучший профиль безопасности по сравнению с амиодароном. Применение пропafenона (Пропанорма) больными с сохраненной систолической функцией левого желудочка не ухудшало показатели гемодинамики, а сохранение синусового ритма в течение 12 месяцев оказывало кардиопротективное действие (рис. 3) [17]. Одним из несомненных достоинств пропafenона является его высокий профиль безопасности – при дли-

тельном приеме препарат не вызывает тяжелых побочных эффектов, продолжительность его применения не имеет ограничений.

В последних рекомендациях Европейского общества кардиологов (2020) изменилась позиция соталолола, пониженная до класса доказательности Ib. Основанием стали результаты недавно опубликованного мета-анализа, продемонстрировавших увеличение риска смертельных исходов пациентов с ФП, получающих соталолол [18]. При лечении соталололом рекомендован мониторинг интервала QT; уровня калия в крови и клиренса креатинина, что безусловно необходимо оценивать и в отношении больных коронавирусной инфекцией. Для стратификации риска проаритмогенных эффектов препарата необходимо учитывать следующие факторы возникновения аритмий: пожилой возраст, женский пол, нарушение функции почек или печени, наличие ИБС, гипокалиемию, случаи внезапной смерти родственников [8].

Одним из эффективных антиаритмических препаратов, доступных на сегодняшний день в нашей стране, является амиодарон. В отличие от большинства других лекарственных средств его можно назначать пациентам с тяжелой систолической сердечной недостаточностью [8]. Недостатком длительного приема амиодарона считаются экстракарди-

альные побочные эффекты препарата. В большинстве случаев амиодарон рассматривается в качестве препарата второй линии при неэффективности других антиаритмических средств.

У большинства пациентов с COVID-19 и ФП отмечается увеличение частоты желудочковых сокращений, препаратами выбора для контроля частоты желудочковых сокращений у пациентов с коронавирусной инфекцией являются β-адреноблокаторы [8].

### Заключение

Таким образом, ФП – одно из наиболее частых нарушений сердечного ритма при COVID-19. Все пациенты с коронавирусной инфекцией и ФП должны получать антикоагулянтную терапию. Выбор антиаритмического препарата для купирования и профилактики ФП у больных коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2 должен основываться на оценке тяжести повреждений сердечно-сосудистой системы.

**Конфликт интересов.** Публикация статьи поддержана компанией «ПРО.МЕД.ЦС Прага а.с.», что никоим образом не повлияло на собственное мнение авторов.

**Conflict of interests.** The publication of the article is supported by PRO.MED. CS Praha a.s., but it did not affect his own opinion of the authors.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Министерство здравоохранения РФ «Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12 (21.09.2021). [Ministry of Health of the Russian Federation «Temporary guidelines» Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19)». Version 12 (21.09.2021). (In Russ.)].
2. Чазова И.Е., Миронова О.Ю. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания. Терапевтический архив. 2020;9(9):4–7. [Chazova I.E., Mironova O.Yu. COVID-19 and cardiovascular disease. *Terapevticheskii arkhiv*. 2020;9(9):4–7. (In Russ.)]. Doi: 10.26442/00403660.2020.09.000742.
3. Гриневич В.Б., Губонина И.В., Дошчичин В.Л. и др. Особенности ведения коморбидных пациентов в период пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Национальный консенсус, 2020. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2020;19(4):2630. [Grinevich V.B., Gubonina I.V., Doshchitsin V.L., et al. Features of the management of comorbid patients during a pandemic of a new coronavirus infection (COVID-19). National Consensus, 2020. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2020;19(4):2630. (In Russ.)]. Doi:10.15829/1728-8800-2020-2630.
4. Romiti G.F., Corica B., Lip G.Y.H., Proietti M. Prevalence and Impact of Atrial Fibrillation in Hospitalized Patients with COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2021;10(11):2490. Doi: 10.3390/jcm10112490.
5. Bhatia K.S., Sritharan H.P., Chia J. et al Cardiac Complications in Patients Hospitalised With COVID-19 in Australia. *Heart Lung Circ*. 2021 Sep 1;S1443-9506(21)01193-98. Doi: 10.1016/j.hlc.2021.08.001.
6. Wang D., Hu B., Hu C., et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020;323(11):1061–69. Doi:10.1001/jama.2020.1585.
7. Colon C.M., Barrios J.G., Chiles J.W., et al. Atrial Arrhythmias in COVID-19 Patients. *JACC Clin Electrophysiol*. 2020 Sep;6(9):1189–90. Doi: 10.1016/j.jacep.2020.05.015.
8. ESC Guidance for the Diagnosis and Management of CV Disease during the COVID-19 Pandemic. URL: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>
9. Hindricks G., Potpara T., Dagres N., et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2020;ehaa612. Doi:10.1093/eurheartj/ehaa612.
10. Kirchhof P., Camm A.J., Goette A., et al. Early rhythm-control therapy in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*; 2020 Oct 1;383(14):1305–16. Doi: 10.1056/NEJMoa2019422.
11. Тарасов А.В., Косых С.А., Бушueva Е.В. и др. Сравнение эффективности инъекционных форм антиаритмических препаратов пропafenона и амиодарона при проведении фармакологической кардиоверсии пароксизмальной фибрилляции предсердий. *Consilium Medicum*. 2019;2(1):81–6. [Tarasov A.V., Kosykh S.A., Bushueva E.V., et al. Comparison of the effectiveness of injectable forms of antiarrhythmic drugs propafenone and amiodarone in pharmacological cardioversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Consilium Medicum*. 2019;2(1):81–6. (In Russ.)].
12. Khan I.A. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(2):542–47. Doi: 10.1016/s0735-1097(00)01116-15.
13. Hoidal M., Atar D. Pharmacological conversion of recent-onset atrial fibrillation: a systematic review. *Scand Cardiovasc J Suppl*. 2013;47:2–10. Doi: 10.3109/14017431.2012.740572.
14. Подзолков В.И., Тарзимова А.И. Пропафенон в лечении нарушений ритма сердца. *Кардиология* 2012;5:70–3. [Podzolkov V.I., Tarzimanova A.I. Propafenone in the treatment of cardiac arrhythmias. *Kardiologiya* 2012;5:70–3. (In Russ.)].
15. Kochiadakis G.E., Igoumenidis N.E., Hamilos M.E., et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2007;99:1721–25. Doi:10.1016/j.amjcard.2007.01.059.
16. Andrade J.G., MacGillivray J., Macle L., et al. Clinical effectiveness of a systematic «pill-in-the-pocket» approach for the management of paroxysmal atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2018;15(1):9–16. Doi: 10.1016/j.hrthm.2017.10.002.
17. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (пропанорма) и амиодарона (кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. *Российский кардиологический журнал*. 2010;4(84):56–72. [Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov Yu.M., et al. Efficiency and safety of propafenone (propanorm) and amiodarone (cordarone) in patients with atrial fibrillation on the background of arterial hypertension, coronary heart disease and chronic heart failure with preserved left ventricular systolic function. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2010;4(84):56–72. (In Russ.)].
18. Valembois L., Audureau E., Takeda A., et al. Antiarrhythmics for maintaining sinus rhythm after cardioversion of atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;9(9):CD005049. Doi: 10.1002/14651858.CD005049.pub5.

Поступила / Received: 21.10.2021

Принята в печать / Accepted: 22.11.2021

Автор для связи: Аида Ильгизовна Тарзимова, д.м.н., профессор кафедры факультетской терапии №2, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Россия; tarzimanova@mail.ru

Corresponding author: Aida I. Tarzimanova, Dr. Sci. (Med.), Professor at the Department of Faculty Therapy № 2, Sechenov University, Moscow, Russia; tarzimanova@mail.ru

## ORCID:

Тарзимова А.И., <https://orcid.org/0000-0001-9536-8307>Быкова Е.Е., <https://orcid.org/0000-0002-4830-624X>

© В.Г. Трегубов, И.З. Шубитидзе, Н.М. Нажалкина, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.74-78>

## Сравнение влияния небиволола и соталола на функциональное состояние пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией

В.Г. Трегубов<sup>1</sup>, И.З. Шубитидзе<sup>2</sup>, Н.М. Нажалкина<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

<sup>2</sup> Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия

## Comparison of the effect of nebivolol and sotalol on the functional state of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia

V.G. Tregubov<sup>1</sup>, I.Z. Shubitidze<sup>2</sup>, N.M. Nazhalkina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

<sup>2</sup> Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, Russia

**Актуальность.** Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (СВТ) субъективно плохо переносится больными и может быть предиктором негативного прогноза. Остается актуальным вопрос оптимизации ее лекарственной терапии. С учетом разнонаправленности действий противоаритмических лекарственных средств на функциональное состояние организма для определения эффективности лечения пациентов с пароксизмальной СВТ необходим ступенчатый комплексный подход.

**Цель исследования:** определить влияние терапии с применением небиволола или соталола на функциональное состояние пациентов с пароксизмальной СВТ.

**Методы.** В исследовании участвовали 60 пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне гипертонической болезни (ГБ) II–III стадий и/или ишемической болезни сердца (ИБС), рандомизированных в две группы для лечения небивололом (6,5±2,1 мг/сут, n=30) или соталолом (164,3±46,8 мг/сут, n=30). В составе комбинированной терапии назначали лизиноприл (13,8±4,5 и 14,4±4,9 мг/сут), а при наличии показаний – аторвастатин (12,9±4,3 мг/сут, n=14, и 14,2±4,6 мг/сут, n=15) и ацетилсалициловую кислоту (95,8±14,4 мг/сут, n=16, и 94,8±15,8 мг/сут, n=18) или ривароксабан – 20 мг/сут (n=2 и n=2 соответственно). Исходно и через 24 недели терапии проводили количественную оценку регуляторно-адаптивного статуса (РАС), эхокардиографию, тредмил-тест, тест с 6-минутной ходьбой, суточное мониторирование электрокардиограммы, субъективную оценку качества жизни.

**Результаты.** Обе схемы комбинированной фармакотерапии сопоставимо улучшали структурное и функциональное состояние сердца, эффективно подавляли пароксизмы СВТ, улучшали качество жизни. При этом небиволол положительно влиял на РАС и в большей степени повышал толерантность к физической нагрузке.

**Заключение.** У пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий и/или ИБС применение небиволола в составе комбинированной терапии может быть предпочтительней ввиду положительного влияния на функциональное состояние по сравнению с соталолом.

**Ключевые слова:** функциональное состояние, пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия, небиволол, соталола

**Для цитирования:** Трегубов В.Г., Шубитидзе И.З., Нажалкина Н.М. Сравнение влияния небиволола и соталола на функциональное состояние пациентов с пароксизмальной суправентрикулярной тахикардией. Фарматека. 2021;28(13):74–78. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.74-78

**Background.** Paroxysmal supraventricular tachycardia (SVT) is subjectively poorly tolerated by patients and may be a predictor of a negative prognosis. The issue of optimizing its drug therapy remains relevant. Taking into account the multidirectional effects of anti-arrhythmic drugs on the functional state of the body, a stepwise integrated approach to determine the effectiveness of treatment of patients with paroxysmal SVT is required.

**Objective.** Determination of the effect of therapy with nebivolol or sotalol on the functional state of patients with paroxysmal SVT.

**Methods.** The study involved 60 patients with paroxysmal SVT associated with stage II – III arterial hypertension (AH) and/or coronary artery disease (CAD), randomized into two groups for treatment with nebivolol (6.5±2.1 mg/day, n=30) or sotalol (164.3±46.8 mg/day, n=30). As part of the combination therapy, lisinopril was prescribed (13.8±4.5 and 14.4±4.9 mg/day), and if indicated, atorvastatin (12.9±4.3 mg/day, n=14 and 14.2±4.6 mg/day, n=15) and acetylsalicylic acid (95.8±14.4 mg/day, n=16 and 94.8±15.8 mg/day, n=18), or rivaroxaban (Xarelto, Bayer, Germany) – 20 mg/day (n=2 and n=2, respectively). At baseline and 24 weeks after therapy, a quantitative assessment of the regulatory-adaptive status (RAS), echocardiography, treadmill test, 6-minute walk test, 24-hour Holter monitoring, and subjective assessment of the quality of life were performed.

**Results.** Both schemes of combined pharmacotherapy significantly improved the structural and functional state of the heart, effectively suppressed SVT paroxysms, and improved the quality of life. At the same time, nebivolol had a positive effect on RAS and increased exercise tolerance to a greater extent.

**Conclusion.** In patients with paroxysmal SVT associated with stage II–III arterial hypertension and/or coronary artery disease, the use of nebivolol compared to sotalol as part of a combination therapy may be preferable due to the positive effect on functional status.

**Keywords:** functional state, paroxysmal supraventricular tachycardia, nebivolol, sotalol

**For citations:** Tregubov V.G., Shubitidze I.Z., Nazhalkina N.M. Comparison of the effect of nebivolol and sotalol on the functional state of patients with paroxysmal supraventricular tachycardia. Farmateka. 2021;28(13):74–78. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.74-78

## Введение

Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия (СВТ) выявляется более чем у 20% пациентов с нарушением ритма сердца. Этот вид аритмии характеризуется плохой субъективной переносимостью и является предиктором негативного прогноза. Наиболее распространенные причины пароксизмальной СВТ – гипертоническая (ГБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС). Частые и продолжительные пароксизмы СВТ индуцируют аритмогенную дилатацию миокарда и симптомную хроническую сердечную недостаточность (ХСН) [1].

При определенных условиях пароксизмальная СВТ способствует формированию более сложных нарушений ритма сердца. Выраженная суправентрикулярная эктопическая активность ассоциируется с риском развития фибрилляции предсердий, ишемического инсульта и сердечно-сосудистой смерти, даже в отсутствие органических поражений сердца [2, 3]. Пароксизмальная СВТ в ряде случаев сопровождается гемодинамической нестабильностью, что позволяет отнести ее к потенциально жизнеугрожающим сердечным аритмиям.

Для медикаментозной терапии пароксизмальной СВТ наиболее часто используются β-адреноблокаторы (БАБ). Обоснованием их назначения служит блокада симпатoadrenalовой системы, часто находящейся в состоянии патологической гиперактивации. Проявляя разносторонние позитивные кардиотропные эффекты, БАБ достоверно снижают риск внезапной сердечной смерти пациентов с органической патологией сердца, замедляют прогрессирование ХСН и уменьшают частоту госпитализаций [4, 5].

Вместе с тем при ряде клинических состояний (брадикардия, атрио-вентрикулярная блокада, тяжелая систолическая дисфункция левого желудочка [ЛЖ], артериальная гипотензия) применение БАБ лимитировано и сопряжено с риском осложнений. Проаритмические эффекты БАБ являются причиной неблагоприятного исхода для 10–12% пациентов с ИБС [6]. Таким образом, остается актуальной проблема выбора препаратов,

избирательно устраняющих аритмию и не ухудшающих функционального состояния организма.

Классические методы оценки функционального состояния, как правило, основываются на изолированном изучении какой-либо вегетативной реакции с помощью электрокардиографии, контроля артериального давления, вариабельности сердечного ритма, функции внешнего дыхания, терморегуляции, кожно-гальванических тестов [7]. Современные требования к контролю результативности медикаментозной терапии подразумевают применение чувствительных диагностических методик, изучающих не только целевые антиаритмические и антиремоделлирующие эффекты, но и функциональный резерв целостного организма – толерантность к физической нагрузке, качество жизни, возможность регуляции и адаптации. В литературе нет сведений о контроле влияния БАБ на регуляторно-адаптивный статус (РАС) пациентов с пароксизмальной СВТ. Не исключено, что внутригрупповая гетерогенность БАБ может опосредовать неоднородность влияния различных препаратов на РАС.

Одним из методов оценки РАС является проба сердечно-дыхательного синхронизма (СДС). Аппаратное обеспечение для выполнения исследования относительно недорогое. Проба проста в освоении и не требует длительного обучения специалиста [8]. В последние годы опубликованы результаты достаточного числа клинических испытаний на здоровых людях и пациентов с различной патологией, где оценка РАС оказалась универсальным, чувствительным и объективным количественным тестом [9–13].

В литературе нет сведений о комплексном определении влияния БАБ на

функциональное состояние пациентов с пароксизмальной СВТ с применением метода количественной оценки РАС.

**Цель исследования:** сравнить клинические эффекты небиволола и соталола на функциональное состояние пациентов с пароксизмальной СВТ.

## Методы

В исследование были включены 60 человек с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий и/или ИБС. После рандомизации (методом случайной выборки) в группе I (n=30) назначался небиволол, в группе II (n=30) – соталол. Группы были сопоставимыми по возрастным, гендерным и клиническим характеристикам. Начальная доза небиволола составляла 2,5 мг/сут, соталола – 80 мг/сут. Дозы препаратов титровали с интервалом 2–4 недели до 10 и 320 мг/сут соответственно с учетом показателей гемодинамики и индивидуальной переносимости (табл. 1).

В составе комбинированной терапии все пациенты получали лизиноприл. При наличии показаний назначались atorvastatin в дозе 12,9±4,3 (n=14) и 14,2±4,6 мг/сут (n=15), шестилеволициловая кислота в дозе 95,8±14,4 (n=16) и 94,8±15,8 мг/сут (n=18) и/или ривароксабан – 20 мг/сут (n=2 и n=2 соответственно).

Критерии включения: пациенты в возрасте от 30 до 70 лет с симптомными неустойчивыми (продолжительностью от 10 до 30 секунд) пароксизмами СВТ по данным СМ ЭКГ на фоне ГБ II–III стадий с сохранной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ>50%), которые в течение предшествующих 10 дней не принимали препараты тестируемых групп по не зависящим от исследователя причинам и дали письменное согласие на участие в исследовании после ознакомления с его протоколом.

Таблица 1. Исходные данные пациентов с пароксизмальной СВТ и дозы основных применяемых фармакопрепаратов (M±SD)

Параметры	Небиволол (n=30)	Соталол (n=30)
Возраст, годы	52,0±11,6	53,6±12,0
Пол, мужчины/женщины	15/15	14/16
Анамнез ГБ, годы	9,6±3,0	8,1±2,5
Анамнез ИБС, годы	4,5±1,4	5,1±1,6
Диастолическая дисфункция ЛЖ	18	19
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	29,0±5,3	29,3±7,8
Суточная доза БАБ, мг	6,5±2,1	164,3±46,8
Суточная доза лизиноприла, мг	13,8±4,5	14,4±4,9

Критерии исключения: перенесенные острые сосудистые катастрофы, стенокардия напряжения высоких градаций (III–IV функциональных классов), артериальная гипертензия III степени, нарушение систолической функции ЛЖ, наличие противопоказаний к применению тестируемых препаратов, перенесенные кардио- и нейрохирургические вмешательства, наркомания и алкоголизм, декомпенсированная дыхательная, почечная и печеночная недостаточность, злокачественные новообразования, аутоиммунные заболевания в фазе обострения, декомпенсированные эндокринные расстройства, беременность и лактация.

Исследование одобрено Этическим комитетом ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (протокол № 34 от 27.02.2001).

Исходно и через 24 недели фармакотерапии выполнялись:

- количественная оценка PAC посредством пробы СДС на программно-аппаратном комплексе ВНС МИКРО (Россия) с определением индекса PAC;
- эхокардиография (Эхо-КГ) в В- и М-режимах с оценкой диастолической функции ЛЖ при импульсно-волновой и тканевой доплерографии на ультразвуковом аппарате ALOKA SSD 5500 (Япония) датчиком с частотой колебаний 3,5 МГц для определения структурного и функционального состояния сердца;
- тредмил-тест на аппарате SHILLER CARDIOVIT CS 200 (Швейцария) для выявления скрытой коронарной недостаточности и оценки толерантности к физической нагрузке;
- тест с 6-минутной ходьбой (ТШМХ) для подтверждения или исключения ХСН, определения ее ФК;
- СМ ЭКГ в течение 24 часов на аппарате МИОКАРД ХОЛТЕР (Россия) для выявления пароксизмальной СВТ, контроля эффективности фармакотерапии;
- оценка качества жизни (КЖ) с применением опросника для определения КЖ больного аритмией.

Для статистической обработки полученных данных применены методы вариационной статистики при помощи

пакета Statistica (версия 6.0) с расчетом средней арифметической (M), стандартного отклонения средней арифметической (SD) и t-критерия Стьюдента после оценки выборки по критерию Колмогорова–Смирнова. Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты

В группе I, по данным пробы СДС, увеличивались диапазон синхронизации ДС на 17,1%; индекс PAC на 24,5%; уменьшилась длительность развития СДС на минимальной границе ДС на 14,4%. Указанные сдвиги демонстрируют повышение PAC. В группе II уменьшились ДС на 9,4% и индекс PAC на 12,7%; существенно не изменилась длительность развития СДС на минимальной границе ДС. Указанные сдвиги демонстрируют снижение PAC (табл. 2).

В группе I, по данным Эхо-КГ, увеличились пиковая скорость трансмитрального диастолического потока E ( $V_E$ ) на 12,8%, отношение  $V_E$  и пиковой скорости трансмитрального диастолического потока A– $V_A$  ( $V_E/V_A$ ) на 8,3%, пиковая скорость подъема основания ЛЖ в раннюю диастолу ( $V_c$ ) на 23,5%, время замедления трансмитрального диастолического потока E ( $DT_E$ ) на 34,5%; уменьшились конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ на 5,9%, передне-задний размер ЛП на 2,7%, отношение  $V_E$  и  $V_c$  ( $V_E/V_c$ ) на 14,9%,  $V_A$  на 11,7%; существенно не изменились толщина задней стенки (ЗС) ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (МЖП) и ФВ ЛЖ. Полученные изменения демонстрируют улучшение структурных и функциональных показателей сердца. В группе II увеличились  $V_E$  (на 8,4%),

$V_E/V_A$  (на 20,0%),  $V_c$  на 18,5%,  $DT_E$  на 31,7%; уменьшились КДР ЛЖ на 4,6%, передне-задний размер левого предсердия (ЛП) на 2,4%,  $V_A$  (на 9,7%),  $V_E/V_c$  на 20,5%; существенно не изменились толщина ЗС ЛЖ, толщина МЖП и ФВ ЛЖ. Указанные сдвиги отражают регресс сердечного ремоделирования, сопоставимый с терапией небивололом (табл. 3).

В группе I, по данным тредмил-теста, увеличилась максимальная нагрузка на 27,2%, уменьшилось двойное произведение на 23,3%. В группе II увеличилась максимальная нагрузка на 14,6%, уменьшилось двойное произведение на 16,3%.

В группе I, по данным ТШМХ, увеличилась пройденная дистанция на 24,5%. У 41% пациентов уменьшился ФК ХСН от II до I, в 10% случаев ХСН не регистрировалась. В группе II увеличилась пройденная дистанция на 16,3%; у 30% пациентов снизился ФК ХСН от II до I, в 10% случаев ХСН не регистрировалась. Следовательно, применение небиволола по сравнению с соталолом приводит к более выраженному увеличению толерантности к физической нагрузке (табл. 4).

В группе I, по данным СМ ЭКГ, уменьшились средняя частота сердечных сокращений (ЧСС) на 19,5%, число наджелудочковых экстрасистол на 65,5%, пароксизмов СВТ на 72,1%. В группе II уменьшились средняя ЧСС на 21,5%, число наджелудочковых экстрасистол на 79,3% и пароксизмов СВТ на 76,4%. Полученные результаты свидетельствуют о целевой и сопоставимой антиаритмической эффективности комбинированной фармакотерапии в обеих группах.

Таблица 2. Параметры пробы СДС пациентов с пароксизмальной СВТ исходно и через 24 недели терапии (M±SD)

Параметры	Группа I (n=30)		Группа II (n=30)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
Длительность развития СДС на минимальной границе ДС, КЦ	17,4±5,3	14,9±4,3	16,0±4,8	16,2±4,3
Δ КЦ		-3,3±1,1		0,3±0,6
ДС, КРЦ в минуту	7,0±2,1	8,2±2,3*	8,5±1,8	7,7±1,7**
Δ КРЦ в минуту		1,2±3,3		-0,8±1,2*
Индекс PAC	41,7±12,8	51,9±14,8*	59,1±18,3	51,6±14,7**
Δ		12,8±4,2		-9,1±7,9**

Примечание. КЦ – кардиоциклы, КРЦ – кардиореспираторные циклы. Здесь и далее: \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$  при сравнении с исходным значением показателя или динамики показателя между группами.

В группе I, по данным опросника КЖ пациентов с аритмией, сумма негативных баллов уменьшилась на 53,9%, в группе II – на 47,5%. Следовательно, обе схемы комбинированной фармакотерапии в равной степени улучшают КЖ (табл. 5).

В группе I побочные эффекты возникали в 13% случаев: сухой кашель (1 случай), диспепсия (2), сонливость (1). В группе II побочные эффекты регистрировались в 17% случаев: сухой кашель (в 2 случаях), диспепсия (в 1), сонливость (в 2). Указанные проявления носили слабовыраженный и преходящий характер, не требовали отмены лечения и исключения из исследования.

### Обсуждение

В работе приведена сравнительная многофакторная характеристика результативности применения двух БАБ у пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий и/или ИБС. Небиволол и соталол широко применяются в рутинной кардиологической практике данной группой пациентов. Вместе с тем препараты обладают существенно различающимися фармакохимическими свойствами, чем, вероятно, опосредована неоднородность полученных результатов.

Небиволол – липофильный высокоселективный БАБ третьего поколения, оказывающий вазодилатирующее действие благодаря потенцированию высвобождения оксида азота (NO) из эндотелия сосудов. К дополнительным преимуществам относят позитивное влияние на липидный и углеводный обмен, отсутствие негативного действия на эректильную функцию [14].

Соталол – гидрофильный неселективный БАБ, проявляющий свойства антиаритмических препаратов III класса. Механизм терапевтического действия соталола сопряжен с удлинением фазы реполяризации и потенциала действия кардиомиоцитов, блокадой  $\beta_1$ - и  $\beta_2$ -адренорецепторов, подавлением функции калиевых каналов. Как все БАБ, соталол уменьшает потребность миокарда в кислороде [15].

В нашем исследовании при лечении соталолом улучшение структурных и функциональных показателей

Таблица 3. Параметры Эхо-КГ пациентов с пароксизмальной СВТ исходно и через 24 недели терапии (M $\pm$ SD)

Параметры	Группа I (n=30)		Группа II (n=30)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
КДР ЛЖ, мм	45,8 $\pm$ 3,9	43,1 $\pm$ 3,1*	46,0 $\pm$ 2,1	43,9 $\pm$ 2,2*
$\Delta$ мм		-2,8 $\pm$ 1,5		-2,1 $\pm$ 1,2
ЗС ЛЖ, мм	9,7 $\pm$ 2,0	8,4 $\pm$ 1,6	9,4 $\pm$ 0,4	8,7 $\pm$ 0,6
$\Delta$ мм		-1,2 $\pm$ 0,7		-0,7 $\pm$ 0,9
МЖП, мм	9,8 $\pm$ 1,7	8,2 $\pm$ 1,5	9,7 $\pm$ 1,0	8,4 $\pm$ 0,9
$\Delta$ мм		-1,6 $\pm$ 0,9		-1,3 $\pm$ 0,9
ФВ ЛЖ, %	66,4 $\pm$ 4,2	67,9 $\pm$ 4,4	67,1 $\pm$ 2,8	67,8 $\pm$ 3,8
$\Delta$ %		1,4 $\pm$ 2,2		0,8 $\pm$ 0,9
ЛП, мм	37,4 $\pm$ 3,0	36,4 $\pm$ 2,8*	37,7 $\pm$ 4,2	36,8 $\pm$ 4,2*
$\Delta$ мм		-1,0 $\pm$ 0,9		-0,9 $\pm$ 0,8
$V_e$ , см/с	72,0 $\pm$ 14,3	81,2 $\pm$ 14,0*	74,1 $\pm$ 15,5	80,3 $\pm$ 17,8*
$\Delta$ см/с		8,8 $\pm$ 10,7		6,3 $\pm$ 5,1
$V_a$ , см/с	65,2 $\pm$ 15,0	57,6 $\pm$ 12,9**	69,8 $\pm$ 13,1	63,0 $\pm$ 10,9**
$\Delta$ см/с		-6,8 $\pm$ 11,2		-6,8 $\pm$ 13,8
$V_e/V_a$	1,2 $\pm$ 0,3	1,3 $\pm$ 0,4**	1,0 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,3*
$\Delta$		0,2 $\pm$ 0,6		0,2 $\pm$ 0,2
$V_{e'}$ , см/с	9,8 $\pm$ 2,2	12,1 $\pm$ 2,7**	9,2 $\pm$ 2,3	10,9 $\pm$ 3,7**
$\Delta$ см/с		2,4 $\pm$ 2,8		1,8 $\pm$ 1,4
$V_e/V_{e'}$	9,4 $\pm$ 2,6	8,0 $\pm$ 2,5*	9,2 $\pm$ 2,6	7,3 $\pm$ 2,0*
$\Delta$		-1,6 $\pm$ 1,4		-1,9 $\pm$ 1,2
DT <sub>E</sub> , мс	247,6 $\pm$ 68,8	332,9 $\pm$ 88,3**	239,7 $\pm$ 51,2	315,8 $\pm$ 60,3**
$\Delta$ мс		88,9 $\pm$ 79,1		75,9 $\pm$ 34,9

миокарда, целевая антиаритмическая эффективность, повышение толерантности к физической нагрузке сопровождались улучшением КЖ, но снижением РАС. Не исключено, что наряду с достаточным пода-

влением пароксизмов СВТ препарат действовал угнетающе на симпатический отдел вегетативной нервной системы. В группе пациентов, принимавших небиволол, отмечались сопоставимые органопротективные и антиаритмиче-

Таблица 4. Параметры тредмил-теста и ТШМХ пациентов с пароксизмальной СВТ исходно и через 24 недели терапии (M $\pm$ SD)

Параметры	Группа I (n=30)		Группа II (n=30)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
Двойное произведение $\Delta$	283,5 $\pm$ 36,7	217,4 $\pm$ 38,8**	275,1 $\pm$ 33,0	230,1 $\pm$ 25,9*
		-66,1 $\pm$ 31,7		-35,5 $\pm$ 22,0*
Максимальная нагрузка, METs	8,1 $\pm$ 2,2	10,3 $\pm$ 2,9**	8,9 $\pm$ 2,0	10,2 $\pm$ 3,1**
$\Delta$ METs		2,2 $\pm$ 2,1		1,3 $\pm$ 0,9*
Дистанция ТШМХ, м	422,4 $\pm$ 55,4	525,7 $\pm$ 56,7*	440,3 $\pm$ 43,3	512,1 $\pm$ 49,4*
$\Delta$ м		105,3 $\pm$ 62,5		72,4 $\pm$ 36,5*

Таблица 5. Показатели СМ ЭКГ и опросника КЖ пациентов с пароксизмальной СВТ исходно и через 24 недели терапии (M $\pm$ SD)

Параметры	Группа I (n=30)		Группа II (n=30)	
	исходно	через 24 недели	исходно	через 24 недели
Средняя ЧСС, в минуту	77,1 $\pm$ 10,2	62,1 $\pm$ 6,9**	78,3 $\pm$ 10,1	61,4 $\pm$ 6,3**
$\Delta$		-14,8 $\pm$ 7,8		-16,8 $\pm$ 8,9
Суправентрикулярная экстрасистолия	788,7 $\pm$ 260,3	272,3 $\pm$ 92,5*	849,7 $\pm$ 260,1	176,1 $\pm$ 36,9*
$\Delta$		-640,2 $\pm$ 463,2		-674,1 $\pm$ 392,6
Неустойчивые пароксизмы СВТ	15,4 $\pm$ 2,2	4,3 $\pm$ 0,7*	14,8 $\pm$ 3,9	3,50,7*
$\Delta$		-12,4 $\pm$ 2,3		-11,7 $\pm$ 6,4
КЖ, баллы	49,5 $\pm$ 12,4	22,8 $\pm$ 7,0*	45,2 $\pm$ 10,8	23,7 $\pm$ 7,4**
$\Delta$ баллы		-26,9 $\pm$ 14,1		-21,1 $\pm$ 11,4

ские эффекты, улучшение КЖ. Однако небиволол положительно влиял на РАС и в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Поскольку реализация РАС основана на взаимодействии симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, не исключено, что такие свойства небиволола, как сверхселективность и периферическая вазодилатация, нивелировали его ингибирующие симпатотропные эффекты.

Очевидно, что полученные данные нуждаются в дальнейшем детальном изучении. Не исключено, что применение

комплексной оценки результативности терапии, дополненной методом количественной оценки РАС, позволит объективизировать представление о функциональном состоянии, откроет новые перспективы в индивидуализации терапевтической тактики.

### Выводы

Обе схемы комбинированной фармакотерапии демонстрировали сопоставимые органопротективные и антиаритмические эффекты, в равной степени улучшали КЖ.

По сравнению с соталолом небиво-

лол отличался позитивным воздействием на РАС и в большей степени увеличивал толерантность к физической нагрузке.

Так как небиволол в большей степени улучшает функциональное состояние пациентов с пароксизмальной СВТ на фоне ГБ II–III стадий и/или ИБС, его применение может быть предпочтительней по сравнению с соталолом.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Almendral J., Castellanos E., Ortiz M. Update: Arrhythmias (V). Paroxysmal supraventricular tachycardias and preexcitation syndromes. *Rev Esp Cardiol. (Engl Ed)* 2012;65(5):456–69. Doi: 10.1016/j.recresp.2011.11.026.
2. Camm C.F., James C.A., Tichnell C., Murray B. Prevalence of atrial arrhythmias in arrhythmogenic right ventricular dysplasia/cardiomyopathy. *Heart Rhythm*. 2013;10(11):1661–68. Doi: 10.1016/j.hrthm.2013.08.032.
3. Miyamoto K.J., Tsuchihashi K., Uno K., et al. Studies on the prevalence of complicated atrial arrhythmias, flutter, and fibrillation in patients with reciprocating supraventricular tachycardia before and after successful catheter ablation. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2001;24(6):969–78. Doi: 10.1046/j.1460-9592.2001.00969.x.
4. Vanoli E.L., Dei Cas, Willenheimer R. Sudden death prevention in heart failure: The case of CIBIS III. *Heart Int*. 2006;2(2):73. Doi: 10.4081/hi.2006.73.
5. Packer M., Coats A.J., Fowler M.B., et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344(22):1651–58. doi: 10.1056/NEJM200105313442201.
6. Тарасов А.В. Вопросы безопасности антиаритмической терапии. *Consilium Medicum*. 2014;16(10):44–9. [Tarasov A.V. Safety issues of antiarrhythmic therapy. *Consilium Medicum*. 2014;16(10):44–9. (In Russ.)].
7. Ломакин А.И., Шнайдер Н.А., Садыкова А.В., Стручков П.В. Актуальные вопросы функциональной диагностики. Медицина экстремальных ситуаций. 2011;4(38):111–18. [Lomakin A.I., Schneider N.A., Sadykova A.V., Struchkov P.V. Actual questions of functional diagnostics. *Meditsina ekstremal'nykh situatsii*. 2011;4(38):111–18. (In Russ.)].
8. Pokrovskii V.M., Polischuk L.V. Cardiorespiratory synchronism in estimation of regulatory and adaptive organism status. *J Int Neurosci*. 2016;15(1):19–35. Doi: 10.1142/S0219635216500060.
9. Покровский В.М. Альтернативный взгляд на механизм формирования ритма сердца. *Heart Lung Circul*. 2003;12(1):18–24. [Pokrovskii V.M. Alternative view on the mechanism of cardiac rhythmogenesis. *Heart Lung Circul*. 2003;12(1):18–24. (In Russ.)]. Doi: 10.1046/j.1444-2892.2003.00192.x.
10. Канорский С.Г., Трегубов В.Г., Покровский В.М. Преимущества терапии квинприлом у пациентов с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью I–II функционального класса и сохраненной фракцией выброса левого желудочка. *Кардиология*. 2012;52(4):31–8. [Kanorski S.G., Tregubov V.G., Pokrovskii V.M. Advantages of quinapril therapy in patients with arterial hypertension and functional class I–II chronic heart failure with preserved left ventricular ejection fraction. *Kardiologiya*. 2012;52(4):31–8. (In Russ.)].
11. Трегубов В.Г., Кумачева Е.С., Спирина К.С. и др. Ивабрадин в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности III функционального класса. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010;8:184–88. [Tregubov V.G., Kumachyova E.S., Spirina K.S., et al. Ivabradin in complex therapy of functional class III chronic heart failure. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik*. 2010;8:184–88. (In Russ.)].
12. Трегубов В.Г., Покровский В.М., Канорский С.Г. Количественная оценка регуляторно-адаптивного статуса в определении тяжести хронической сердечной недостаточности. *Клиническая медицина*. 2012;90(8):32–5. [Tregubov V.G., Pokrovskii V.M., Kanorski S.G. Quantitative evaluation of regulatory adaptive status in determining the severity of chronic heart failure. *Klinicheskaya meditsina*. 2012;90(8):32–5. (In Russ.)].
13. Трегубов В.Г., Канорский С.Г., Покровский В.М. Регуляторно-адаптивный статус в оценке риска осложнений при хронической сердечной недостаточности. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2012;3:172–79. [Tregubov V.G., Kanorski S.G., Pokrovskii V.M. Regulatory adaptive status in evaluating the risk of complications at systolic chronic heart failure. *Kubanskiy nauchnyi meditsinskiy vestnik*. 2012;3:172–79. (In Russ.)].
14. Sule S.S., Frishman W. Nebivolol: new therapy update. *Cardiol*. 2006;14(5):259–64. Doi: 10.1097/01.crd.0000223651.03023.8e.
15. Шубик Ю.В., Чирейкин Л.В. Соталол в лечении аритмий. *Вестник аритмологии*. 1998;10:80–3. [Shubik Y.V., Chireikin L.V. Sotalol in treatment of arrhythmias. *Vestnik Aritmologii*. 1998;10:80–3. (In Russ.)].

Поступила / Received: 23.05.2021

Принята в печать / Accepted: 28.06.2021

Автор для связи: Иосиф Зурабович Шубитидзе, врач-кардиолог кардиологического отделения, Краевая клиническая больница № 2, Краснодар, Россия; iosif.shubitidze@mail.ru

Corresponding author: Iosif Z. Shubitidze, Cardiologist, Cardiology Department, Regional Clinical Hospital № 2, Krasnodar, Russia; iosif.shubitidze@mail.ru



© Б.Г. Искендеров, Н.В. Беренштейн, И.Н. Можжухина, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.79-85>

## Ремоделирование сердечно-сосудистой системы пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированной с первичным субклиническим гиперпаратиреодизмом

Б.Г. Искендеров, Н.В. Беренштейн, И.Н. Можжухина

Кафедра терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии, кафедра рентгенологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ, Пенза, Россия

## Remodeling of the cardiovascular system in patients with essential arterial hypertension associated with primary subclinical hyperparathyroidism

B.G. Iskenderov, N.V. Berenshtein, I.N. Mozzhukhina

Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Department of Radiology, Penza Institute for Advanced Medical Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia

**Обоснование.** Одним из патогенетических механизмов эссенциальной артериальной гипертензии (АГ) является генетически обусловленное нарушение трансмембранного транспорта ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудов сопротивления. Известно, что паращитовидные железы относятся к основным регуляторам кальциевого обмена в организме.

**Цель исследования:** оценка структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудов при наличии первичного субклинического гиперпаратиреодизма у пациентов с эссенциальной АГ.

**Методы.** В рамках одномоментного клинического исследования обследованы 88 пациентов (51 мужчина и 37 женщин) с АГ I–II степеней неосложненного/бессимптомного течения. У обследованных уровни паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови находились в диапазоне референсных значений по возрасту и составили от 5 до 78 пг/мл. Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе (28 пациентов) уровни ПТГ составили от 0 до 20 пг/мл, во 2-й (37 пациентов) – от 21 до 55 пг/мл и в 3-й (23 пациента) – от 56 пг/мл до верхнего референсного значения. Всем пациентам выполняли эхокардиографию и суточное мониторирование артериального давления, а также определяли поток-зависимую вазодилатацию плечевой артерии и величину суточного кальцийуреза.

**Результаты.** Выявляемость гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) в 3-й группе по сравнению с 1-й была достоверно выше: 65,2 против 39,3% ( $p=0,036$ ). Кроме того, величина суточного кальцийуреза, общего и свободного кальция в крови в 3-й группе оказалась достоверно выше, чем в 1-й группе. Показатели индекса массы миокарда ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ в 3-й группе достоверно ( $p < 0,05$ ) превышали таковые в 1-й группе. Во 2-й и 3-й группах выявлена наиболее выраженная диастолическая дисфункция ЛЖ. Показано, что содержание ПТГ прямо коррелирует с толщиной комплекса интима-медиа сонной артерии ( $R=0,57$ ;  $p < 0,001$ ) и индексом массы миокарда ЛЖ ( $R=0,29$ ;  $p=0,006$ ), обратно – с величиной эндотелий-зависимой вазодилатации ( $R=-0,33$ ;  $p=0,002$ ).

**Заключение.** Выявлено, что уровень ПТГ в крови, составляющий 90-й перцентиль диапазона референсных значений, коррелирует с признаками ремоделирования сердца и сосудов пациентов с эссенциальной АГ неосложненного/бессимптомного течения.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гиперпаратиреодизм, кальцийурез, паратиреоидный гормон, ремоделирование сердца, дисфункция эндотелия

**Для цитирования:** Искендеров Б.Г., Беренштейн Н.В., Можжухина И.Н. Ремоделирование сердечно-сосудистой системы пациентов с эссенциальной артериальной гипертензией, ассоциированной с первичным субклиническим гиперпаратиреодизмом. Фарматека. 2021;28(13):79–85. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.79-85

**Background.** One of the pathogenetic mechanisms of essential arterial hypertension (AH) is a genetically determined violation of the transmembrane transport of calcium ions in smooth muscle cells of resistance vessels. It is known that the parathyroid glands are among the main regulators of calcium metabolism in the body.

**Objective.** Assessment of the structural and functional remodeling of the heart and blood vessels in the presence of primary subclinical hyperparathyroidism in patients with essential AH.

**Methods.** A cross-sectional clinical study included 88 patients (51 men and 37 women) with uncomplicated/asymptomatic AH I–II degree. In the examined subjects, the blood parathyroid hormone (PTH) levels were in the reference range for age and ranged from 5 to 78 pg/mL. The patients were divided into 3 groups: in group 1 (28 patients) PTH levels ranged from 0 to 20 pg/mL, in group 2 (37 patients) – from 21 to 55 pg/mL, and in group 3 (23 patients) – from 56 pg/mL to the upper reference value. All patients underwent echocardiography and 24-hour blood pressure monitoring, and also determination of the flow-mediated vasodilation of the brachial artery and the daily calciuresis.

**Results.** The detection rate of left ventricular (LV) hypertrophy in group 3 compared to group 1 was significantly higher: 65.2 versus 39.3% ( $p=0.036$ ). In addition, the value of daily calciuresis, total and free blood calcium in the group 3 was significantly higher than in the group 1. The parameters of the LV myocardial mass index, the interventricular septum thickness and the LV posterior wall thickness in the group 3 significantly ( $p<0.05$ ) exceeded those in the group 1. In the group 2 and 3, the most pronounced LV diastolic dysfunction was revealed. It was shown that the PTH level directly correlates with the thickness of the intima-media complex of the carotid artery ( $R=0.57$ ;  $p<0.001$ ) and the LV myocardial mass index ( $R=0.29$ ;  $p=0.006$ ), inversely – with the value of the endothelium-dependent vasodilation ( $R= -0.33$ ;  $p=0.002$ ).

**Conclusion.** It was revealed that the blood PTH level, which is the 90th percentile of the reference range, correlates with signs of cardiac and vascular remodeling in patients with uncomplicated/asymptomatic essential AH.

**Keywords:** arterial hypertension, hyperparathyroidism, calciuresis, parathyroid hormone, cardiac remodeling, endothelial dysfunction

**For citations:** Iskenderov B.G., Berenshtein N.V., Mozhzhukhina I.N. Remodeling of the cardiovascular system in patients with essential arterial hypertension associated with primary subclinical hyperparathyroidism. *Farmateka*. 2021;28(13):79–85. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2021.13.79-85

## Введение

За последние годы во всем мире наблюдается закономерный рост частоты субклинического первичного гиперпаратиреоза (ГПТ) и выявлением морфофункциональных поражений сердечно-сосудистой системы при нормальных и/или умеренно повышенных значениях паратиреоидного гормона (ПТГ) в крови [1–3]. В связи с этим возникает потребность в уточнении уровней ПТГ, позволяющих дифференцировать клинически выявляемый ГПТ, в т.ч. на ранней стадии, от референсных значений ПТГ [4, 5]. Известно, что уровни ПТГ в зависимости от применяемых методов лабораторной диагностики и тест-систем колеблются в широком диапазоне [2, 4]. Также показано, что предельно-допустимые верхние уровни нормы ПТГ в крови у пациентов с субклиническими поражениями сердечно-сосудистой системы различаются [6, 7]. Поэтому для описания клинических ситуаций, проявляющихся неспецифическими признаками ГПТ, и сопровождающихся ремоделированием сердца и сосудов были предложены различные термины: асимптомный ГПТ, мягкий ГПТ, малосимптомный ГПТ и т.д. [3, 5, 8].

Показано, что нарушения регуляции кальциевого обмена, проявляющегося клинически выраженным ГПТ, вызывают морфофункциональные поражения сердца и артерий [9]. Одними из ключевых регуляторов кальциевого обмена в организме являются паращитовидные железы и синтезируемый

ими ПТГ [2, 4]. Доказана роль первичного ГПТ в патогенезе и развитии осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [10, 11]. В частности, повышенный уровень ПТГ может способствовать развитию артериальной гипертензии (АГ), провоцировать декомпенсацию систолической дисфункции левого желудочка и тем самым может быть неблагоприятным фактором риска смертности [6, 12, 13].

Морфофункциональные поражения сердца и сосудов, обусловленные первичным ГПТ, возникают благодаря взаимодействию циркулирующего в крови гормона паращитовидных желез с ПТГ-рецепторами, расположенными в миокарде, миоцитах и эндотелиальных клетках сосудов [3, 14]. Кроме того, повышенные уровни ПТГ плазмы выявляются у пациентов кардио-метаболическим синдромом, который является мощным фактором сердечно-сосудистого риска [1, 2].

Действительно, ПТГ непосредственно вовлечен в широкий спектр сосудистых изменений, таких как эндотелиальная дисфункция, ремоделирование сосудов и кальцификация сосудов, которые приводят к развитию атерогенеза и артериальной жесткости [9, 15, 16]. Относительный вклад сосудистых изменений в увеличение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, вызванных ПТГ, все еще обсуждается, но все больше данных подтверждают ключевую роль эндотелиальной дисфункции даже на ранних этапах хронического воздействия более высоких уровней ПТГ.

**Цель исследования:** оценить показатели морфофункционального ремоделирования сердца и артериальной стенки у пациентов эссенциальной АГ в сочетании с первичным субклиническим ГПТ.

## Методы

В открытое клиническое исследование включено 88 пациентов (51 мужчина и 37 женщин) в возрасте от 45 до 60 лет (средний возраст –  $52,6 \pm 4,1$  года). Согласно клиническим рекомендациям «Артериальная гипертензия у взрослых» (2020) [17], у 32 (36,4 %) пациентов диагностирована I степень АГ, у 56 (63,6%) – II степень, у 43 (48,9%) – I стадия (неосложненная) и у 45 (51,1%) – II стадия (бессимптомная).

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом института. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Критериями невключения в исследование являлись: ассоциированные клинические состояния при АГ; остеопатии, сопровождающиеся нарушениями кальциевого обмена; патология щитовидной железы.

Содержание ПТГ в венозной крови определяли иммуноферментным методом с помощью тест-системы DSL-10-8000 ACTIVE 1-PTH (США), для которой референсные значения ПТГ составляют от 9,5 до 75 пг/мл. Концентрацию общего кальция в крови определяли колориметрическим методом, используя тест-набор «Calcium FL-E» (Vital Diagnostics SPh). Содержание неорганического фосфо-

ра в крови определяли фотометрическим методом с помощью анализатора Roche Cobas-8000 (Roche Diagnostics, Швейцария), референсные значения которого у взрослых составляют 0,81–1,45 ммоль/л. При этом соблюдались условия подготовки пациентов к проведению анализов. Также определяли суточный кальцийурез, который у взрослых здоровых в норме составляет от 2,5 до 7,5 ммоль/сут.

В нашем исследовании абсолютные значения ПТГ в крови разных пациентов колебались от 5 до 78 пг/мл. Для оценки возможного влияния уровня ПТГ на структурно-функциональное ремоделирование сердца и сосудистой стенки пациентов разделили на три группы. В 1-й (28 пациентов) группе содержание ПТГ в крови составило от 5 до 20 пг/мл, что соответствует 10-му перцентилю, во 2-й (37 пациентов) – от 21 до 55 пг/мл (11–89-й перцентили) и в 3-й (23 пациента) – от 56 пг/мл до верхнего референсного значения, соответствующего 90-му перцентилю (табл. 1).

Необходимо отметить, что средние уровни ПТГ в крови женщин и мужчин среди обследованных пациентов отличались недостоверно:  $40,4 \pm 18,4$  против  $37,4 \pm 17,7$  пг/мл соответственно ( $p > 0,05$ ). Также достоверных различий по возрасту и давности АГ в сравниваемых группах не выявлено. Гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) выявлялась у 41 (46,6%) пациента, в т.ч. у 26 (51,0%) мужчин и у 15 (40,5%) женщин. Частота ГЛЖ в 3-й группе по сравнению с 1-й была достоверно выше: 65,2 против 39,3% ( $\chi^2 = 4,40$ ;  $p = 0,036$ ). В сравниваемых группах среднесуточные показатели систолического

и диастолического артериального давления (Ср. САД, Ср. ДАД) были почти сопоставимыми. Содержание ПТГ в крови и суточный кальцийурез в 3-й группе были достоверно выше по сравнению с остальными группами.

Допплер-эхокардиографию проводили на аппарате ALOKA 1700 SSD (Япония) в В- и М-режимах и использовали датчики 3,5 и 7,0 МГц. ГЛЖ диагностировали, если индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) у женщин составил более  $95 \text{ г/м}^2$  и у мужчин более  $115 \text{ г/м}^2$  [17]. С учетом величин ИММЛЖ и относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ определяли структурно-геометрические типы ЛЖ. Также вычисляли толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), фракцию выброса (ФВ), сердечный индекс (СИ), объем левого предсердия (ЛП), конечный диастолический и конечный систолический размеры ЛЖ (КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), удельное периферическое сосудистое сопротивление (УПСС). Для оценки диастолической функции ЛЖ вычисляли максимальную скорость быстрого и медленного кровенаполнения ( $V_e$ ,  $V_a$ ), их соотношение ( $V_e/V_a$ ), время изоволюмического расслабления (IVRT) и время замедления потока в фазу быстрого кровенаполнения (DT).

Эндотелий-зависимую вазодилатацию (ЭЗВД) плечевой артерии (ПА) оценивали методом D.S. Celermajer et al. [16], используя пробу с реактивной гиперемией. Также определяли толщину комплекса интима-медиа (КИМ) и диаметр просвета общей сонной артерии (ОСА), отношение толщины стенки к диаметру просвета ОСА и пиковую

систолическую скорость кровотока. Скорость клубочковой фильтрации (СКФ), определяемая по формуле СКД-ЕРІ, у обследованных пациентов была выше  $60 \text{ мл/мин/1,73 м}^2$ .

Суточное мониторирование АД проводили с помощью прибора VPLab (ООО «Петр Телегин», Россия) в стандартном режиме [17]. Интервалы между измерениями АД составляли 30 минут в дневное время и 60 – ночью. Вычисляли средние показатели САД и ДАД за сутки, день и ночь; степень ночного снижения САД и ДАД; индекс времени «нагрузки давлением» САД и ДАД; средние значения ЧСС за сутки, день и ночь; вариабельность САД и ДАД.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью компьютерной программы Statistica 8.0 и Excel для Windows. Достоверность различий между двумя независимыми выборками при нормальном распределении определяли с помощью t-критерия Стьюдента и при асимметричном распределении – U-критерия Манна–Уитни. Для сравнения трех или более выборок использовали критерий Крускала–Уоллиса. Для сравнения долей применяли точный критерий Фишера и критерий хи-квадрат ( $\chi^2$ ) Пирсона. Анализ связей переменных проводили с помощью ранговой корреляции Спирмена (R). Данные представлены в виде  $M \pm SD$ . Различия считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты исследования

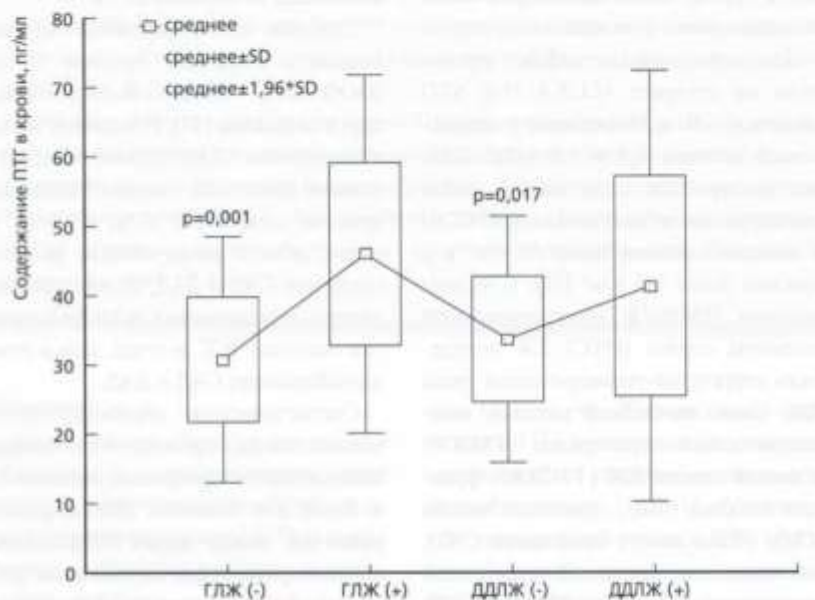
По данным суточного мониторирования АД, у 38 (43,2%) пациентов выявлен суточный профиль АД типа диппер, у 43 (48,9%) – нон-диппер

Таблица 1. Сравнение клиничко-anamnestических данных и лабораторных показателей в изучаемых группах ( $M \pm SD$ )

Показатели	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=37)	3-я группа (n=23)
Мужчины, n/%	16 (57,1)	21 (56,8)	14 (60,9)
Возраст, годы	$51,7 \pm 4,3$	$53,0 \pm 5,6$	$50,6 \pm 4,8$
Давность АГ, годы	$6,4 \pm 1,6$	$6,9 \pm 2,0$	$6,5 \pm 1,7$
Ср. САД, мм рт. ст.	$143,2 \pm 17,4$	$141,9 \pm 16,8$	$145,0 \pm 18,3$
Ср. ДАД, мм рт.ст.	$92,2 \pm 9,1$	$93,5 \pm 10,5$	$95,7 \pm 11,2$
Гипертрофия левого желудочка, n/%	10 (39,3)	16 (43,2)	15 (65,2%)*
Сахарный диабет II типа, n/%	5 (17,9)	6 (16,2)	4 (17,4)
Абдоминальное ожирение, n/%	8 (28,6)	12 (32,4)	7 (30,4)
СКФ, мл/мин/1,73 м <sup>2</sup>	$72,9 \pm 7,5$	$70,4 \pm 6,0$	$65,7 \pm 5,3^*$
Содержание ПТГ в крови, пг/мл	$18,5 \pm 3,2$	$39,5 \pm 6,3^*$	$62,4 \pm 6,7^{*1}$
Общий кальций в крови, ммоль/л	$2,13 \pm 0,18$	$2,20 \pm 0,23$	$2,41 \pm 0,26^*$
Свободный кальций в крови, ммоль/л	$1,26 \pm 0,15$	$1,32 \pm 0,21$	$1,38 \pm 0,25^*$
Суточный кальцийурез, ммоль/сут	$4,6 \pm 0,5$	$5,9 \pm 0,4^*$	$7,1 \pm 0,6^{*1}$
Фосфор в крови, ммоль/л	$1,19 \pm 0,12$	$1,13 \pm 0,16$	$0,97 \pm 0,08^*$

\* Достоверность различия ( $p < 0,05$ ) показателей по сравнению с 1-й группой; <sup>1</sup> достоверность различия показателей между 2-й и 3-й группами.

Рис. 1. Содержание ПТГ в крови при наличии (ГЛЖ+) и отсутствии ГЛЖ (ГЛЖ-), при диастолической дисфункции ЛЖ (ДДЛЖ-) и сохраненной диастолической функции у пациентов с артериальной гипертензией (ДДЛЖ+)



и у 7 (7,9%) – найт-пикер. С учетом типов суточного профиля АД уровни ПТГ в крови отличались недостоверно ( $p < 0,05$ ) и при типе диппер составило  $35,5 \pm 12,0$  пг/мл, при нон-диппер –  $44,9 \pm 17,7$  и найт-пикер –  $37,3 \pm 16,5$  пг/мл.

Изучение структурно-геометрических особенностей ЛЖ выявило концентрическую ГЛЖ у 29 пациентов, эксцентрическую у 12, концентрическое ремоделирование ЛЖ у 11 и нормальную геометрию у 36 пациентов. При этом в 3-й группе относитель-

но чаще выявлялась концентрическая ГЛЖ (из 29 случаев ГЛЖ в 69,0%). Однако различие по типам геометрии ЛЖ в группах было недостоверно, что возможно, объясняется небольшой выборкой участников исследования.

При сопоставлении эхокардиографических показателей в группах наибольшие величины ТЗСЛЖ и ТМЖП отмечены у пациентов 3-й группы, которые превышали таковые в 1-й группе в среднем на 9,6% ( $p = 0,011$ ) и 10,9% ( $p = 0,006$ ) соответственно (табл. 2). Несмотря на отсутствие достовер-

ных различий показателей КДР ЛЖ и КСР ЛЖ, величина ИММЛЖ у пациентов 3-й группы по сравнению с 1-й и 2-й была выше в среднем на 13,9% ( $p = 0,003$ ) и 8,0% ( $p = 0,026$ ) соответственно. Объем левого предсердия в группах различался недостоверно ( $p > 0,05$ ), хотя оказался выше во 2-й и 3-й группах по сравнению с 1-й. Различие показателей систолической функции ЛЖ – СИ и ФВ – в группах было недостоверным, что, возможно, объясняется однородным составом пациентов и отсутствием застойной сердечной недостаточности у пациентов, включенных в исследование.

При оценке диастолической функции ЛЖ выявлено достоверное различие показателей трансмитрального диастолического потока в 3-й группе по сравнению с остальными группами. При этом отмечено более выраженное нарушение диастолической функции в 2-й и 3-й группах.

Показано, что по мере повышения содержания ПТГ достоверно уменьшаются показатели  $V_e$  и отношение  $V_e/V_a$ , наоборот, увеличиваются показатели  $V_a$ , IVRT и DT, что свидетельствует о нарушении релаксации миокарда ЛЖ.

Так, у обследованных пациентов диастолическая дисфункция ЛЖ (ДДЛЖ), связанная с нарушением активной релаксации миокарда, диагностировалась у 61 (69,3%) пациента, в т.ч. в 1-й группе у 15 (53,6%) пациентов, во 2-й у 27 (73,0%) и в 3-й группе у 19 (82,6%) пациентов. При этом различие частоты ДДЛЖ в сравниваемых группах недостоверно ( $p > 0,05$ ).

При сравнительной оценке у пациентов, имевших ДДЛЖ, выявлены достоверно более высокие уровни ПТГ, чем при сохраненной (интактной) диастолической функции ЛЖ:  $41,3 \pm 15,9$  и  $33,6 \pm 9,1$  пг/мл соответственно ( $p = 0,017$ ) (рис. 1). Кроме того, у пациентов с ГЛЖ содержание ПТГ в крови было достоверно выше, чем у пациентов с нормальной геометрией ЛЖ:  $45,9 \pm 13,2$  и  $30,8 \pm 9,1$  пг/мл соответственно ( $p = 0,001$ ).

Как известно, развитие АГ тесно связано с ремоделированием сосудов и снижением вазомоторной функции эндотелия, что является одним из мощных патофизиологических

Таблица 2. Сравнение показателей кардиогемодинамики в зависимости от содержания ПТГ в крови пациентов АГ (M±SD)

Показатели	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=37)	3-я группа (n=23)
КДР ЛЖ, см	4,6±0,5	4,7±0,4	4,9±0,7
КСР ЛЖ, см	3,4±0,3	3,5±0,3	3,6±0,4
ФВ ЛЖ, %	64,0±4,9	62,4±5,5	60,1±5,0
СИ, л/мин/м <sup>2</sup>	3,02±0,36	2,91±0,31	2,96±0,43
ТЗСЛЖ, см	1,04±0,61	1,07±0,68	1,14±1,01*
ТМЖП, см	1,01±0,79	1,06±0,83	1,12±0,65*
ИММЛЖ, г/м <sup>2</sup>	102,0±9,7	107,6±9,4	116,2±11,5* <sup>†</sup>
Объем ЛП, мл/м <sup>2</sup>	32,0±3,7	33,4±4,0	36,1±4,2
$V_e$ , см/с	82,3±6,1	78,1±7,2	73,6±5,0*
$V_a$ , см/с	89,5±7,9	93,5±7,6	98,0±8,3**
$V_e/V_a$	0,91±0,07	0,83±0,11*	0,75±0,08* <sup>†</sup>
IVRT, мс	92,7±8,3	97,5±10,4	108,6±11,0* <sup>†</sup>
DT, мс	191,4±12,5	199,3±15,7	216,3±14,8*

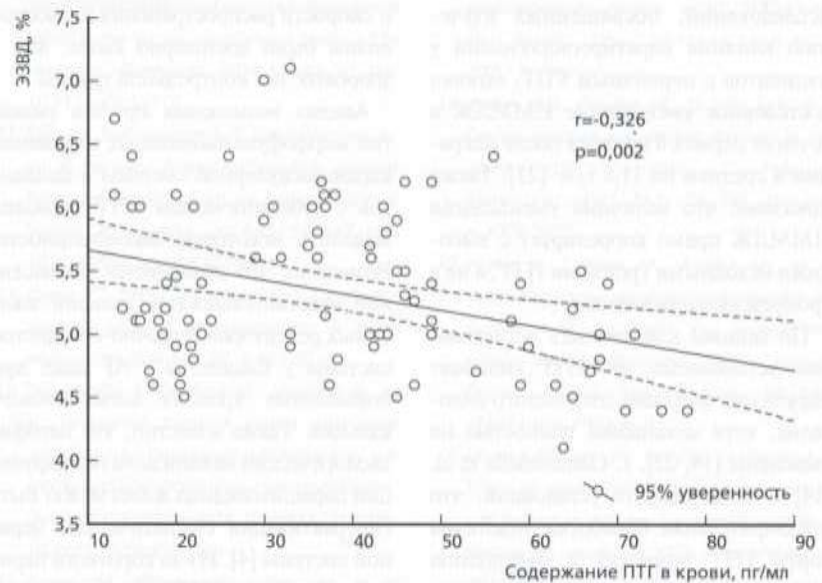
\* Достоверность различий ( $p < 0,05$ ) показателей по сравнению с 1-й группой; <sup>†</sup> достоверность различий показателей между 2-й и 3-й группами.

механизмов прогрессирования АГ и поражения органов-мишеней [17]. При сравнительной оценке структурно-функциональных показателей ОСА и вазомоторной функции ПА с учетом содержания ПТГ выявлены признаки наиболее выраженного сосудистого ремоделирования в 3-й группе (табл. 3). Так, в 3-й группе по сравнению с 1-й показатели толщины КИМ и пиковой систолической скорости кровотока, отношение стенка/просвет были достоверно больше (в среднем на 23,4; 20,6 и 23,1% соответственно), а диаметр просвета ОСА и ЭЗВД ПА, наоборот, меньше (в среднем на 16,6 и 26,1% соответственно). При индивидуальной оценке в 1-й группе эндотелиальная дисфункция выявлена у 75,0%, во 2-й у 83,8% и в 3-й у всех пациентов (100%).

Изучение однофакторных корреляционных связей выявило наличие достоверной прямой зависимости между содержанием ПТГ и показателями ИММЛЖ ( $R=0,29$ ;  $p=0,006$ ), ТЗСЛЖ ( $R=0,45$ ;  $p<0,001$ ), ТМЖП ( $R=0,24$ ;  $p=0,022$ ) и толщины КИМ ( $R=0,57$ ;  $p<0,001$ ), IVRT ( $R=0,25$ ;  $p=0,017$ ) и обратной зависимости – с показателями ЭЗВД ( $R= -0,33$ ;  $p=0,002$ ) и  $Ve/Va$  ( $R= -0,61$ ;  $p<0,001$ ) (рис. 2). Кроме того, выявлены корреляции суточного кальциуреза со структурно-функциональными показателями ЛЖ и сосудов. Однако корреляции содержания ПТГ в крови и среднесуточных показателей САД и ДАД не выявлено.

Таким образом, у пациентов с АГ неосложненного/бессимптомного течения выявлены корреляции уровня ПТГ с показателями ремоделирования ЛЖ и общей сонной артерии, а также эндотелий-зависимой вазодилатацией. Показано, что физиологически высокие уровни ПТГ, соответствующие

Рис. 2. Корреляция содержания ПТГ в крови и эндотелий-зависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии



90-му перцентилю референсного диапазона ПТГ, ассоциируются с гипертрофией левого желудочка в 65,2% случаев, высокой частотой диастолической дисфункции ЛЖ и эндотелиальной дисфункции артерий.

### Обсуждение

Результаты проведенного нами сравнительного исследования структурно-функционального состояния сердца и сосудистого русла у пациентов с эссенциальной АГ неосложненного/бессимптомного течения показали, что физиологически высокие уровни ПТГ, соответствующие 90-му перцентилю референсных значений ПТГ, ассоциируются с признаками структурно-функционального ремоделирования сердца и сосудистой стенки. Так, показано, что у пациентов с первичным ГПТ достоверно чаще выявляются ГЛЖ, нарушение диастолической дисфункции ЛЖ и снижение вазодилатирующей функ-

ции сосудистого эндотелия. Кроме того, выявлены взаимосвязи высоких референсных уровней ПТГ с высоким сердечно-сосудистым риском, развитием АГ и хронической сердечной недостаточности [1, 3, 5, 12]. По данным эпидемиологических исследований выявлено, что уровень ПТГ в крови достоверно коррелирует с массой миокарда ЛЖ [10]. Показано, что уровни ПТГ выше 97,5 перцентилей выявляются у трети мужчин с ГЛЖ, что косвенно подтверждает взаимосвязи высоких референсных уровней ПТГ плазмы и наличие ГЛЖ [18].

Следует отметить, что умеренно повышенные уровни ПТГ плазмы выявляются не только при наличии АГ, но и у лиц с нормальными показателями АД [7, 18]. Кроме того, у пациентов, подвергшихся паратиреоидэктомии, отмечается обратная динамика морфофункциональных изменений со стороны сердечно-сосудистой системы

Таблица 3. Сравнение структурно-функциональных показателей общей сонной и плечевой артерий в зависимости от содержания ПТГ в крови ( $M \pm SD$ )

Показатели	1-я группа (n=28)	2-я группа (n=37)	3-я группа (n=23)
Толщина КИМ ОСА, мм	0,77±0,08	0,86±0,11*	0,95±0,13*†
Диаметр просвета ОСА, мм	6,02±0,59	5,86±0,43	6,12±0,49*†
Стенка/просвет ОСА	0,13±0,02	0,15±0,01	0,16±0,02*
Пиковая систолическая скорость кровотока ОСА, м/с	0,68±0,07	0,71±0,06	0,82±0,05*†
ЭЗВД ПА, %	6,67±0,58	6,34±0,74	4,93±0,31*
УПСС, (л×мин)/м <sup>2</sup>	44,1±4,6	46,7±6,0	48,3±5,2*

\* Достоверность различий ( $p<0,05$ ) показателей по сравнению с 1-й группой; † достоверность различий показателей между 2-й и 3-й группами.

и улучшение прогноза при субклиническом ГПТ [2, 19, 20]. Так, мета-анализ 15 клинических контролируемых исследований, посвященных изучению влияния паратиреоидэктомии у пациентов с первичным ГПТ, выявил достоверное уменьшение ИММЛЖ в течение первых 6 месяцев после операции в среднем на 11,6 г/м<sup>2</sup> [21]. Также показано, что величина уменьшения ИММЛЖ прямо коррелирует с высокими исходными уровнями ПТГ, а не с уровнем кальция в крови.

По данным клинических исследований установлено, что ПТГ вызывает нарушения функции сосудистого эндотелия, хотя механизмы полностью не выяснены [14, 22]. J. Gambardella et al. [14] в эксперименте установили, что предварительная обработка эндотелия аорты ПТГ приводит к нарушению эндотелиального ответа на брадикинин за счет перегрузки эндотелиоцитов кальцием и инактивации продукции оксида азота. Этим доказано, что ПТГ влияет на функцию эндотелия за счет продукции активных форм кислорода, вызванной перегрузкой митохондрий кальцием. Таким образом, ПТГ, участвуя в каскадной реакции окислительного стресса, может действовать как модификатор передачи сигналов, изменяя реакцию брадикининовых рецепторов на вазоактивные агенты.

G.V. Cansu et al. исследовали влияние паратиреоидэктомии на ремоделирование сонной артерии пациентов с бессимптомным первичным ГПТ [7]. Ими выявлено, что к концу 6-го месяца после оперативного лечения снижаются факторы риска субклинического атеросклероза, в частности, происходит уменьшение толщины КИМ и скорости распространения пульсовой волны, которое обратно коррелировало с исходным уровнем кальция в крови.

Кроме того, уровни ПТГ и кальция в крови, а также исходные показатели толщины КИМ общей сонной артерии и скорости распространения пульсовой волны были достоверно выше, чем у здоровых лиц контрольной группы.

Анализ возможных причин развития морфофункциональных изменений сердечно-сосудистой системы у пациентов с субклиническим ГПТ позволил выделить некоторые закономерности. Возможно, это объясняется повышенной чувствительностью кальций-зависимых рецепторов сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ даже при нормальных уровнях внеклеточного кальция. Также известно, что патофизиологическим механизмом гиперфункции паращитовидных желез может быть гиперактивация симпатической нервной системы [4]. Из-за короткого периода полураспада ПТГ, в доклинической стадии развития первичного ГПТ стабильно повышенной секреции ПТГ не отмечается. Поэтому у пациентов с субклиническим первичным ГПТ отсутствует гиперкальциемия [5]. Учитывая эти обстоятельства, необходимо проведение клинических исследований, позволяющих верифицировать высокие референсные и пороговые уровни ПТГ чтобы дифференцировать первичный ГПТ бессимптомного и/или малосимптомного течения.

Как известно, начальные проявления (субклинические) первичного ГПТ характеризуются нарушениями клеточных механизмов метаболизма кальция и при этом отсутствуют изменения со стороны органов (почки, кости, кишечник), участвующих в метаболизме кальция. Поэтому не наблюдаются характерных признаков клинически манифестирующего ГПТ. Тем не менее, исходя из доказанности корреляции показателей ремоделирования сердечно-сосудистой

системы и умеренно повышенного уровня ПТГ представляется целесообразным выделять сердечно-сосудистые признаки субклинического первичного ГПТ.

## Заключение

Таким образом, выявлено неблагоприятное прогностическое влияние субклинического первичного ГПТ, проявляющегося высокой частотой и выраженностью ремоделирования сердечно-сосудистой системы у пациентов с АГ. Поэтому целесообразно определение содержания паратиреоидного гормона и кальция в крови, суточного кальцийуреза для идентификации группы пациентов с субклиническим первичным ГПТ, что позволит оценить дополнительный сердечно-сосудистый риск и выбрать оптимальную тактику антигипертензивной терапии.

**Вклад авторов.** Концепция и дизайн исследования – Б.Г. Искендеров. Сбор и обработка материала – Н.В. Беренштейн. Статистическая обработка данных и обследование – И.Н. Можжухина. Написание текста – Б.Г. Искендеров.

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Contribution of authors.** B.G. Iskenderov – study concept and design. N.V. Berenshtein – collection and processing of material. I.N. Mozhzhukhina – statistical analysis and patient examination. B.G. Iskenderov – text writing.

**Funding.** The study was conducted without sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- García-Martín A., Reyes-García R., García-Castro J.M., et al. Cardiovascular risk factors in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:516–22. Doi: 10.1016/j.endoen.2014.11.002.
- Wilhelm S.M., Wang T.S., Ruan D.T., et al. The American Association of Endocrine Surgeons Guidelines for Definitive Management of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA Surg.* 2016;151:959–68. Doi: 10.1001/jamasurg.2016.2310.
- Pepe J., Cipriani C., Sonato C., et al. Cardiovascular manifestations of primary hyperparathyroidism: a narrative review. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(6):R297–R308. Doi: 10.1530/EJE-17-0485.
- Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Мокрышева Н.Г. и др. Первичный гиперпаратиреоз: клиника, диагностика, дифференциальная диагностика, методы лечения. *Проблемы эндокринологии.* 2016;62(6):40–77. [Dedov I.I., Melnichenko G.A., Mokrysheva N.G., et al. Primary hyperparathyroidism: the clinical picture, diagnostics, differential diagnostics, and methods of treatment. *Problemy Endokrinologii.*

- 2016;62(6):40–77. (In Russ.)). Doi: 10.14341/probl201662640-77.
5. Вороненко И.В., Мокрышева Н.Г., Рожинская Л.Я., Сыркин А.П. Состояние сердечно-сосудистой системы при клинически выраженном и мало-симптомном первичном гиперпаратиреозе. *Проблемы эндокринологии*. 2009;55(3):17–22. [Voronenko I.V., Mokrysheva N.G., Rozhinskaya L.Ya., Syrkin A.L. The cardiovascular system in patients with symptomatic and mild primary hyperparathyroidism. *Problemy Endokrinologii*. 2009;55(3):17–22. (In Russ.)). Doi: 10.14341/probl200955325-29.
  6. Fisher S.B., Perrier N.D. Primary hyperparathyroidism and hypertension. *Gland Surg*. 2020;9(1):142–49. Doi: 10.21037/gs.2019.10.21.
  7. Cansu G.B., Yilmaz N., Ozdem S., et al. Parathyroidectomy in asymptomatic primary hyperparathyroidism reduces carotid intima-media thickness and arterial stiffness. *Clin Endocrinol*. 2016;84:39–47. Doi: 10.1111/cen.12952.
  8. Dinonen L., Koskela J., Eräranta A., et al. Plasma total calcium concentration is associated with blood pressure and systemic vascular resistance in normotensive and never-treated hypertensive subjects. *Blood Pressure*. 2020;29:137–48. Doi: 10.1080/08037051.2019.1696180.
  9. Bosworth C., Sachs M.C., Duprez D., et al. Parathyroid hormone and arterial dysfunction in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Clinical Endocrinology* 2013;79:429–36. Doi: 10.1111/cen.12163.
  10. Assaad S.N., El-Aghoury A.A., El-Sharkawy E.M., et al. Parathormone is strongly related to left ventricular mass index in hypertensives, obese, and normal control. *Alexandria J Med*. 2018;54(4):303–6. Doi: 10.1016/j.ajme.2017.10.002.
  11. Verheyen N.D., Kienreich K., Gaksch M., et al. Plasma parathyroid hormone is independently related to nocturnal blood pressure in hypertensive patients: the Styrian Hypertension Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016;18:543–50. Doi: 10.1111/jch.12710.
  12. Kalla A., Krishnamoorthy P., Gopalakrishnan A., et al. Primary hyperparathyroidism predicts hypertension: results from the National Inpatient Sample. *Int J Cardiol*. 2017;227:335–37. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.11.080.
  13. Zhang Y., Zhang D.Z. Circulating parathyroid hormone and risk of hypertension: A meta-analysis. *Clin Chim Acta*. 2018;482:40–5.
  14. Gambardella J., De Rosa M., Sorriento D., et al. Parathyroid hormone causes endothelial dysfunction by inducing mitochondrial ROS and specific oxidative signal transduction modifications. *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:9582319. Doi: 10.1155/2018/9582319.
  15. Brown J.M., Williams J.S., Luther J.M., et al. Human interventions to characterize novel relationships between the renin-angiotensin-aldosterone system and parathyroid hormone. *Hypertension*. 2014;63:273–80. Doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.01910.
  16. Tuna M.M., Doğan B.A., Arduç A., et al. Impaired endothelial function in patients with mild primary hyperparathyroidism improves after parathyroidectomy. *Clinical Endocrinol*. 2015; 83(6):951–56. Doi: 10.1111/cen.12666.
  17. Артериальная гипертензия у взрослых. *Клинические рекомендации 2020*. Российское кардиологическое общество. Российский кардиологический журнал. 2020;25(3):37–86. [Arterial hypertension in adults. *Clinical guidelines 2020*. Russian Society of Cardiology. *Rossiiskii kardiologicheskii zhurnal*. 2020;25(3):37–86. (In Russ.)). Doi: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
  18. Walker M.D., Fleischer J.B., Di Tullio M.R., et al. Cardiac structure and diastolic function in mild primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(5):2172–79. Doi: 10.1210/jc.2009-2072.
  19. Beysel S., Caliskan M., Kizilgul M., et al. Parathyroidectomy improves cardiovascular risk factors in normocalcemic and hypercalcemic primary hyperparathyroidism. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19:106–13. Doi: 10.1186/s12872-019-1093-4.
  20. Ejlsmark-Svensson H., Rolighed L., Rejnmark L. Effect of parathyroidectomy on cardiovascular risk factors in primary hyperparathyroidism: a randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2019;104:3223–32. Doi: 10.1210/jc.2018-02456
  21. McMahon D.J., Carrelli A., Palmeri N., et al. Effect of parathyroidectomy upon left ventricular mass in primary hyperparathyroidism: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):439–4407. Doi: 10.1210/jc.2015-3202.
  22. Magriñá-Mercado R.M., Ramírez-Rentería C., Almeida-Gutiérrez E., et al. Evaluation of endothelial function and diastolic function in patients with primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. *Cir Cir*. 2019; 87(2):196–204.

Поступила / Received: 28.06.2021

Принята в печать / Accepted: 02.08.2021

**Автор для связи:** Бахрам Гусейнович Искендеров, д.м.н., проф. кафедры терапии, кардиологии, функциональной диагностики и ревматологии, Пензенский институт усовершенствования врачей – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Пенза, Россия; iskenderovbg@mail.ru; eLibrary SPIN: 6466-9013

**Corresponding author:** Bakhram G. Iskenderov, Dr. Sci. (Med.), Prof. at the Department of Therapy, Cardiology, Functional Diagnostics and Rheumatology, Penza Institute for Advanced Medical Education – Branch Campus of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Penza, Russia; iskenderovbg@mail.ru; eLibrary SPIN: 6466-9013

#### ORCID:

Б.Г. Искендеров, <https://orcid.org/0000-0003-3786-7559>

Н.В. Беренштейн, <https://orcid.org/0000-0002-1589-2799>

И.Н. Можухина, <https://orcid.org/0000-0002-0777-1604>

© И.И. Синицина, А.В. Боярко, И.И. Темирбулатов, Д.А. Сычев, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.86-90>

## Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на режим дозирования лозартана у больных артериальной гипертензией I–II степеней

И.И. Синицина<sup>1</sup>, А.В. Боярко<sup>2</sup>, И.И. Темирбулатов<sup>1</sup>, Д.А. Сычев<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва, Россия

<sup>2</sup> ООО «Клиника ЛМС», Москва

## Effect of CYP2C9 gene polymorphism on losartan dosage regimen in patients with I–II degree arterial hypertension

I.I. Sinitsina<sup>1</sup>, A.V. Boyarko<sup>2</sup>, I.I. Temirbulatov<sup>1</sup>, D.A. Sychev<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Clinic LMS, Moscow

**Обоснование.** Артериальная гипертензия (АГ) занимает ведущую позицию среди сердечно-сосудистых заболеваний, определяя прогноз заболеваемости и смертности среди населения в РФ. Лозартан – первый препарат из группы антагонистов рецепторов ангиотензина II, по-прежнему часто назначаемый при лечении АГ, в т.ч. нередко в виде монотерапии, что зачастую определяет низкую эффективность фармакотерапии АГ. С одной стороны, это обусловлено фармакодинамикой лозартана, с другой – с позиций фармакогенетики; на эффективность лозартана могут влиять полиморфизмы гена CYP2C9, влияющие на активность изофермента цитохрома P-450 2C9 (CYP2C9), предопределяя фармакологический ответ.

**Цель исследования:** изучить влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на режим дозирования лозартана у пациентов с АГ I–II степеней.

**Методы.** В исследование был включен 81 пациент – 46 (56,8%) мужчин и 35 (43,2%) женщин с АГ I–II степеней в возрасте от 24 до 74 лет, средний возраст составил 48,83±11,76 года. Исследование проводилось в течение 12 недель. На первом этапе проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) и генотипирование по аллельным вариантам CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910) методом ПЦР-ПДРФ. В зависимости от результатов генотипирования по CYP2C9 пациенты были разделены на две группы, сравниваемые между собой; первая группа (n=55 [67,9%]) – носители «дикого» типа CYP2C9\*1/\*1, вторая (n=26 [32,1%]) – гомо- и гетерозиготные носители аллельных вариантов CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3. Далее назначался курс лозартана в дозе 25–50 мг/сут. На плановых визитах (2-я, 4 и 8-я недели) проводился мониторинг АД и при необходимости проводилась коррекция терапии. На втором этапе (через 12 недель наблюдения) оценивались эффективность терапии и дозы лозартана в группах с различными генотипами по CYP2C9.

**Результаты.** Сравнительный анализ доз лозартана показал, что носительство полиморфных аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана: ОШ=7,00 (95% ДИ: 2,225–22,018), p=0,001. Следует отметить, что доза лозартана в начале исследования была значимо выше у лиц с генотипом CYP2C9\*1/\*1 (p=0,001), однако в конце исследования достоверной разницы в дозах у пациентов с различными генотипами не обнаружено (p=0,414).

**Заключение.** Носительство полиморфных аллелей CYP2C9\*2 и CYP2C9\*3 («медленные» аллели) ассоциируется с увеличением дозы лозартана в отличие от такового у пациентов, имеющих генотип CYP2C9\*1/\*1.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, лозартан, генетический полиморфизм CYP2C9, фармакогенетическое тестирование

**Для цитирования:** Синицина И.И., Боярко А.В., Темирбулатов И.И., Сычев Д.А. Влияние полиморфизма гена CYP2C9 на режим дозирования лозартана у больных артериальной гипертензией I–II степени. Фарматека. 2021;28(13):86–90. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.86-90

**Background.** Arterial hypertension (AH) occupies a leading position among cardiovascular diseases, determining the prognosis of morbidity and mortality among the population in the Russian Federation. Losartan is the first drug from the group of angiotensin II receptor antagonists, still frequently prescribed in the treatment of AH, often as monotherapy, which often determines the low efficacy of pharmacotherapy for AH. On the one hand, this is attributable to the losartan pharmacodynamics, on the other, from the point of view of pharmacogenetics, the efficacy of losartan can be influenced by the CYP2C9 gene polymorphisms, which affect the activity of the cytochrome P-450 isoenzyme 2C9 (CYP2C9), predetermining the pharmacological response.

**Objective.** Evaluation of the effect of CYP2C9 gene polymorphism on the losartan dosage regimen in patients with I–II degree AH.

**Methods.** The study included 81 patients – 46 (56.8%) men and 35 (43.2%) women with I–II degree AH aged 24 to 74 years, the mean age was 48.83±11.76 years. The study was conducted over a period of 12 weeks. At the first stage, 24-hour blood pressure monitoring and genotyping for CYP2C9\*2 (rs1799853) and CYP2C9\*3 (rs1057910) allelic variants were performed by PCR-RFLP. Depending on the results of CYP2C9 genotyping, the patients were divided into two groups, compared with each other; the first group (n=55 [67.9%]) – carriers of the «wild» type CYP2C9\*1/\*1 and the second – (n=26 [32.1%]) – homo- and heterozygous carriers of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 allelic variants. Then a course of losartan at a dose of 25–50 mg/day was prescribed. At scheduled visits (2, 4 and 8 weeks),



blood pressure was monitored and, if necessary, therapy was corrected. At the second stage, after 12 weeks of follow-up, the effectiveness of therapy as well as the dose of losartan, was assessed in groups with different CYP2C9 genotypes.

**Results.** Comparative analysis of losartan doses showed that carriage of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 polymorphic alleles is associated with an increased chance of increasing the dose of losartan: OR=7.00 (95% CI: 2.225–22.018), P=0.001. It should be noted that the dose of losartan at the beginning of the study was significantly higher in individuals with the CYP2C9\*1/\*1 genotype (P=0.001); however, at the end of the study, no significant difference in doses between patients with different genotypes was found (P=0.414).

**Conclusion.** Carriage of CYP2C9\*2 and CYP2C9\*3 polymorphic alleles («slow» alleles) is associated with an increase in the dose of losartan, in contrast to that in patients with the CYP2C9\*1/\*1 genotype.

**Keywords:** arterial hypertension, losartan, CYP2C9 gene polymorphism, pharmacogenetic testing

**For citations:** Sinitsina I.I., Boyarko A.V., Temirbulatov I.I., Sychev D.A. Effect of CYP2C9 gene polymorphism on losartan dosage regimen in patients with I–II degree arterial hypertension. *Farmateka*. 2021;28(13):86–90. (In Russ.). doi: 10.18565/farmateka.2021.13.86-90

## Введение

Блокаторы рецепторов ангиотензина II – основная группа лекарственных средств для лечения артериальной гипертензии (АГ) [1]. Лозартан – непептидный селективный антагонист АТ1-рецепторов и первый препарат данной группы, используемый вот уже более 25 лет.

Снижение сердечно-сосудистого риска у больных АГ на фоне лечения лозартаном показано в ряде крупномасштабных исследований, таких как ELITE II (2000), LIFE (2002), RENAAL (2007) и др. [2–4].

Эволюция в группе блокаторов рецепторов ангиотензина II и появление новых препаратов, обладающих более выраженным антигипертензивным действием по сравнению с эффективностью лозартана, казалось бы, решает задачу терапии АГ, тем не менее лозартан занимает существенное место в структуре назначений лекарственных средств в амбулаторной практике, в т.ч. нередко в виде монотерапии [5]. Применение лозартана может оказаться неэффективным, что может быть связано с влиянием генов кодирующих ферменты его метаболизма [6]. Являясь пролекарством, лозартан реализует свой фармакологический эффект посредством активного метаболита E-3174 [7]. Главным ферментом метаболизма лозартана является CYP2C9 [8]. Его генетический полиморфизм характеризуется аллелями со сниженной активностью – CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910) [9].

Показано, что носительство аллельных вариантов CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910), («медлен-

ные» метаболизаторы) ассоциировано с уменьшением концентрации E-3174 за счет снижения активности CYP2C9 [10–12], что может в свою очередь значительно снижать клиническую эффективность лозартана. В отечественной популяции количество индивидов со сниженной активностью CYP2C9 составляет около 20% [13, 14], что может предопределять низкую эффективность применения лозартана для достаточно значительного числа больных АГ.

**Цель исследования:** изучить влияние генетического полиморфизма CYP2C9 на режим дозирования лозартана у пациентов с АГ I–II степеней.

## Методы

Клиническая часть исследования проводилась на базе терапевтического отделения ООО «Клиника ЛМС», Москва, с 2018 по 2020 г. Фармакогенетическое тестирование по CYP2C9 проводили на базе Научно-исследовательского института молекулярной и персонализированной медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. От каждого пациента получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

Согласно критериям включения и исключения из исследования, включен 81 пациент – 46 (56,8%) мужчин и 35 (43,2%) женщин с АГ I–II степеней в возрасте от 24 до 74 лет, сред-

ний возраст составил 48,83±11,76 года. Исходно пациенты не получали регулярной антигипертензивной терапии. Исследование проводилось в течение 12 недель.

Критерии включения: АГ I–II степеней, возраст старше 18 лет, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: АГ III степени и неконтролируемая АГ, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения менее чем за 6 месяцев до включения в исследование, нестабильная стенокардия, ХСН III–IV ФК, а также другие хронические заболевания в стадии обострения или декомпенсации. Кроме того, исключение составляли беременность, алкоголизм, наркотическая зависимость, одновременный прием лекарственных средств, являвшихся субстратом цитохрома P-450 CYP2C9, а также непереносимость лозартана.

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе (до начала терапии) проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с использованием портативных регистраторов Topoport V («GE Medical Systems Information Technologies GmbH», Germany).

Для определения однонуклеотидных генетических полиморфизмов CYP2C9\*2 (rs1799853) и CYP2C9\*3 (rs1057910) использовался метод ПЦР в реальном времени, по результатам которого пациенты были разделены на две сравниваемые группы; первая группа (n=55 [67,9%]) – пациенты с генотипом CYP2C9\*1/\*1, вторая (n=26 [32,1%]) – гомо- и гетерози-

Таблица 1. Демографические и лабораторные характеристики пациентов с различными генотипами по *CYP2C9* (n=81) (представлено как среднее±стандартное отклонение)

Клинико-демографические данные	Всего (n=81)	Генотип по <i>CYP2C9</i> n=81 (%)		p
		<i>CYP2C9</i> *1/*1 n=55 (67,9%)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 n=26 (32,1%)	
Возраст, лет	48,83 ±11,76	48,29±12,45	50±10,28	0,530
Масса тела, кг	88,6±17	89,6±18,22	86,48±14,14	0,785
Длительность АГ, годы	6,64±4,25	6,69±4,31	6,53±4,18	0,927
Креатинин, мкмоль/л	78,3±13,37	78,32±12,27	77,53±12,81	0,927
Клиренс креатинина	123,07±37,96	125,5±42,23	117,91±26,81	0,859
К, мкмоль/л	4,44±0,35	4,44±0,35	4,44±0,36	0,855
Na, мкмоль/л	140,09±2,35	140,01±2,17	140,26±2,73	0,295
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	29,54±4,8	29,92±5,22	28,75±3,64	0,616

готовые носители аллельных вариантов *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3. Лозартан назначался в дозе 25–50 мг/сут. На плановых визитах (2-я, 4 и 8-я недели наблюдения) велся мониторинг офисного АД, анализировались данные домашнего мониторинга АД (ДМАД), по результатам чего при необходимости проводилась коррекция терапии либо терапия оставалась прежней в случае снижения АД <140/90 мм рт.ст., что соответствует основным целям лечения. На втором этапе (через 12 недель) оценивалась эффективность лозартана по данным СМАД [15], а также режима дозирования лозартана в группах с различными генотипами по *CYP2C9*.

Статистическая обработка данных проведена в программном пакете SPSS Statistics 22.0. Носители *CYP2C9* \*1/\*1 были использованы как группа сравнения. Следуя обоснованию Joy et al. [12], полиморфные варианты *CYP2C9* (\*1/\*2, \*1/\*3, \*2/\*2 и \*2/\*3) были объединены в одну группу как «не 1/1». Обработка результатов подразумевала сравнение различных параметров пациентов между двумя генетическими группами в общей выборке (n=81). Для анализа количественных переменных (доза лозартана, данные СМАД) применялся критерий Манна–Уитни. Анализ эффективности антигипертензивной терапии проводился при помо-

щи метода таблиц сопряженности – двустороннего критерия Хиквадрат. Для определения достоверности различий между параметрами использовалась величина p<0,05.

**Результаты**

Сравнение по параметру дозирования лозартана проведено между двумя группами; первая – пациенты с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1 (n=55 [67,9%]) и вторая группа – гомо- и гетерозиготные носители по аллельному варианту *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 (n=26 [32,1%]); генотипы *CYP2C9*\*1/\*2 (n=13 [16%]), *CYP2C9*\*1/\*3 (n=9 [11,1%]), *CYP2C9*\*2/\*2 (n=2 [2,5%]) и *CYP2C9*\*2/\*3 (n=2 [2,5%]). Достоверных различий наблюдаемого распределения от ожидаемого, согласно закону Харди–Вайнберга, не выявлено (p>0,05).

При сопоставлении клинико-демографических данных между пациентами с различными генотипами по *CYP2C9* значимого различия не обнаружено (табл. 1).

Доза лозартана в начале исследования пациентов с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1 составила 40,90±12,13 мг, у носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*\*2, *CYP2C9*\*3 – 29,80±10,04 мг (p=0,001); в конце исследования доза лозартана для лиц с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1 составила 45±18,25 мг,

для пациентов с полиморфными аллелями – 41,82±16,93 мг (p=0,414).

Дельта доз (абс.) для пациентов с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1 составила 4,09±12,51, для носителей полиморфных аллелей – 12,02±14,35 (p=0,001). Дельта доз (%) была 10±29,5 против 44,23±49,65 соответственно (p=0,001).

Так, доза лозартана в начале исследования была статистически выше у лиц с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1 (p=0,001), однако в конце исследования достоверной разницы в дозах между пациентами с различными генотипами обнаружено не было (p=0,414) (табл. 2).

Обнаружив разницу в дозах, было решено выяснить, влияло ли носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 на вероятность того, что доза лозартана будет увеличена. Показано, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 было ассоциировано с увеличением шанса на повышение дозы лозартана: ОШ=7,00, 95% ДИ: от 2,225 до 22,018; p=0,001 (табл. 3).

**Обсуждение**

Данные ранее выполненных фармакогенетических исследований показали, что «медленные» метаболизаторы служат носителями аллельных вариантов *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 [15, 16]. Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на метаболизм лозартана показано в

Таблица 2. Влияние полиморфизма гена *CYP2C9* на дозу лозартана для больных АГ I–II ст. (n=81) (представлено как среднее±стандартное отклонение)

Доза лозартана	Генотип по <i>CYP2C9</i> – n=81 (%)		p
	<i>CYP2C9</i> *1/*1 n=55 (67,9%)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 n=26 (32,1%)	
Доза в начале, мг	40,90±12,13	29,80±10,04	0,001
Доза в конце, мг	45±18,25	41,82±16,93	0,414
Дельта доз, абс.	4,09±12,51	12,02±14,35	0,001
Дельта доз, %	10±29,5	44,23±49,65	0,001

Таблица 3. Влияние полиморфизмов гена *CYP2C9* на изменение дозы лозартана у больных АГ I–II степеней (среднее±стандартное отклонение, медиана [Q1; Q3])

Доза лозартана	Генотип по <i>CYP2C9</i> (n=81; %)		$\chi^2$ -критерий
	<i>CYP2C9</i> *1/*1 n=55 (67,9)	<i>CYP2C9</i> *2, <i>CYP2C9</i> *3 n=26 (32,1)	
Повышение дозы	6 (33,3)	12 (66,7)	p=0,001
Начальная доза	49 (77,8)	14 (22,2)	OШ=7,00 (95% ДИ: от 2,225 до 22,018)

ранее проведенных исследованиях [10, 11], в т.ч. на группах пациентов с АГ и хронической болезнью почек [12].

Однако оценка влияния генетического полиморфизма *CYP2C9* на режим дозирования лозартана не проводилась. В ранее представленной работе показана низкая эффективность лозартана по данным СМАД у пациентов – носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 [17].

В настоящем исследовании проведен сравнительный анализ дозы лозартана в начале и в конце лечения больных АГ I–II степеней в зависимости от генетического полиморфизма *CYP2C9*.

Таким образом, продемонстрировано, что генетический полиморфизм *CYP2C9* имеет определенную корреляционную связь с режимом дозирования лозартана, а именно с необходи-

мостью использования более высоких доз для носителей полиморфных аллелей *CYP2C9*\*2 и *CYP2C9*\*3 по сравнению с пациентами с «диким» типом *CYP2C9*\*1/\*1.

### Заключение

По результатам проведенного исследования больных АГ I–II степеней выявлено, что носительство полиморфных аллелей *CYP2C9*\*2 (*rs1799853*) и *CYP2C9*\*3 (*rs1057910*) ассоциировано с повышением дозы лозартана, что может свидетельствовать о недостаточной его эффективности для данной категории пациентов. Однако доза лозартана в начале исследования была достоверно выше в подгруппе пациентов с генотипом *CYP2C9*\*1/\*1, в конце же наблюдения значимой разницы по дозе у паци-

ентов с различными генотипами не обнаружено. Возможности и оценка эффективности конкретных терапевтических подходов требуют дальнейшего изучения влияния полиморфизма гена *CYP2C9* на режим дозирования лозартана у больных АГ.

Для прогнозирования ответной реакции на применение лозартана больными АГ может быть рекомендовано проведение фармакогенетического тестирования по *CYP2C9*, позволяющего дифференцированно подходить к выбору как самого лекарственного средства, так и режима его дозирования.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;39(33):302–104. Doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomised trial – The Losartan Heart Failure Survival Study ELITE II. *Lancet*. 2000;355(9215):1582–87. Doi:10.1016/S0140-6736(00)02213-3.
- Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet (London, England)*. 2002;359(9311):995–1003. Doi:10.1016/S0140-6736(02)08089-3.
- Ejkelkamp WBA, Zhang Z, Remuzzi G, et al. Albuminuria is a target for renoprotective therapy independent from blood pressure in patients with type 2 diabetic nephropathy: post hoc analysis from the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) trial. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(5):1540–46. doi:10.1681/ASN.2006050445.
- Suchard MA, Schuemie MJ, Krumholz HM, et al. Comprehensive comparative effectiveness and safety of first-line antihypertensive drug classes: a systematic, multinational, large-scale analysis. *Lancet*. 2019;394(10211):1816–26. Doi:10.1016/S0140-6736(19)32317-7.
- Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика: Учебное пособие. Под ред. В.Г. Кукеса, Н.П. Бочкова. М.: ГЭОТАР Медиа, 2007. [Sychev D.A., Ramenskaya G.V., Ignatiev I.V., Kukes V.G. Clinical Pharmacogenetics: Textbook. Ed by V.G. Kukes, N.P. Bochkov. Moscow: GEOTAR Media, 2007. (In Russ.).]
- Sica DA, Gehr TWB, Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(8):797–814. Doi:10.2165/00003088-200544080-00003.
- Spiering W, Kroon AA, Fuss-Tejune M.J.M.J., De Leeuw RW. Genetic contribution to the acute effects of angiotensin II type 1 receptor blockade. *J Hypertens*. 2005;23(4):75–58. Doi:10.1097/01.hjh.0000163143.66965.06.
- Wang B, Wang J, Huang S-Q, et al. Genetic Polymorphism of the Human Cytochrome P-450 2C9 Gene and Its Clinical Significance. *Curr Drug Metab*. 2009;10(7):781–834. Doi:10.2174/138920009789895480.
- Yasar U, Forslund-Bergengren C, Tybring G, et al. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to the *CYP2C9* genotype. *Clin Pharmacol Ther*. 2002;71(1):89–98. Doi:10.1067/mcp.2002.121216.
- Sekino K, Kubota T, Okada Y, et al. Effect of the single *CYP2C9*\*3 allele on pharmacokinetics and pharmacodynamics of losartan in healthy Japanese subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(8–9):589–92. Doi:10.1007/s00228-003-0664-5.
- Joy MS, Dornbrook-Lavender K, Blaisdell J, et al. *CYP2C9* genotype and pharmacodynamic responses to losartan in patients with primary and secondary kidney diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2009;65(9):947–53. Doi:10.1007/s00228-009-0707-7.
- Gra O.A., Glotov A.S., Nikitin E.A., et al. Polymorphisms in xenobiotic-metabolizing genes and the risk of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma in adult Russian

- patients. *Am J Hematol.* 2008;83(4):279–87. Doi:10.1002/AJH.21113.
14. Шевченко О.В., Бычков Е.Н., Посненкова О.М. и др. Значение фармакогенетических исследований для оптимизации антигипертензивной терапии. *Вестник РУДН (серия Медицина).* 2012;3:95–100. Shevchenko O.V., Bychkov E.N., Posnenkova O.M., et al. The value of pharmacogenetic studies for the optimization of antihypertensive therapy. *Vestnik RUDN.* 2012;3:95–100. (In Russ.).
15. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;102(4):688–700. Doi:10.1002/cpt.690.
16. Сычев Д.А., Аникин Г.С., Белолипецкая В.Г., Игнатьев И.В., Кукуев В.Г. Клиническая фармакогенетика блокаторов рецепторов ангиотензина II: новые возможности индивидуализации фармакотерапии? *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2006;5(2):100–5. [Sychev D.A., Anikin G.S., Belolipetskaya V.G., Ignatyev I.B., Kukes V.G. Clinical pharmacogenetics of angiotensin II receptor blockers; new perspectives of pharmacotherapy individualization. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2006; 5(2):100–5. (In Russ.).]
17. Синицина И.И., Боярко А.В., Темирбулатов И.И. и др. Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на эффективность применения лозартана у пациентов с артериальной гипертензией I–II степеней. *Фарматека.* 2021;28(3):57–61. [Sinitsina I.I., Boyarko A.V., Temirbulatov I.I., et al. The influence of CYP2C9 gene polymorphisms on the efficacy of losartan in patients with grade I–II arterial hypertension. *Farmateka.* 2021;28:57–61. (In Russ.).] Doi: 10.18565/pharmateka.2021.3.57-61.

Поступила / Received: 18.10.2021

Принята в печать / Accepted: 23.11.2021

Автор для связи: Алексей Владимирович Боярко, врач-терапевт, ООО «Клиника ЛМС», Москва, Россия; av.boyarko@mail.ru  
Corresponding author: Aleksey V. Boyarko, Therapist, Clinic LMS, Moscow, Russia; av.boyarko@mail.ru

#### ORCID:

И.И. Синицина, <https://orcid.org/0000-0002-9177-6642>

А.В. Боярко, <https://orcid.org/0000-0002-9996-4621>

И.И. Темирбулатов, <https://orcid.org/0000-0002-1242-0833>

Д.А. Сычев, <https://orcid.org/0000-0002-4496-3680>

ПОДПИСКА

www.bionika-media.ru

#### Уважаемые читатели!

Предлагаем Вам оформить подписку с любого выпуска непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная своевременная доставка и выгодные условия.

Стоимость  
подписки на 2022 год:

**1 200**  
рублей

Оформить подписку Вы можете на сайте [www.bionika-media.ru](http://www.bionika-media.ru) или обратившись по телефону: **8(495) 786-25-41** и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

Наши менеджеры помогут подобрать вам удобную форму доставки издания, подготовят необходимые документы.

## МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК



Реклама

bionika media

МЕДИЦИНСКИЙ ВЕСТНИК

© С.А. Бабанов, Т.А. Азовскова, Н.Е. Лаврентьева, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.91-96>

## О тенденциях изменения показателей профессиональной заболеваемости медицинских работников в Самарской области

С.А. Бабанов, Т.А. Азовскова, Н.Е. Лаврентьева

Кафедра профессиональных болезней и клинической фармакологии им. В.В. Косарева, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия

## About the trends in the change in indicators of occupational morbidity of healthcare practitioners in the Samara region

S.A. Babanov, T.A. Azovskova, N.E. Lavrentieva

Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology n.a. V.V. Kosarev, Samara State Medical University, Samara, Russia

**Актуальность.** Медицинские работники представляют собой одну из самых значительных профессиональных групп, численность которой в России составляет более 3 млн человек. Труд медицинских работников связан с воздействием разнообразных неблагоприятных факторов производственной среды. Первое место в структуре профессиональной патологии медицинских работников стабильно занимают инфекционные заболевания, составляя 80,2% в среднем по России. До настоящего времени среди инфекционных заболеваний медработников преобладали туберкулез и вирусные гепатиты. Медицинские работники являются группой повышенного риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 при оказании медицинской помощи в современных условиях. Новая коронавирусная инфекция у медицинских работников может рассматриваться как профессиональное заболевание, если инфицирование произошло при выполнении ими профессиональных обязанностей. В 2020 г. в группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием биологических факторов, первое место занимают заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией. Наличие тяжелых осложнений, потеря трудоспособности придают актуальность анализу особенностей профессиональных заболеваний медицинских работников с целью улучшения их диагностики, совершенствования профилактики, лечения и реабилитации.

**Цель исследования:** изучение состояния профессиональной заболеваемости медицинских работников в Самарской области за последние 3 года (2018–2020), определение основных тенденций в ее динамике, анализ структуры с учетом нозологических форм, профессий, их особенностей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020–2021 гг.

**Методы.** Анализ состояния профессиональной заболеваемости медицинских работников Самарской области проводился по данным работы Самарского областного центра профпатологии за 2018–2020 гг. на основе экспертного, отчетного и статистического методов.

**Результаты.** Показатели профессиональной заболеваемости на территории Самарской области остаются на высоком уровне и превышают среднероссийские. В 2018–2019 гг. среди нозологических форм профессиональных заболеваний медицинских работников Самарской области лидирующее положение занимали заболевания от перенапряжения (45,6%). На втором месте в тот период была аллергическая патология (32,25%), заболевания, связанные с воздействием биологических факторов, составляли 16,12% (туберкулез – 60% и вирусный гепатит – 40%). В 2020 г. изменилось соотношение острой и хронической профессиональной заболеваемости из-за пандемии, связанной с COVID-19. В структуре нозологических форм профессиональных заболеваний первое место заняли заболевания, связанные с воздействием биологических факторов, – 51,21%, среди которых лидируют заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией (92,3%). В период с 2020 по октябрь 2021 г. в Самарской области медицинским работникам установлено 152 диагноза острого профессионального заболевания «новая коронавирусная инфекция COVID-19» (74 диагноза с временной утратой трудоспособности, 78 случаев – с летальным исходом) и 5 случаев хронических профессиональных заболеваний, ассоциированных с перенесенной коронавирусной инфекцией, определивших стойкую утрату трудоспособности.

**Заключение.** В настоящее время условия труда медицинских работников не исключают дальнейшего роста профессиональной заболеваемости. В условиях распространения новой коронавирусной инфекции во всем мире возникает необходимость направить больше усилий на увеличение знаний и исследований COVID-19 с позиции медицины труда с целью сохранения здоровья медработников как социально значимой категории граждан, обеспечивающей поддержку и укрепление здоровья населения.

**Ключевые слова:** профессиональные болезни, новая коронавирусная инфекция COVID-19, медицинские работники, Самара

**Для цитирования:** Бабанов С.А., Азовскова Т.А., Лаврентьева Н.Е. О тенденциях изменения показателей профессиональной заболеваемости медицинских работников в Самарской области. Фарматека. 2021;28(13):91–96. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.91-96

**Background.** Healthcare practitioners represent one of the most significant professional groups, the number of which in Russia is more than 3 million people. The work of healthcare practitioners is associated with the impact of a variety of unfavorable factors of the

working environment. The first place in the structure of occupational pathology of healthcare practitioners is consistently occupied by infectious diseases, accounting for 80.2% on average in Russia. Until now, among the infectious diseases of healthcare practitioners, tuberculosis and viral hepatitis prevailed. Healthcare practitioners are a group at increased risk of infection with the SARS-CoV-2 virus during the provision of medical care in modern conditions. A novel coronavirus infection in healthcare practitioners can be considered an occupational disease if the introduction of infection occurred during the course of their professional duties. In 2020, in the group of occupational diseases caused by the influence of biological factors, the first place is occupied by diseases caused by a novel coronavirus infection. The presence of severe complications and disability determine the relevance of the analysis of the features of occupational diseases in healthcare practitioners in order to improve their diagnosis, prevention, treatment and rehabilitation.

**Objective.** Evaluation of the state of occupational morbidity of healthcare practitioners in the Samara region over the past 3 years (2018–2020) to determine the main trends in its dynamics, to analyze the structure, taking into account nosological forms, professions, and their features in the context of a pandemic of the novel coronavirus infection COVID-19 in 2020–2021.

**Methods.** The analysis of the state of occupational morbidity of healthcare practitioners in the Samara region was carried out according to the data of the Samara Regional Center for Occupational Pathology for the period 2018–2020 based on expert, reporting and statistical methods.

**Results.** Occupational morbidity in the Samara region remains at a high level and exceeds the national average ones. In 2018–2019, overexertion-caused diseases (45.6%) occupied a leading position among the nosological forms of occupational diseases of healthcare practitioners in the Samara region. Allergic pathology was in second place during this period (32.25%); diseases associated with exposure to biological factors accounted for 16.12% (tuberculosis – 60% and viral hepatitis – 40%). In 2020, the ratio of acute and chronic occupational morbidity changed due to the COVID-19 pandemic. In the structure of nosological forms of occupational diseases, the first place was taken by diseases associated with the influence of biological factors – 51.21%, with leading position of diseases caused by a novel coronavirus infection (92.3%). In the period from 2020 to October 2021, medical workers in the Samara region were diagnosed with 152 cases of acute occupational disease, a novel coronavirus infection COVID-19 (74 cases with temporary disability, 78 fatal) and 5 cases of chronic occupational diseases, associated with the coronavirus infection, which determined the permanent disability.

**Conclusion.** Currently, the working environment of healthcare practitioners does not exclude a further increase in occupational morbidity. In the context of the spread of the novel coronavirus infection around the world, it is necessary to direct more efforts to increase knowledge and study of COVID-19 from the perspective of occupational medicine in order to preserve the health of healthcare practitioners as a socially significant category of citizens that ensures the maintenance and improvement of public health.

**Keywords:** occupational diseases, novel coronavirus infection COVID-19, healthcare practitioners, Samara

**For citations:** Babanov S.A., Azovskova T.A., Lavrentieva N.E. About the trends in the change in indicators of occupational morbidity of healthcare practitioners in the Samara region. *Farmateka*. 2021;28(13):91–96. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2021.13.91-96

## Актуальность

Труд медицинских работников относится к числу социально важных, ответственных и сложных видов деятельности, связанной с высоким уровнем нервно-эмоциональных и умственных нагрузок, воздействием разнообразных неблагоприятных факторов производственной среды: вредных химических веществ, аллергенов, биологических агентов, ионизирующего и неионизирующего излучений, физического перенапряжения [1, 5]. Результат деятельности медицинских работников – здоровье пациентов – во многом определяется условиями труда и состоянием здоровья непосредственно специалиста, что делает профилактику профессиональных заболеваний в этой сфере ее важнейшей составляющей [1, 5].

Российские медицинские работники занимают пятое место по распростра-

ненности профессиональных заболеваний, опережая даже работников химической промышленности. При этом выявляемость профзаболеваний не превышает 10% от их общего числа. Первое место среди профессиональной патологии медработников стабильно занимают инфекционные заболевания [2, 5].

По данным Центра изучения проблем здравоохранения и образования РФ, инфекционные заболевания составляли в структуре профессиональной заболеваемости медицинских работников от 75,0 до 83,8% по регионам и 80,2% в среднем по России [7].

Как правило, регистрируются инфекции, однородные с теми, с которыми врачи и медсестры находятся в контакте во время работы. До настоящего времени среди инфекционных заболеваний медработников преобладали туберкулез и вирусные гепатиты [6, 7].

COVID-19 рассматривается как новый биологический фактор, который может встречаться не только в окружающей среде, но и в производственных условиях, становясь причиной нового профессионального заболевания медицинских работников [6, 9].

Установлена роль COVID-19 как инфекции, связанной с оказанием медицинской помощи. В группу риска входят все специалисты, работающие в сфере оказания медицинской помощи пациентам с COVID-19, что объясняется постоянным контактом медработников как с пациентами с COVID-19, так и с биологическими материалами (моча, кровь и др.), направляемыми в соответствующие лаборатории, а также с медицинскими отходами (класс B) [6, 9].

Возбудитель инфекции – коронавирус SARS-CoV-2 – относится ко II группе патогенности и при производ-

ственном воздействии класс условий труда в контакте с ним определяется как 3-й 3-й степени (3.3).

Новая коронавирусная инфекция, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19, код МКБ-10 – В34.2 «Коронавирусная инфекция неуточненная») включена в перечень заболеваний (пункт 16.34.2), представляющих опасность для окружающих [6, 9].

Медицинские работники являются группой повышенного риска инфицирования вирусом SARS-CoV-2 при оказании медицинской помощи в современных условиях, и действующий Перечень профессиональных заболеваний, утвержденный Приказом № 417н Минздравсоцразвития России от 27.04.2012, подразумевает возможность связи заболевания с профессией любого инфекционного и паразитарного заболевания, обусловленного воздействием инфекционных агентов, с возбудителями которых работники находятся в контакте во время работы [2, 6].

В 2020 г. из-за пандемии, связанной с COVID-19, удельный вес острых профессиональных заболеваний и отравлений составил в РФ 21,4% (729 случаев), число смертельных случаев – 606, что выше значения 2019 г. (9 случаев) на 597 случаев за счет случаев преждевременной смерти, связанных с COVID-19 [4, 7].

Доля профессиональной патологии, обусловленной действием биологических факторов, в 2018 г. составляла 1,73% – пятое ранговое место, опередив только аллергические заболевания (1,47%), профессиональную онкологию (0,33%). В 2020 г. впервые за последние 10 лет заболевания, связанные с действием биологических факторов, заняли второе ранговое место в структуре профессиональной патологии в зависимости от воздействующего вредного производственного фактора (20,19%) [7].

В группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием биологических факторов, первое ранговое место в 2020 г. занимают заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией, на долю которых приходится 92,7% от числа всех заболеваний в данной группе, второе ранговое место занимает туберкулез – 6,1%, третье и четвертое

места – бруцеллез и клещевой энцефалит (1,1 и 0,2% соответственно) [7].

По результатам расследований случаев профессиональных заболеваний в 2020 г. установлено, что основной причиной развития острых профессиональных заболеваний (отравлений) являются профессиональный контакт с инфекционным агентом (76,08%), несовершенство средств индивидуальной защиты (11,96%), несовершенство технологического процесса (3,14%) [7].

В настоящее время условия труда медицинских работников не исключают дальнейшего роста профессиональной заболеваемости. Необратимый характер течения многих заболеваний, наличие тяжелых осложнений, потеря трудоспособности, большой процент инвалидизации придают актуальность анализу особенностей профессиональных заболеваний медицинских работников с целью улучшения их диагностики, совершенствования профилактики, лечения и реабилитации.

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции во всем мире возникает необходимость направить больше усилий на увеличение знаний и исследований COVID-19 с позиции медицины труда с целью сохранения здоровья медработников как социально значимой категории граждан, обеспечивающей поддержку и укрепление здоровья населения.

Цель работы: изучение состояния профессиональной заболеваемости медицинских работников в Самарской области за последние 3 года (2018–2020), определение основных тенденций в ее динамике, анализ структуры с учетом нозологических форм, профессий, их особенностей в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в 2020–2021 гг.

#### Методы

Анализ состояния профессиональной заболеваемости медицинских работников Самарской области проводился по данным работы Самарского областного центра профпатологии за 2018–2020 гг. на основе экспертного, отчетного и статистического методов.

Изучены результаты работы врачебной комиссии Самарского областного центра профпатологии при вынесении

решения о связи заболевания (COVID-19) с профессией медицинских работников в 2020 и 2021 гг.

Врачебная комиссия Самарского областного центра профпатологии при вынесении решения о связи заболевания (COVID-19) с профессией медицинских работников руководствуется следующими нормативно-правовыми документами:

- Приказом МЗ РФ «Об утверждении Порядка проведения экспертизы связи заболевания с профессией и формы медицинского заключения о наличии или об отсутствии профессионального заболевания» № 36н от 31.01.2019;
- Указом Президента РФ «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников» № 313 (с дополнениями от 30.07.2020 № 487) от 06.05.2020;
- Постановлением Правительства РФ «Об утверждении Временного положения о расследовании страховых случаев причинения вреда здоровью медицинского работника в связи с развитием у него полученных при исполнении трудовых обязанностей заболевания (синдрома) или осложнения, вызванных подтвержденной лабораторными методами исследования новой коронавирусной инфекцией и повлекших за собой временную нетрудоспособность, но не приведших к инвалидности» № 695 от 16.05.2020;
- Федеральным законом «Об обязательном социальном страховании от несчастных случаев на производстве и профессиональных заболеваний» № 125-ФЗ (ред. от 31.07.2020) от 24.07.1998;
- Постановлением Правительства РФ «Об утверждении Положения о расследовании и учете профессиональных заболеваний» (с изменениями и дополнениями) № 967 от 15.12.2000;
- приказом Минздрава РФ «О совершенствовании системы расследования и учета профессиональных заболеваний в Российской Федерации» (с изменениями и дополнениями) № 176 от 28.05.2001;
- Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диа-

гностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)».

Для проведения экспертизы связи заболевания новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) у медицинских работников с профессией анализировался следующий пакет документов:

- 1) направление из медицинской организации, установившей предварительный диагноз острого профессионального заболевания – новой коронавирусной инфекции (COVID-19);
- 2) выписка из медицинской документации, содержащая клинические данные состояния здоровья гражданина (в т.ч. посмертный эпикриз, протокол патологоанатомического вскрытия, справка о смерти);
- 3) санитарно-гигиеническая характеристика условий труда работника;
- 4) карта эпидемиологического обследования;
- 5) копия трудовой книжки, заверенная в отделе кадров по месту работы, выписку из приказа о переводе работника в инфекционное отделение для оказания медицинской помощи пациентам с новой коронавирусной инфекцией;
- 6) должностная инструкция медицинского работника.

По итогам заседания врачебной комиссии составлялось медицинское заключение о наличии или отсутствии профессионального заболевания.

При установлении связи заболевания с профессией медицинских работников в условиях пандемии COVID-19 учитывались следующие критерии:

- 1) трудовые обязанности предусматривают непосредственный контакт с пациентами, страдающими COVID-19 (подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2), и/или материалами, зараженными (подозрительными на заражение) SARS-CoV-2;
- 2) характерный инкубационный период (2–14 суток);
- 3) положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антител класса IgM, Ig G после начала профессионального контакта;

4) характерная клиническая картина, в т.ч. рентгенологические признаки (согласно методическим рекомендациям Минздрава России) [4, 6].

Страховыми случаями, при наступлении которых производится единовременная страховая выплата, являются:

- 1) смерть медицинского работника в результате инфицирования COVID-19 при исполнении им трудовых обязанностей;
- 2) причинение вреда здоровью медицинского работника в связи с развитием у него полученных при исполнении трудовых обязанностей заболевания (синдрома) или осложнения, вызванных подтвержденной лабораторными методами исследования COVID-19, включенных в перечень, утвержденный Правительством РФ, и повлекших за собой временную нетрудоспособность, но не приведших к инвалидности;
- 3) установленная в соответствии с законодательством РФ стойкая утрата медицинским работником трудоспособности в результате развития осложнений после перенесенного заболевания, вызванного COVID-19, подтвержденной лабораторными методами исследования, если заболевание возникло при исполнении им трудовых обязанностей [Указ Президента РФ «О предоставлении дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников» № 313 от 6 мая 2020 г.],

## Результаты

За последние годы в Самарской области, как и в РФ, отмечается отчетливая тенденция к снижению общего уровня профессиональной заболеваемости. При этом показатель профессиональной заболеваемости в Самарской области на 10 тыс. работников остается выше, чем в Российской Федерации, составив в 2018 г. 2,10 (в РФ – 1,17), в 2019 г. – 1,27 (в РФ – 1,03), в 2020 г. – 1,06 (в РФ – 0,78) [2, 7, 8].

Анализ показателей профессиональной заболеваемости в Самарской области по видам экономической деятельности, рассчитанный на 10 тыс. работников, показал, что наиболее высокие уровни заболеваемости зарегистрированы в области здравоохра-

нения и социальных услуг (5,69 случая на 10 тыс. человек) [8].

В 2020 г. в Самарском регионе, как и в РФ, изменилось соотношение острой (84 диагноза) и хронической профессиональной заболеваемости (80 диагнозов) из-за пандемии, связанной с COVID-19: удельный вес острых профессиональных заболеваний составил 51,5%.

В структуре нозологических форм профессиональных заболеваний в 2020 г. первое место занимают заболевания, связанные с воздействием биологических факторов, – 51,21%, второе – физических факторов (28,7%), третье – промышленных аэрозолей (6,13%), четвертое – химических факторов (4,3%), пятое место заняли заболевания, связанные с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем – 3,6%, на шестом месте аллергические заболевания – 2,8% (табл. 1).

В Самарской области в группе профессиональных заболеваний, обусловленных воздействием биологических факторов, в 2020 г. первое ранговое место занимают заболевания, вызванные новой коронавирусной инфекцией: на их долю приходится 92,3% от числа всех заболеваний в данной группе, второе ранговое место занимает туберкулез – 3,23%, третье – бруцеллез (2,22%), четвертое место – гепатит (1,09%).

Структура профессиональной патологии, впервые установленной у медицинских работников Самарской области в 2018–2020 гг., представлена в табл. 2.

В 2018–2019 гг. среди нозологических форм профессиональных заболеваний медицинских работников Самарской области лидирующее положение занимали заболевания от перенапряжения (45,6%), представленные дорсопатиями пояснично-крестцового уровня. При этом в структуре патологии костно-мышечной и нервной систем от перенапряжения доминировала пояснично-крестцовая радикулопатия (54%), чаще диагностируемая у работников скорой медицинской помощи (85%). Шейно-плечевая радикулопатия и правосторонний плечелопаточный периартроз составили 46% и были диагностированы преимущественно у врачей-стомато-



Таблица 1. Удельный вес профессиональной патологии в Самарской области от воздействия основных вредных производственных факторов в 2018–2020 гг.

Группы заболеваний	Удельный вес, %			Темп прироста к 2018 г., %
	2018	2019	2020	
Заболевания, связанные с воздействием биологических факторов	1,39	1,56	51,21	2992,8
Заболевания, связанные с воздействием физических факторов	41,67	49,22	28,73	-31,4
Заболевания, связанные с воздействием промышленных аэрозолей	12,04	11,72	6,13	-49,1
Заболевания, связанные с воздействием химических веществ	7,87	19,53	4,30	-45,4
Заболевания, связанные с физическими перегрузками и перенапряжением отдельных органов и систем	31,02	13,28	3,60	-88,4
Аллергические заболевания	6,02	2,34	2,80	-53,49

Таблица 2. Профессиональная патология медицинских работников Самарской области, впервые диагностированная в 2018–2020 гг.

№ п/п	Нозология	2018	2019	2020
1	Туберкулез, п (%)	2 (10,5)	1 (8,33)	3 (3,20)
2	Вирусный гепатит, п (%)	1 (5,26)	1 (8,33)	1 (1,09)
3	Бронхиальная астма, п (%)	6 (31,57)	3 (25)	1 (1,09)
4	Крапивница, дерматит, экзема, п (%)	1 (5,26)	0 (0)	1 (1,09)
5	Заболевания от перенапряжения костно-мышечной и периферической нервной систем, п (%)	9 (47,36)	5 (41,66)	1 (1,09)
6	Токсико-аллергический гепатит, п (%)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
7	Онкология, п (%)	0 (0)	2 (16,6)	0 (0)
8	Новая коронавирусная инфекция COVID-19, п (%)	-	-	84 (92,3)
	Всего, п (%)	19 (100)	12 (100)	91 (100)

логов. Плечелопаточные периартрозы врачей-стоматологов характеризовались развитием сочетанной патологии: тенонитозита надостной мышцы и артроза акромиально-ключичного сустава с умеренным нарушением функции плечевого сустава.

На втором месте в тот период была аллергическая патология (32,25%), представленная бронхиальной астмой (90%) и аллергическим дерматитом (10%). Установлено, что бронхиальная астма чаще выявлялась у медицинских работников со стажем работы от 16 до 30 лет, т.е. чем больше время экспозиции аллергена, тем чаще возникает сенсibilизация организма и развитие аллергической патологии органов дыхания. И только 16,12% составляли заболевания, связанные с воздействием биологических факторов – туберкулез (60%) и вирусный гепатит (40%). Из всех медицинских работников с профессиональным туберкулезом большинство были сотрудниками противотуберкулезных учреждений.

Наибольший риск утраты трудоспособности (40,19% от всех зарегистрированных случаев) вследствие развившихся профессиональных заболеваний отмечается у работников следующих профессий: медицинская

сестра – 22,43%, врач – 12,15%, санитар – 2,80%.

В 2020 г. врачебной комиссией Областного центра профпатологии ГБУЗ СО «Самарская медико-санитарная часть № 5 Кировского района» проведена экспертиза на предмет связи заболевания с профессией 191 случая инфицирования медицинских работников новой коронавирусной инфекцией COVID-19 (164 случая с временной утратой трудоспособности и 27 – с летальным исходом).

Медицинским работникам в 2020 г. установлено 84 диагноза острого профессионального заболевания: новая коронавирусная инфекция COVID-19 (вынесено положительное экспертное решение о связи заболевания с профессией), что составило 43,97% от числа рассмотренных экспертных случаев, из них – 66 случаев с временной утратой трудоспособности (40,24% от рассмотренных случаев) и 18 случаев с летальным исходом (66,66% от числа рассмотренных случаев с летальным исходом).

В 2021 г. (с 1 января по 1 октября) проведено 9 экспертиз случаев с временной утратой трудоспособности: в 8 из них вынесено положительное решение о профессиональном генезе заболевания.

Проведено также 66 посмертных экспертиз, из которых вынесено 60 экспертных решений о связи заболевания с профессией. В 24 случаях связать заболевание с профессией не удалось, экспертное решение еще двух случаев отложено.

В 2021 г. установлено 5 диагнозов хронических профессиональных заболеваний, связанных с перенесенной коронавирусной инфекцией, определивших стойкую утрату трудоспособности (постковидный синдром внесен в Международный классификатор болезней (МКБ-10), код рубрики U 09.9 – Состояние после COVID-19 неуточненное, включившее также постковидное состояние).

В двух случаях диагностирован интерстициальный фиброз после коронавирусной пневмонии, в двух случаях – миокардит и дилатационная кардиомиопатия и еще одном – энцефалопатия, ассоциированная с новой коронавирусной инфекцией.

К сожалению, на сегодняшний день не определены сроки формирования осложнений, нет перечня клинических состояний, которые можно рассматривать как осложнения, в перечне профессиональных заболеваний нет раздела «Осложнения (последствия) острого профессионального заболевания».

## Заключение

Таким образом, показатели профессиональной заболеваемости на территории Самарской области остаются на высоком уровне и превышают среднероссийские.

В 2020 г. изменилось соотношение острой и хронической профессиональной заболеваемости из-за пандемии, связанной с COVID-19: удельный вес острых профессиональных заболеваний составил 51,2%.

В период с 2020 по октябрь 2021 г. в Самарской области медицинским работникам установлено 152 диагноза острого профессионального заболевания «Новая коронавирусная инфекция COVID-19» (74 диагноза с временной утратой трудоспособности, 78 случаев — с летальным исходом) и 5 диагнозов

хронических профессиональных заболеваний, связанных с перенесенной коронавирусной инфекцией, определивших стойкую утрату трудоспособности

В условиях распространения новой коронавирусной инфекции во всем мире возникает необходимость мультидисциплинарного подхода к диагностике, лечению COVID-19 и его осложнений.

Необходимо направить больше усилий на исследования COVID-19 с позиции медицины труда с целью сохранения здоровья медработников как социально значимой категории граждан, обеспечивающих поддержание и укрепление здоровья населения.

В связи с высоким риском профессиональных заболеваний медицинских

работников необходимо дальнейшее совершенствование системы охраны труда в учреждениях здравоохранения, разработка мер индивидуальной и коллективной защиты от неблагоприятных производственных факторов, повышение качества предварительных и периодических медицинских осмотров.

Для оптимизации лечения необходима разработка стандартов восстановительного лечения и реабилитационной помощи больным профессиональными заболеваниями.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бухтияров И.В. Современное состояние и основные направления сохранения и укрепления здоровья работающего населения России. *Медицина труда и промышленная экология*. 2019;59(9):527–32. [Bukhtiyarov I.V. The current state and the main directions of preserving and strengthening the health of the working population of Russia. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2019;59(9):527–32. (In Russ.).]
2. Бабанов С.А., Азовская Т.А., Вакурова Н.В., Лаврентьева Н.Е. Динамика показателей профессиональной заболеваемости в Самарской области с 2015 по 2019 г. *Терапевт*. 2020;12:9–13. [Babanov S.A., Azovskaya T.A., Vakurova N.V., Lavrentyeva N.E. Dynamics of occupational morbidity indicators in the Samara region from 2015 to 2019. *Terapevt*. 2020;12:9–13. (In Russ.).]
3. Бабанов С.А. Вопросы экспертизы и дополнительных страховых гарантий отдельным категориям медицинских работников при инфицировании новой коронавирусной инфекцией COVID-19. *Терапевт*. 2020;10:16–27. [Babanov S.A. Issues of expertise and additional insurance guarantees for certain categories of medical workers in case of infection with a new coronavirus infection COVID-19. *Terapevt*. 2020;10:16–27. (In Russ.).]
4. Гарипова Р.В., Стрижаков Л.А., Бабанов С.А. Новая коронавирусная инфекция как профессиональное заболевание: сложные экспертные случаи. *Материалы 16 Всероссийского конгресса «Профессия и здоровье»*: Владивосток, 22 сентября. 2021. Garipova R.V., Strizhakov L.A., Babanov S.A. New coronavirus infection as an occupational disease: complex expert cases. *Materials of the 16th All-Russian Congress «Profession and Health»*: Vladivostok, September 22 2021. (In Russ.).]
5. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные заболевания медицинских работников: монография. 4-е изд. перераб. и доп. Самара, 2014. 201 с. [Kosarev V.V., Babanov S.A. Occupational diseases of medical workers: monograph. 4th ed. rework. and add. Samara, 2014. 201 p. (In Russ.).]
6. Новая коронавирусная инфекция COVID-19: профессиональные аспекты сохранения здоровья и безопасности медицинских работников: методические рекомендации. Под ред. И.В. Бухтиярова, Ю.Ю. Горблянского. М., 2021. 132 с. [The new coronavirus infection COVID-19: professional aspects of maintaining the health and safety of medical workers: guidelines. Ed. by I.V. Bukhtiyarov, Yu.Yu. Gorblyansky. M., 2021. 132 p. (In Russ.).]
7. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2020 году: Государственный доклад. М., 2021. С. 109–20. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Russian Federation in 2020: State report. M., 2021. P. 109–20. (In Russ.).]
8. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Самарской области в 2020 г. Государственный доклад. С.: Управление Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по Самарской области. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Самарской области», 2020. С. 99–101. [On the state of sanitary and epidemiological well-being of the population in the Samara region in 2020. State report. Samara: Office of the Federal Service for Supervision of Consumer Rights Protection and Human Welfare in the Samara Region. Center for Hygiene and Epidemiology in the Samara Region, 2020. P. 99–101.]
9. Burdorf A., Porru F., Rugulies R. The COVID-19 (Coronavirus) pandemic: Consequences for occupational health. *Scand. J Work Environ Health*. 2020;46(3):229–30. doi: 10.5271/sjweh.3893. Поступила / Received: 05.10.2021 Принята в печать / Accepted: 20.11.2021

Автор для связи: Сергей Анатольевич Бабанов, д.м.н., профессор, зав. кафедрой профессиональных болезней и клинической фармакологии им. В.В. Косарева, Самарский государственный медицинский университет, Самара, Россия; s.a.babanov@mail.ru

Corresponding author: Sergei A. Babanov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Occupational Diseases and Clinical Pharmacology n.a. V.V. Kosarev, Samara State Medical University, Samara, Russia; s.a.babanov@mail.ru

© Коллектив авторов, 2021

DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.97-101>

## О механизме развития приобретенного тетеринг-синдрома у пациентов с поясничным остеохондрозом

О.Р. Бектошев, Р. Бектошев, А.С. Бабажанов, А.У. Ахмедов, Ю.И. Низамова, Ш. Бектошев  
Нейрохирургическое отделение Самаркандского городского медицинского объединения, Самарканд, Республика Узбекистан

## About the mechanism of development of acquired tethered cord syndrome in patients with lumbar osteochondrosis

O.R. Bektoshev, R. Bektoshev, A.S. Babazhanov, A.U. Akhmedov, Yu.I. Nizamova, Sh. Bektoshev  
Neurosurgical Department of the Samarkand City Medical Association, Samarkand, Republic of Uzbekistan

**Обоснование.** Тетеринг-синдром (синдром натяжения терминальной нити) объединяет группу неоднородных по происхождению, но схожих по патогенезу заболеваний, для которых специфична совокупность выпадения функций каудальных отделов спинного мозга и корешков конского хвоста, а клинически проявляется неврологическим дефицитом различной степени интенсивности. Тетеринг-синдром может быть как врожденным, так и приобретенным. Изучение приобретенной формы тетеринг-синдрома, развивающейся при различных заболеваниях поясничного отдела позвоночника и спинного мозга, остается актуальной проблемой научной медицины.

**Цель исследования:** изучение механизмов развития тетеринг-синдрома у больных поясничным остеохондрозом.

**Методы.** Проведено исследование 112 (71 мужчина, 61 женщина) пациентов, прооперированных по поводу поясничного остеохондроза с люмбоишалгическим синдромом. Для определения патоморфологических элементов поясничного остеохондроза, приводящих к развитию тетеринг-синдрома, проведено тщательное клинико-неврологическое исследование: спондилографическая компьютерная (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) поясничного отдела позвоночника.

**Результаты.** У всех пациентов отмечен болевой синдром (односторонний) высокой интенсивности, сопровождавшийся симптомами натяжения корешков. При функциональной спондилографии патологическая подвижность не определена. На КТ определялись общие твердотканые патоморфологические изменения, характерные для остеохондроза. На МРТ у 49 (44%) пациентов фиброз терминальной цистерны спинного мозга сочетался с фиброзирующей арахноидальной кистой. У 11 (10%) пациентов фиброз сочетался с грыжей межпозвоночного диска. У остальных пациентов имел место фиброз в терминальной цистерне спинного мозга, ставший основной причиной развития тетеринг-синдрома.

**Заключение.** Хорошая эффективность проведенного менингорадикюлолиза еще раз подтверждает, что тетеринг-синдром – один из основных патогенетических элементов развития резистентной формы болевого синдрома у больных поясничным остеохондрозом.

**Ключевые слова:** тетеринг-синдром, фиброз терминальной цистерны спинного мозга, менингорадикюлолиз

**Для цитирования:** Бектошев О.Р., Бектошев Р., Бабажанов А.С., Ахмедов А.У., Низамова Ю.И., Бектошев Ш. О механизме развития приобретенного тетеринг-синдрома у пациентов с поясничным остеохондрозом. Фарматека. 2021;28(13):97–101. DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.97-101

**Background.** Tethered cord syndrome includes a group of diseases that are heterogeneous in origin, but similar in pathogenesis; they are clinically manifested by neurological deficits of varying degrees of intensity, and have such feature as combination of loss of functions of the caudal spinal cord and cauda equina roots. Tethered cord syndrome can be either congenital or acquired. The study of the acquired form of tethered cord syndrome, which develops in various diseases of the lumbar spine and spinal cord, remains an urgent problem in scientific medicine.

**Objective.** Evaluation of the mechanisms of the development of tethered cord syndrome in patients with lumbar osteochondrosis.

**Methods.** A study included 112 (71 men, 61 women) patients who underwent surgery for lumbar osteochondrosis with lumbar ischialgic syndrome. To determine the pathomorphological elements of lumbar osteochondrosis, leading to the development of tethered cord syndrome, a detailed clinical and neurological examination was carried out: spondylographic computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) of the lumbar spine.

**Results.** All patients had high intensity (unilateral) pain syndrome, accompanied by stretch symptoms. Functional spondylography did not reveal pathological mobility. CT scan showed general pathomorphological changes characteristic of osteochondrosis. On MRI, in 49 (44%) patients, fibrosis of the terminal cistern of the spinal cord was combined with a fibrosing arachnoid cyst. In 11 (10%) patients, fibrosis was combined with a herniated disc. The rest of the patients had fibrosis in the terminal cistern of the spinal cord, which became the main cause of the development of tethered cord syndrome.

**Conclusion.** The good efficiency of meningeoradiculolysis once again confirms that tethered cord syndrome is one of the main pathogenetic elements of the development of a resistant form of pain syndrome in patients with lumbar osteochondrosis.

**Keywords:** tethered cord syndrome, fibrosis of the terminal cistern of the spinal cord, meningeoradiculolysis

**For citations:** Bektoshev O.R., Bektoshev R., Babazhanov A.S., Akhmedov A.U., Nizamova Yu.I., Bektoshev Sh. About the mechanism of development of acquired tethered cord syndrome in patients with lumbar osteochondrosis. Farmateka. 2021;28(13):97–101. (In Russ.). DOI: 10.18565/pharmateca.2021.13.97-101

## Введение

Тетеринг-синдром (синдром натяжения терминальной нити) объединяет группу неоднородных по происхождению, но схожих по патогенезу заболеваний, для которых специфична совокупность выпадения функций каудальных отделов спинного мозга и корешков конского хвоста (ККХ), а клинически проявляется неврологическим дефицитом различной степени интенсивности [1–7].

Тетеринг-синдром может быть как врожденным, так и приобретенным [1–3, 7]. Врожденная форма тетеринг-синдрома всегда развивается вследствие диспропорции остеоневрального развития спинного мозга и позвоночного столба, протекает с грубым неврологическим дефицитом (мозаичным сочетанием двигательных, чувствительных, трофических и тазовых нарушений, костно-суставными деформациями нижних конечностей и различными дисфункциями внутренних органов). К патогенетическим элементам врожденного тетеринг-синдрома относятся ишемия (гипоксия) конуса спинного мозга и ККХ (радикулоишемия), развивающаяся вследствие тракции нервно-сосудистых образований поясничного отдела позвоночного канала [1–7].

Этиология, патогенез, патоморфология, клиника и лечение приобретенной формы тетеринг-синдрома еще не изучены [8–20]. Изучение приобретенной формы тетеринг-синдрома, развивающейся при различных заболеваниях поясничного отдела позвоночника и спинного мозга, остается актуальной проблемой научной медицины.

Исходя из того, что подобные патоморфологические субстраты, вызывающие тракцию ККХ и сосудистых образований позвоночного канала в терминальной цистерне спинного мозга, часто встречаются и у больных поясничным остеохондрозом (ПО), мы решили изучить патоморфологические субстраты ПО, приводящие к развитию тетеринг-синдрома. Так как определение патоморфологических субстратов ПО, приводящих к развитию тракции нервно-сосудистых образований терминальной цистерны спинного мозга и экстрадуральных отрезков нервных

корешков, позволяет своевременно диагностировать и выбирать адекватный способ лечения приобретенного тетеринг-синдрома.

**Цель исследования:** изучение патоморфологических субстратов ПО, приводящих к развитию тетеринг-синдрома.

## Методы

Проведено исследование 112 (71 мужчина, 61 женщина) пациентов, прооперированных в нейрохирургическом отделении Самаркандского ГМО по поводу ПО с тетеринг-синдромом. Средняя длительность заболевания –  $7,6 \pm 2,1$  года, вариация от 3 до 12 лет. Средний возраст пациентов составил  $42,0 \pm 5,4$  года (вариация от 30 до 50 лет). Все пациенты получали длительное и безуспешное консервативное лечение.

Критериями включения в исследование послужили:

1. Наличие эпи- и субарахноидального фиброза по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ).
2. Наличие односторонней люмбоишалгии (высокой интенсивности).
3. Неэффективность или кратковременность эффекта от проведенного активного консервативного лечения.
4. Установленный диагноз: ПО с тетеринг-синдромом.

Критерии исключения:

1. Травмы позвоночника в анамнезе.
2. Ранее проведенные операции на позвоночнике.
3. Наличие тяжелых соматических заболеваний.

Пациенты были сходными по возрасту, длительности заболевания и выраженности симптоматики.

Вертебро-неврологическая диагностика проведена по критериям Н. Hall [21], которая включала тщательное клинично-неврологическое исследование, функционально-спондилографическую, компьютерную томографию (КТ) и МРТ-исследования поясничного отдела позвоночника. При помощи функциональной спондилографии определена патологическая подвижность или наличие функционального блока в пораженном позвоночно-двигательном сегменте (ПДС). При помощи мультиспиральной рентгеновской компьютерной томографии (МСКТ)

определены твердотканые патоморфологические элементы ПО.

Исходя из того, что сагиттальные и фасные срезы T<sub>2</sub>-режима МРТ являются базовыми в изучении морфологии тетеринг-синдрома [1–7], тщательно изучены данные МРТ-исследования поясничного отдела позвоночника всех больных. На МРТ поясничного отдела позвоночника кроме общих признаков ПО имели также место характерные (патогномичные) МРТ-признаки тетеринг-синдрома: отсутствие радикулографического эффекта на фасных срезах T<sub>2</sub>-режима – фиброз и гиперденсивная тень (обусловленная арахноидальной кистой) на сагиттальных срезах T<sub>2</sub>-режима [1–7].

Поскольку фиброз и арахноидальная киста в терминальной цистерне спинного мозга, определенные на фасных и сагиттальных срезах T<sub>2</sub>-режима МРТ, служат основными патогномическими симптомами тетеринг-синдрома у больных ПО, для ликвидации тетеринг-синдрома мы выбрали операцию «ламинэктомию с проведением менигоррадикулолизиса».

Для определения эффективности проведенного хирургического способа лечения тетеринг-синдрома у пациентов использовано две шкалы:

1. Для определения интенсивности корешкового болевого синдрома использована специально разработанная шкала самооценки состояния при боли в спине, применяющая принцип визуальной аналоговой шкалы (ВАШ), она предусматривала оценку спонтанной боли в спине, спонтанные боли в ногах, ограничение подвижности при наклоне вперед, ограничение способности сидеть, передвижения, повседневной активности.

Больной должен оценить выраженность каждого из этих симптомов, отметив ее точкой на отрезке 100 мм, при этом 0 на этом отрезке соответствовал отсутствию симптома, противоположный конец – максимально возможной выраженности симптома. Общая оценка в этой шкале определялась суммированием длины 10 отрезков (в мм) и могла колебаться от 0 до 100 [21].

2. Шкала – общая оценка результатов лечения врачом предусматрива-

Рис. 1. Арахноидальная киста в терминальной цистерне спинного мозга



Рис. 2. Отсутствие радикулографического эффекта на МРТ

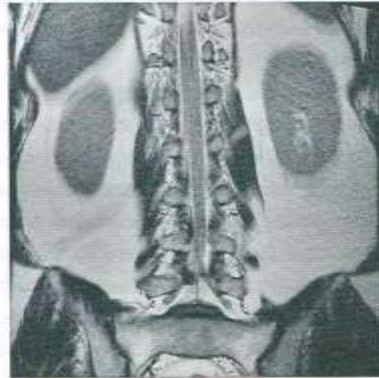


Рис. 3. Сочетание грыжи L4-L5 дисков (черная стрелка) с арахноидальной кистой терминальной цистерны спинного мозга (желтая стрелка)



ла 5 градаций: -1 балл – ухудшение, 0 баллов – отсутствие эффекта; 1 балл – незначительно выраженный эффект, 2 балла – умеренный эффект, 3 балла – значительный эффект [9].

Оценка эффективности проведенного лечения осуществлялась посредством оценки неврологических симптомов до и после проведения хирургического лечения и через год после его проведения.

Данные собирались в специально разработанную форму. Статистическая обработка проводилась с использованием дескриптивных методов и модели ANOVA. Оценка изменения показателей осуществлялась по сравнению с исходным уровнем, а также сравнение показателей проводилось с помощью t-теста.

## Результаты

Результаты клинико-неврологического исследования до проведения хирургического лечения показали, что у всех пациентов имел место люмбаишалгический болевой синдром высокой интенсивности, сопровождавшийся выраженными симптомами натяжения нервных корешков. Грубых неврологических изменений в виде трофических расстройств и деформаций нижних конечностей ни у кого не отмечалось. Изучение клинико-неврологических параллелей показало, что среди клинических симптомов ПО, характерных (патогномичных) только для тетеринг-синдрома, не было.

Результаты функциональной спондилографии поясничного отдела позвоночника показали, что у 23 (20,5%) пациентов присутствовала подвижность ПДС до 4 мм (норма). Патологической подвижности более 4 мм ни у кого не было. На МСКТ у всех пациентов выявлены уменьшенные высоты межпозвоночного диска (МПД), субхондральный склероз, внутрисквозное перемещение пульпозного ядра, явления артроза дугоотростчатых суставов с обеих сторон и гипертрофия желтой связки. У 6 (5%) пациентов отмечались грыжи L4–5 дисков (у 4 пациентов парамедианная, у 2 латеральная), у 5 (4%) пациентов – грыжи L5–S1 диска центральной локализации.

На МР-томограммах кроме общих признаков ПО также отмечались характерные морфологические изменения, вызывающие фиксацию ККХ между собой и к твердой мозговой оболочке, т.е. отмечались патогномичные морфологические изменения в виде фиброза в терминальной цистерне спинного мозга. Отсутствие «радикулографического эффекта» на фасных срезах T<sub>2</sub>-режима МРТ, указывающих на наличие фиброзирующих сплэк между ККХ, между ККХ и твердой мозговой оболочкой, присутствовало у всех пациентов. Гиперденсивные участки серповидной формы – арахноидальная киста в терминальной цистерне, определялась в сагиттальном срезе T<sub>2</sub>-режима МРТ у 49 (44%) пациентов (рис. 1). У этих

пациентов на фасных срезах T<sub>2</sub>-режима МРТ кроме фиброзирующей арахноидальной кисты также определялся фиброз в терминальной цистерне спинного мозга – отсутствие «радикулографического эффекта» (рис. 2).

У 5 (4%) пациентов вместе с грыжей МПД на сагиттальных срезах T<sub>2</sub>-режима МРТ также отмечалась арахноидальная киста, а явление фиброза в терминальной цистерне спинного мозга сочеталось с грыжей МПД у 11 (10%) пациентов (рис. 3).

Интенсивность болевого синдрома после проведения менингоррадикулолиза, т.е. после ликвидации тетеринг-синдрома (натяжения корешков конского хвоста), у всех пациентов уменьшилась (показатели ВАШ) в среднем на 93,6%. Симптомы натяжения нервных корешков регрессировали на следующий день после проведения менингоррадикулолиза, остаточный болевой синдром до 7% регрессировал в течение недели.

Общая оценка результатов хирургического лечения врачом показала, что значительный эффект (3 балла) отмечался у 92 (82%) пациентов, умеренный (2 балла) у 20 (18%). Незначительный

эффект (1 балл), его отсутствие (0 баллов) и ухудшение (-1 балл) ни у кого отмечено не было.

### Обсуждение

Установлено, что в условиях продолжающейся депрессии внутриклеточного энергосинтеза (синтеза АТФ) всегда отмечается активация выброса высокорезактивных свободных радикалов и интермедиаторов кислорода, в результате чего начинается массивная атака макромолекул МПД (агреганов) повышенной концентрацией высокорезактивных свободных радикалов – окислительный стресс. Усиление окислительного стресса в пораженном МПД приводит к прогрессированию главного патогенетического элемента ПО – катаболического (разрушительного) метаболизма с расщеплением агреганов на протеин и мукополисахариды.

В результате увеличения концентрации протеина в МПД усиливается аутоиммунный реактивный воспалительный процесс. Вследствие продолжающегося катаболического метаболизма асептический воспалительный процесс распространяется в эпидуральное пространство и на структуры терминальной цистерны спинного мозга с последующим развитием спаечного (фиброз-

ного) процесса, в эпидуральном пространстве – между ККХ, между ККХ и сосудистыми образованиями, между нервно-сосудистыми образованиями терминальной цистерны спинного мозга и твердой мозговой оболочкой – тетеринг-синдром.

Кроме того, в результате распространения реактивного (асептического) воспалительного процесса в эпидуральное пространство и на перинеальную жировую клетчатку развивается демиелинизация аксонов нервных корешков, что приводит к развитию гипералгезии спинномозговых нервов. Сдавление, или тракция, гипералгезированного ККХ или эпиневрального отрезка спинномозговых нервов приводит к развитию корешкового болевого синдрома.

Значит, тракция гипералгезированного (демиелинизированного) нервного корешка вследствие диско-радикулярного, радикуло-радикулярного, радикуло-васкулярного и дурорадикулярного конфликтов является основным механизмом развития радикулоишемии.

Кроме того, набухание МПД вследствие увеличения концентрации мукополисахаридов приводит к повышению внутридискового давления с усилением болевого синдрома.

Уменьшение или отсутствие радикулографического эффекта на фасных срезах T<sub>1</sub>, серповидная гипертенсивная тень на сагитальном срезе T<sub>2</sub>-режима МРТ (у 44% пациентов) и хороший эффект от менингоградикулолиза служат подтверждением правильности вышеизложенного механизма развития приобретенного тетеринг-синдрома.

### Заключение

На основании вышеизложенных и литературных данных можно сделать следующие выводы:

1. Патологическим механизмом развития приобретенного тетеринг-синдрома у пациентов ПО является радикулоишемия, развивающаяся вследствие тракции нервно-сосудистых образований терминальной цистерны спинного мозга.
2. Основным патоморфологическим элементом ПО, вызывающим тракцию нервно-сосудистых образований терминальной цистерны, является фиброз в каудальной цистерне.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Бектошев О., Бектошев Р. Значение тетеринг синдрома в патогенезе болевого синдрома у пациентов поясничным остеохондрозом. *Вестник врача.* 2019;3:21–7. [Bektoshev O., Bektoshev R. Significance of tethering syndrome in the pathogenesis of pain syndrome in patients with lumbar osteochondrosis. *Vestnik vracha.* 2019;3:21–7. (In Russ.).]
2. Бектошев Р., Эргашев М., Бектошев О., Мультифакторный патогенез поясничного остеохондроза. *Медицинский журнал Узбекистана* 2014;1:16–21. [Bektoshev R., Ergashev M., Bektoshev O., Multifactorial pathogenesis of lumbar osteochondrosis. *Meditsinskii zhurnal Uzbekistana.* 2014;1:16–21. (In Russ.).]
3. Бабажанов А.С., Бектошев О., Бектошев Р.Б., Ахмедов А.У. Патоморфологические элементы поясничного остеохондроза, приводящие к развитию тетеринг синдрома. *Сборник статей III Международной научно-практической конференции, 23 мая 2020 г. Пенза, 2020. С. 178–83.* [Babazhanov A.S., Bektoshev O., Bektoshev R.B., Akhmedov A.U. Pathomorphological elements of lumbar osteochondrosis, leading to the development of tethering syndrome. *Collection of articles of the III International Scientific and Practical Conference, May 23, 2020 Penza, 2020. P. 178–83. (In Russ.).]*
4. Воронов В.Г. Пороки развития спинного мозга и позвоночника у детей (страницы истории, клиника, диагностика, лечение. СПб., 2002. 400 с. [Voronov V.G. Malformations of the spinal cord and spine in children (pages of history, clinic, diagnostics, treatment. St. Petersburg, 2002. 400p. (In Russ.).]
5. Древел О.Н., Кривицкая Г.Н., Акатаев О.В. Морфологические и патогенетические предпосылки к противоболевым операциям в области выходных зон задних корешков. *Вопросы нейрохирургии.* 1996;4:22–5. [Drevell O.N., Kryvitskaya G.N., Akataev O.V. Morphological and pathogenetic prerequisites for analgesic operations in the area of the outlet zones of the dorsal roots. *Voprosy neurokhirurgii.* 1996;4:22–5. (In Russ.).]
6. Зозуля Ю.А., Орлов Ю.М. Врожденные пороки развития позвоночника и спинного мозга. *Украинская медицинская газета.* 2003;16. [Zozulya Yu.A., Orlov Yu.M. Congenital malformations of the spine and spinal cord. *Ukrainskaya meditsinskaya gazeta.* 2003;16. (In Russ.).]
7. Зозуля Ю.А., Педаченко Е.Г., Слынько Е.И. Хирургическое лечение нейрокомпрессионных пояснично-крестцовых болевых синдромов. К., 2006. С. 213–36. [Zozulya Yu.A., Pedachenko E.G., Slynko E.I. Surgical treatment of neurocompression lumbosacral pain syndromes. K., 2006. S. 213–36. (In Russ.).]
8. Зябров А.А. Синдром фиксированного спинного мозга (клиника, диагностика, хирургическая коррекция, ближайшие и отдаленные результаты) в детском возрасте. *Дисс. канд. мед. наук.* СПб., 2012. [Zyabrov A.A. Fixed spinal cord syndrome (clinic, diagnostics, surgical correction, immediate and long-term results) in childhood. *Diss. Cand. of Med. Sciences.* SPb., 2012.

- (In Russ.).
9. Колесникова Н.Г. Аноректальные дисфункции при незаращении дуг позвонков пояснично-крестцового отдела. Дисс. канд. мед. наук. СПб., 2004. [Kolesnikova N.G. Anorectal dysfunction with non-closure of the arches of the lumbosacral vertebrae. Diss. Cand. of Med. Sciences. SPb., 2004. (In Russ.).]
  10. Курбанова Н.М., Ботиров Н.Т., Худойбердиев К.Т. Этиологические аспекты стеноза поясничного отдела позвоночного канала. Хирургия Узбекистана. 2000;3:57–8. [Kurbanov N.M., Botirov N.T., Khudoiberdiev K.T. Etiological aspects of stenosis of the lumbar spinal canal. *Khirurgiya Uzbekistana*. 2000;3:57–8. (In Russ.).]
  11. Левин О.С. Применение хондропротектора алфлутона в лечении вертеброгенной лумбоишалгии. Научно-практическая ревматология. 2003;2:61–9. [Levin O.S. The use of chondroprotector alflutop in the treatment of vertebrogenic lumbar ischialgia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2003;2:61–9. (In Russ.).]
  12. Маждия Н.М., Дузмуродов М.И., Курбанов Н.М. Врожденные спинномозговые грыжи. Ташкент, 1981. 124 с. [Mazhidov N.M., Duzmurodov M.I., Kurbanov N.M. Congenital spinal hernia. Tashkent, 1981. 124 p. (In Russ.).]
  13. Мусаллатов Х.А., Агапесов А.Г. Хирургическая реабилитация корешкового синдрома при остеохондрозе поясничного отдела позвоночника (микрохирургическая и пункционная дискэктомия). М., 1998. 88 с. [Musallatov Kh.A., Agapesov A.G. Surgical rehabilitation of radicular syndrome in osteochondrosis of the lumbar spine (microsurgical and puncture discectomy). M., 1998. 88 p. (In Russ.).]
  14. Педаченко Ю.Е. Стеноз поясничного отдела позвоночного столба. Украинский неврологический журнал. 2009;4:9–13. [Pedachenko Yu.E. Stenosis of the lumbar spine. *Ukrainskii nevrologicheskii zhurnal*. 2009;4:9–13. (In Russ.).]
  15. Радкова А.Б., Ларионов С.Н., Сороковников В.А. Фиксированные спинной мозг (обзор литературы). Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2011;4(80) часть 1:348–53. [Radkova A.B., Larionov S.N., Sorokovnikov V.A. Fixed spinal cord (literature review). *Vyulleten' VSNtS SO RAMN*. 2011;4(80) part 1:348–53. (In Russ.).]
  16. Anderson S.R., Racz G.B., Heavner J. Evolution of epidural lysis of adhesions. *Pain Physician*. 2000;3:262–70.
  17. Manchikanti L., Paganati R.R., Bakht C.E., et al. Role of adhesiolysis and hypertonic saline neurelysis in management of low back pain. Evaluation of modification of Racz Protocol. *Pain Digest*. 1999;9:91–6.
  18. Holm S., Baranto A., Kaigle Holm A., et al. Reactive changes in the adolescent porcine spine with disc degeneration due to endplate injury. *Vet Comp Orthop Traumatol*. 2007;20(1):12–7.
  19. Batti M.C., Videman T., Kaprio J., et al. The Twin Spine Study: contributions to a changing view of disc degeneration. *Spine J*. 2009;9(1):47–59. doi: 10.1016/j.spinee.2008.11.011.
  20. Cormac T. Taylor Interdependent roles for hypoxia inducible factor and nuclear factor- $\kappa$ B in hypoxic inflammation. *J Physiol*. 2008;586(17):4055–59. doi: 10.1113/jphysiol.2008.157669.
  21. Hall H. Back pain. In: J.N. Noseworthy *Neurological Therapeutics*. Martin Dunitz, 2003. P. 193–207.

Поступила / Received: 10.03.2020

Принята в печать / Accepted: 30.04.2021

Автор для связи: Рахматилло Бектошев, зав. нейрохирургическим отделением, Самаркандское городское медицинское объединение, Самарканд, Республика Узбекистан; Bektoshev@mail.ru

Corresponding author: Rakhmatillo Bektoshev, Head of the Neurosurgical Department, Samarkand City Medical Association, Samarkand, Republic of Uzbekistan; Bektoshev@mail.ru

© Ж.Д. Хужахмедов, Л.И. Шевченко, Х.Я. Каримов, Т.Р. Алимов, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.102-106>

## Эффективность действия нового кровезаменителя реоамбрасола при экспериментальной токсической гипоксии

Ж.Д. Хужахмедов<sup>1</sup>, Л.И. Шевченко<sup>2</sup>, Х.Я. Каримов<sup>2</sup>, Т.Р. Алимов<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Молекулярно-генетическая лаборатория «GenoTechnologiya», Ташкент, Республика Узбекистан

<sup>2</sup> Отдел молекулярной медицины и клеточных технологий, Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Республика Узбекистан

## The effectiveness of the new blood substitute rheoambrosol in experimental toxic hypoxia

Zh.D. Khuzhakhmedov<sup>1</sup>, L.I. Shevchenko<sup>2</sup>, Kh.Ya. Karimov<sup>2</sup>, T.R. Alimov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Molecular Genetic laboratory «GenoTechnologiya», Tashkent, Republic of Uzbekistan

<sup>2</sup> Department of Molecular Medicine and Cell Technologies, Republican Specialized Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Republic of Uzbekistan

**Обоснование (актуальность).** Увеличение числа смертельных случаев при гипоксических состояниях определяет необходимость применения более эффективной антигипоксической инфузионно-трансфузионной терапии. Используя разработанный в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова (ИХРВ) АН РУз полисахарид и биоэнергетический субстрат в Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии (РСНПМЦГ) Минздрава РУз, разработан кровезаменитель: реоамбрасол, способный защищать клетки от свободно радикального окисления и восстанавливать нарушенный энергетический обмен в клетках при гипоксии.

**Цель исследования:** оценить эффективность действия нового кровезаменителя реоамбрасола на содержание гипоксией индуцированного фактора (HIF-1 $\alpha$ ), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантную систему при токсической гипоксии.

**Методы.** Постановку модели токсической гипоксии осуществляли на беспородных крысах-самцах. В крови подопытных животных определяли содержание HIF-1 $\alpha$ , биохимические показатели с использованием тест-систем HUMAN (HUMAN GmbH, Германия), интенсивность ПОЛ по уровню малонового диальдегида, активность ферментов антиоксидантной системы (АОС): каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионредуктазы и глутатионпероксидазы.

**Результаты.** Действие реоамбрасола проявилось четко и показало, что новый кровезаменитель восстанавливает биохимические показатели и снижает содержание HIF-1 $\alpha$  и баланс системы ПОЛ/АОС при токсической гипоксии более эффективно по сравнению с реополиглюкином. Биологически активный состав, включающий полисахарид и биоэнергетический субстрат, обладает хорошими антигипоксическим, антиоксидантным, дезинтоксикационным, мембранопротекторным эффектами, что позволяет рекомендовать его при различных гипоксических токсических состояниях.

**Выводы.** Созданный новый кровезаменитель реоамбрасол, содержащий полисахарид и биоэнергетический субстрат, восстанавливал структурно-функциональные параметры печени, что проявлялось замедлением процесса цитолиза, холестаза при токсической гипоксии. Новый кровезаменитель обладает антигипоксическим действием, снижая уровень гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$  в 4,5 раза ( $p < 0,05$ ). Реоамбрасол обладает антиоксидантным действием, снижает интенсивность процессов ПОЛ и восстанавливает активность ферментов АОС.

**Ключевые слова:** реоамбрасол, токсическая гипоксия, гипоксия-индуцибельный фактор (HIF-1 $\alpha$ ), перекисное окисление липидов, антиоксидантная система

**Для цитирования:** Хужахмедов Ж.Д., Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Алимов Т.Р. Эффективность действия нового кровезаменителя реоамбрасола при экспериментальной токсической гипоксии. Фарматека. 2021;28(13):102–106. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.102-106

**Objective.** Assessment of the effect of the new blood substitute rheoambrosol on the hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ) level, lipid peroxidation (LPO) and the antioxidant system in toxic hypoxia.

**Methods.** The model of toxic hypoxia was performed in outbred male rats. In the blood of experimental animals, the HIF-1 $\alpha$  level, biochemical parameters using HUMAN test systems (HUMAN GmbH, Germany), the intensity of lipid peroxidation by the level of malondialdehyde, the activity of enzymes of the antioxidant system (AOS): catalase, superoxide dismutase, glutathione reductase and glutathione peroxidase were determined.

**Results.** The action of rheoambrosol was clearly manifested and showed that the new blood substitute restores biochemical parameters and reduces the HIF-1 $\alpha$  level and the balance of the LPO/AOS system in toxic hypoxia more effectively than rheopolyglucin. The biologically active composition, including a polysaccharide and a bioenergetic substrate, has good antihypoxic, antioxidant, detoxifying, membrane-protective effects, which makes it possible to recommend it for various hypoxic toxic conditions.

**Conclusion.** The created new blood substitute rheoambrosol, containing a polysaccharide and a bioenergetic substrate, restored the structural and functional parameters of the liver, which was manifested by a slowdown in the process of cytolysis, cholestasis in



*toxic hypoxia. The new blood substitute has an antihypoxic effect, reducing the level of hypoxia-inducible factor HIF-1 $\alpha$  by 4.5 times ( $p < 0.05$ ). Rheoambrosol has an antioxidant effect, reduces the intensity of LPO processes and restores the activity of AOS enzymes.*

**Keywords:** rheoambrosol, toxic hypoxia, hypoxia-inducible factor (HIF-1 $\alpha$ ), lipid peroxidation, antioxidant system

**For citations:** Khuzhakhmedov Zh.D., Shevchenko L.I., Karimov Kh.Ya., Alimov T.R. The effectiveness of the new blood substitute rheoambrosol in experimental toxic hypoxia. *Farmateka*. 2021;28(13):102–106. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateka.2021.13.102-106

## Обоснование

Увеличением числа смертельных случаев при гипоксических состояниях определяется необходимость использования более эффективной антигипоксической инфузионно-трансфузионной терапии, способной защищать организм от осложнений, вызываемых недостатком кислорода [1, 2].

Основополагающим фактором терапии гипоксических состояний является разработка и внедрение в медицинскую практику средств, способных корректировать нарушения энергетического обмена и их последствия, тем самым повышая устойчивость клеток, органов и организма в целом к недостатку кислорода и другим воздействиям, нарушающим энергопродукцию.

Особое значение приобретают работы с использованием полисахаридов и биоэнергетических субстратов, которые помимо минимальной токсичности имеют антигипоксические, антиоксидантные и цитопротекторные свойства [3].

В институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю. Юнусова (ИХРВ) АН РУз разработан полисахарид – биологически активное вещество из местного растительного сырья, способное регулировать жизнедеятельность клеток, восстанавливать нарушенные функции органов, обладающее антибиотической, противовирусной, противоопухолевой, антиоксидантной, дезинтоксикационной, антирадиационной, иммуностимулирующей активностью [4, 5]. С использованием полисахарида и биоэнергетического субстрата в Республиканском специализированном научно-практическом центре гематологии (РСНПМЦГ) Минздрава РУз разработан кровезаменитель реоамбросол, способный защищать клетки от свободно радикального окисления и восстанавливать нарушенный энергетический обмен в клетках при гипоксии [6].

**Цель исследования:** оценить эффективность действия нового кровезаменителя реоамбросола на содержание гипоксией индуцированного фактора (HIF-1 $\alpha$ ), перекисное окисление липидов (ПОЛ) и антиоксидантной системы (АОС) при токсической гипоксии.

## Методы

Постановку модели токсической гипоксии осуществляли на 100 беспородных крысах-самцах. Модель острой гемической гипоксии воспроизводили однократным введением под кожу спины крыс 4%-ного раствора нитрита натрия в дозе 90 мг/кг. Выбор доз был обусловлен предварительным титрованием нитрита натрия, а также данными, опубликованными в работах авторов (Н.Ф. Иваницкая, 1976; Д.В. Срубиллин, 2004; Р.К. Игбаев, 2006) [7].

Все животные, использованные в эксперименте, были разделены на следующие четыре равные группы: I (интактную) группу составили крысы ( $n=10$ ), находившиеся на обычном лабораторном рационе. Животные, у которых вызывали гемическую гипоксию, через 48 часов после введения токсиканта были разделены следующим образом: II – контрольная группа, животные с токсической гипоксией без лечения ( $n=10$ ); III – группа сравнения, крысы с токсической гипоксией после инфузии реополиглюкина ( $n=15$ ); IV – опытная группа, крысы с токсической гипоксией после инфузии реоамбросола ( $n=19$ ). Таким образом, эффективность кровезаменителей при токсической гипоксии исследовали на 54 крысах.

Инфузионную терапию в III и IV группах проводили путем введения кровезаменителей в хвостовую вену крысам в дозе 5 мл/кг массы тела в течение 5 дней. Через 24 часа после заключительного введения препаратов для определения состояния моноокси-

геназной системы печени крыс ввели в гексеналовый сон по общепринятой методике, продолжительность которого определяли после подкожного введения 0,6%-ного водного раствора гексенала в дозе 60 мг/кг, которая отражает детоксицирующую функцию печени [8], и через 24 часа после него животных забивали под легким эфирным наркозом.

В плазме крови подопытных животных определяли содержание HIF-1 $\alpha$ . Концентрацию HIF-1 $\alpha$  определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА, ELISA) с использованием набора для иммуноферментного исследования «Cloud-Clone corp.» (США), согласно инструкции, приложенной к набору. Измерения производили при длине волны 450 нм на микропланшетном фотометре MR96 (Mindray, Китай). Полученные результаты выражали в нг/мл.

В сыворотке крови определяли биохимические показатели с использованием тест-систем HUMAN (HUMAN GmbH, Германия) на полуавтоматическом биохимическом анализаторе BA88A (Mindray, Китай) [9].

Интенсивность ПОЛ в сыворотке крови определяли по уровню малонового диальдегида (МДА) [10]. Определяли активность ферментов АОС: каталазы, супероксиддисмутазы (СОД) [11], глутатионредуктазы (ГР) и глутатионпероксидазы (ГП) [12]. Все измерения производили на спектрофотометре UNICO2800 (United Products and Instruments, Inc., США).

Статистическая обработка полученных данных производилась с использованием программ «Excel» и «Biostat 4.03». Критерием статистической значимости было значение  $p < 0,05$ .

## Результаты

После введения нитрита натрия у животных наблюдалось развитие син-

Таблица 1. Изменение биохимических показателей крови при токсической гипоксии и после лечения кровезаменителями (M±m)

Параметры	Интактные,	Токсическая гипоксия,	После 5-дневного лечения кровезаменителями	
	I группа (n=20)	II группа (n=10)	III группа (n=15)	IV группа (n=19)
АЛТ, ЕД/л (U/L) (м: до 37/ж: до 31)	0,63±0,09	8,2±1,1* p <sub>1</sub> <0,05	4,2±0,4** p <sub>2</sub> <0,05	2,2±0,2** p <sub>2</sub> <0,05
АСТ, ЕД/л (U/L) (м: до 40/ж: до 31)	0,41±0,06	5,2±0,6* p <sub>1</sub> <0,05	3,1±0,3** p <sub>2</sub> <0,05	1,8±0,2** p <sub>2</sub> <0,05
Билирубин общий, мкмоль/л (до 19 мкмоль/л)	10,5±1,7	26,3±3,7 p <sub>1</sub> <0,05	21,9±2,1** p <sub>2</sub> <0,05	13,1±0,9* p <sub>2</sub> <0,05
Билирубин прямой, мкмоль/л (до 4,3 мкмоль/л)	2,4±0,4	4,1±0,7* p <sub>1</sub> <0,05	3,3±0,4* p <sub>2</sub> <0,05	2,7±0,2# p <sub>2</sub> <0,05

Здесь и далее: \* достоверность (p<0,05) по сравнению с интактной группой (с I группой); \*\* то же (p<0,05) по сравнению с гипоксией (со II группой); # то же (p<0,05) по сравнению результатов лечения реополиглокина и реоамбрасола (с III группой).

дрома цитолиза (повышение в сыворотке крови крыс уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ) в 13 и 12,7 раза соответственно и холестаза (увеличение общего билирубина в 2,5 и прямого в 4,1 раза) (p<0,05, табл. 1).

Концентрация HIF-1α в крови при токсической гипоксии возрастала в 6,4 раза (p<0,05) (табл. 2).

Интересные результаты, полученные при исследовании ПОЛ в крови (уровня МДА, диеновых конъюгатов и диеновых кетонов), показали увеличение как промежуточных, так и конечных продуктов ПОЛ (табл. 2). Так, в плазме МДА повысилось в 2,0 раза (p<0,05), диеновые кетоны в 1,9 (p<0,05), диеновые конъюгаты в 2,1 раза (p<0,05). Гиперлипเปอร์оксидация может быть обусловлена дисбалансом в систе-

ме АОС. Для этой цели была изучена активность АОС в плазме крови. Активность ферментов системы АОС при гипоксии изменялась следующим образом: каталазы снижалась в 1,6 раза (p<0,05), ГР понижалась в 1,4 (p<0,05), глутатиопероксидазы (ГПО) в 1,5 (p<0,05), СОД в 2,4 раза (p<0,05).

Таким образом, введение нитрита натрия вызывает цитолиз, холестаз, гипоксию, активизацию процессов ПОЛ и истощение факторов антиоксидантной защиты в крови.

Введение крысам нитрита натрия приводило к гибели 50% животных (p<0,05). Применение кровезаменителя реоамбрасола, содержащего полисахарид и биоэнергетический субстрат при интоксикации нитритом натрия, приводило к снижению смертности до 5% (p<0,05), которая после примене-

ния реополиглокина доходила до 25% (p<0,05).

После введения кровезаменителя реоамбрасола происходило снижение уровня АЛТ в 3,7 раза (p<0,05), а АСТ в 2,9 (p<0,05), общего и прямого билирубина в 2,0 (p<0,05) и 1,5 раза (p<0,05) соответственно (табл. 1), по сравнению со II группой (токсическая гипоксия). При этом по сравнению со значениями данных биохимических показателей после введения реополиглокина концентрация АЛТ была ниже на 47,6% (p<0,05), АСТ на 41,9% (p<0,05), общего билирубина на 40,2% (p<0,05) и прямого билирубина – на 18,2% (p<0,05).

Использование кровезаменителя реоамбрасола приводит к вымыванию токсических метаболитов нарушенного обмена веществ.

Таблица 2. Изменения содержания HIF-1α, ПОЛ и АОС в сыворотке крови показателей при токсической гипоксии и после инфузии кровезаменителей у крыс (M±m)

Параметры	Интактные	Токсическая гипоксия	После 5-дневного лечения кровезаменителями	
	I группа (n=20)	II группа (n=10)	III группа (n=15)	IV группа (n=19)
HIF-1α, нг/мл	0,07±0,008	0,45±0,028* p <sub>1</sub> <0,001	0,29±0,016* p <sub>1</sub> <0,001; p <sub>2</sub> <0,05	0,10±0,005*, * p <sub>2</sub> <0,0001; p <sub>2</sub> <0,01
МДА, нмоль/мл	3,2±0,17	7,1±0,34* p <sub>1</sub> <0,05	5,3±0,21** p <sub>2</sub> >0,05	3,4±0,15* p <sub>2</sub> <0,05
ДКЕТ, отн. ед.	0,17±0,016	0,33±0,04* p <sub>1</sub> <0,05	0,28±0,03 p <sub>2</sub> >0,05	0,20±0,02 p <sub>2</sub> <0,05
ДКОН, отн. ед.	1,2±0,06	2,4±0,16* p <sub>1</sub> <0,05	2,0±0,10* p <sub>2</sub> >0,05	1,4±0,2* p <sub>2</sub> <0,05
Каталаза, мкмоль/мин/мл	45,7±2,3	28,4±1,5 p <sub>1</sub> <0,05	34,8±2,2 p <sub>2</sub> >0,05	44,4±3,5 p <sub>2</sub> <0,05
СОД, у.е./мг Hb	2,6±0,14	1,1±0,08 p <sub>1</sub> <0,05	1,8±0,09 p <sub>2</sub> >0,05	2,4±0,13 p <sub>2</sub> <0,05
ГР, мкМ НАДФН2/мин × Hb	2,3±0,6	1,6±0,08 p <sub>1</sub> <0,05	1,9±0,10 p <sub>2</sub> >0,05	2,2±0,09 p <sub>2</sub> <0,05
ГПО, усл.ед./мг Hb	0,3±0,02	0,20±0,04 p <sub>1</sub> <0,05	0,24±0,01 p <sub>2</sub> >0,05	0,29±0,02 p <sub>2</sub> <0,05
КПОЛ/АОС, усл. ед.	0,10±0,011	0,32±0,038* p <sub>1</sub> <0,05	0,21±0,016** p <sub>2</sub> >0,05	0,11±0,010** p <sub>2</sub> <0,05

Примечание. ДКЕТ – диеновые кетоны, ДКОН – диеновые конъюгаты, Hb – гемоглобин, НАДФН2 – никотинамидадениндинуклеотидфосфат.

После применения реоамбрасола концентрация HIF-1 $\alpha$  была ниже в 4,5 раза ( $p_2 < 0,0001$ ), что по сравнению с результатом, полученным после применения реополиглокина, было ниже на 65,5% ( $p_3 < 0,05$ ).

Внутривенная инфузия реоамбрасола восстанавливает показатели ПОЛ и активирует ферменты системы АОС в крови. Показатели ПОЛ в крови после введения кровезаменителя реоамбрасола снизились. Так, содержание МДА, диеновых кетонов, диеновых конъюгатов в крови достоверно снижалось в 1,9 ( $p_2 < 0,05$ ), 1,7 ( $p_2 < 0,05$ ) и в 1,8 раза ( $p_2 < 0,05$ ) соответственно относительно значений животных после интоксикации. Причем они были ниже, чем после введения реополиглокина, на 35,8% ( $p_3 < 0,05$ ), 28,6 ( $p_3 < 0,05$ ) и на 30,0% ( $p_3 < 0,05$ ) соответственно.

Происходила активация каталазы в 1,6 раза ( $p_2 < 0,05$ ), СОД в эритроцитах в 2,2 ( $p_2 < 0,05$ ), ГПО в 1,5 ( $p_2 < 0,05$ ) и ГР в 1,4 раза ( $p_1 < 0,05$ ) относительно группы животных с токсической гипоксией, в то время как по сравнению с эффектом от введения реополиглокина активность каталазы была выше на 27,1% ( $p_3 < 0,05$ ), СОД на 33,3 ( $p_3 < 0,05$ ), ГР на

15,8 ( $p_3 < 0,05$ ) и ГПО на 20,8% ( $p_3 < 0,05$ ) (табл. 2).

Для всех животных проведен гексеналовый сон, характеризующий эффективность действия нового кровезаменителя. Так, после введения нитрита натрия продолжительность гексеналового сна увеличивалась в 4 раза по сравнению с интактными животными, а после инфузии реоамбрасола в 2 раза короче, в случае реополиглокина в 1,4 раза по сравнению с интоксикацией.

### Обсуждение

Таким образом, инфузия реоамбрасола влияла на структурно-функциональные параметры печени, что проявлялось замедлением процесса цитолиза, холестаза.

Применение кровезаменителей сказывалось на восстановлении детоксицирующей функции печени, что проявлялось ускорением метаболизма гексенала, и это приводило к уменьшению явлений эндогенной интоксикации.

Действие кровезаменителя реоамбрасола проявилось четко, было более эффективным по сравнению с реополиглокином. Биологически активный состав, включающий полисахарид и

биоэнергетический субстрат, обладает хорошими антигипоксическим, антиоксидантным, дезинтоксикационным, мембранопротекторным действиями, что позволяет рекомендовать его при различных гипоксических токсических состояниях.

### Выводы

Созданный новый кровезаменитель реоамбрасол, содержащий полисахарид и биоэнергетический субстрат, восстановил структурно-функциональные параметры печени, что проявилось замедлением процесса цитолиза, холестаза при токсической гипоксии.

Новый кровезаменитель обладает антигипоксическим эффектом, снижая уровень гипоксия-индуцибельного фактора HIF-1 $\alpha$  в 4,5 раза ( $p_1 < 0,05$ ).

Реоамбрасол обладает антиоксидантным действием, снижает интенсивность процессов ПОЛ и восстанавливает активность ферментов АОС.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Лукьянова Л.Д. Современные проблемы адаптации к гипоксии. Сигнальные механизмы и их роль в системной регуляции. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2011;1:3–19. [Luk'yanova L.D. Modern problems of adaptation to hypoxia. Signaling mechanisms and their role in systemic regulation. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya. 2011;1:3–19. (In Russ.).]
2. Wu, Ko J., Ju C., et al. Hypoxia signaling in human diseases and therapeutic targets. *Lee J Exp Mol Med.* 2019;51:1–13. Doi: 10.1038/s12276-019-0235-1.
3. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях. Фундаментальные исследования. 2011;6:166–70. [Srubillin D.V., Enikeev D.A., Myshkin V.A. Antiradical and antioxidant activity of a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid and its effectiveness in hypoxic conditions. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011;6:166–70. (In Russ.).]
4. Рахманбердыева Р.К., Филиппов М.П. Исследование семян *Gleditsia macrocartha* методом ИК-спектроскопии. *Химия природных соединений.* Ташкент. 2011;2:166–68. [Rakhmanberdiyeva R.K., Filippov M.P. Issledovaniye semyan *Gleditsia macrocartha* metodom IK-spektroskopii. *Khimiya prirodnye soedineniya.* Tashkent. 2011;2:166–68. (In Russ.).]
5. Rakhmanberdiyeva R.K. Arabinogalactomannan from *Gleditsia macrocartha* Seeds. *Chem. Natural. Compounds.* New-York. Spring. 2009; 2(45):145–47.
6. Шевченко Л.И., Каримов Х.Я., Рахманбердыева Р.К., Сагдуллаев Ш.Ш. Полифункциональный кровезаменитель гемодинамического действия. Патент IAP 06029 от 28.10.2015. Расмий ахборотнома. 2019;11(223):59–9. [Shevchenko L.I., Karimov Kh.Ya., Rakhmanberdiyeva R.K., Sagdullayev Sh.Sh. Multifunctional blood substitute for hemodynamic action. Patent IAP 06029 от 28.10.2015. *Rasmiy akhborotnoma.* 2019;11(223):59–9. (In Russ.). URL: [http://baza.ima.uz/upload/Bulletin/2019/11\(223\)%2030-11-2019/bul-11.pdf](http://baza.ima.uz/upload/Bulletin/2019/11(223)%2030-11-2019/bul-11.pdf)
7. Срубиллин Д.В., Еникеев Д.А., Мышкин В.А. Антирадикальная и антиоксидантная активность комплексного соединения 5-окси-6-метилурацила с янтарной кислотой и его эффективность при гипоксических состояниях. Фундаментальные исследования. 2011;6:166–70. [Srubillin D.V., Enikeev D.A., Myshkin V.A. Antiradical and antioxidant activity of a complex compound of 5-hydroxy-6-methyluracil with succinic acid and its effectiveness in hypoxic conditions. *Fundamental'nye issledovaniya.* 2011;6:166–70. (In Russ.).]
8. Удовенко Е.В., Быкова И.В. Изучение механизма защитного действия производного 1-алкенилимидазола в условиях острой гипобарической гипоксии. Безопасность жизнедеятельности: наука, образование, практика. Материалы VII Межрегиональной научно-практической конференции с международным участием: сборник научных статей. Под ред. О.А. Федорова, В.В. Моисеева. 2017. С. 125–27. [Udovenko E.V., Bykova I.V. Study of the mechanism of the protective action of the 1-alkenylimidazole derivative under conditions of acute hypobaric hypoxia. *Life safety: science, education, practice. Materials of the VII Interregional*

scientific-practical conference with international participation: collection of scientific articles. Ed. by O.A. Fedorov, V.V. Moiseev. 2017. P. 125–27. (In Russ.)

9. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований. М., 2011. 750 с. [Kamyshnikov V.S. Clinical laboratory research methods. M., 2011. 750 p. (In Russ.)]
10. Ангалева М.М., Авдеева Е.В., Быстрова Н.А. Исследование антиоксидантной активности антигипоксантов различного механизма действия и L-норвалина в условиях гемической

гипоксии. Медико-фармацевтический журнал «Пульс». 2016;18(2):159–63. [Angaleva M.M., Avdeyeva Ye.V., Bystrova N.A. Study of antioxidant activity of antihypoxants of various mechanisms of action and L-norvaline under conditions of hemichypoxia. Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Puls». 2016;18(2):159–63. (In Russ.)]

11. Гончаренко М.С., Семко Г.А., Падкая Е.А. Оптимизация обследования здоровья школьников путем использования диагностики эндогенного токсикоза и антиоксидантной защиты. Валеология. 2011;3:11–4. [Goncharenko M.S., Semko G.A.,

Gladkaya Ye.A. Optimization of health examination of schoolchildren by using diagnostics of endogenous toxicosis and antioxidant protection. Valeologiya. 2011;3:11–4. (In Russ.)]

12. Гунна Л. Окислительный стресс и адаптация: метаболические аспекты влияния физической нагрузки. Наука в олимпийском спорте. 2013;4:19–25. [Gunna L. Oxidative stress and adaptation: metabolic aspects of the influence of physical activity. Nauka v olimpiyskom sporte. 2013;4:19–25. (In Russ.)]

Поступила / Received: 19.04.2021

Принята в печать / Accepted: 27.05.2021

Автор для связи: Тимур Рауфович Алимов, к.м.н., врач-гематолог, старший науч. сотр. научно-исследовательского гранта, Республиканский научно-практический медицинский центр гематологии, Ташкент, Узбекистан; altirar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4432-5694>; Web of Science ResearcherID: W-1563-2017

Corresponding author: Timur R. Alimov, Cand. Sci. (Med.), Hematologist, Senior Researcher, Republican Scientific and Practical Medical Center of Hematology, Tashkent, Uzbekistan; al-tirar@mail.ru; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4432-5694>; Web of Science ResearcherID: W-1563-2017

## ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Уважаемые авторы приглашаем Вас к сотрудничеству с журналом «Фарматека».

«Фарматека» – это рецензируемый медицинский журнал, входящий в перечень ВАК, выпускающий 14 постоянных тематических номеров в год по разным специальностям, а также несколько специализированных выпусков по узким тематикам.

К рассмотрению принимаются статьи, напечатанные стандартным шрифтом 14 через 1,5 интервал, рисунки предоставляются отдельно. Статья должна содержать официальное направление учреждения, в котором проведена работа. На первой странице должны быть виза и подпись научного руководителя, заверенная круглой печатью учреждения. На последней – подписи всех авторов, подтверждающие право на ее публикацию в журнале и размещение на сайте издательства.

### Статья должен включать:

- название;
- фамилии и инициалы авторов, ORCID/Scopus ID всех авторов;
- аффилиацию – полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа;
- информацию об авторе для корреспонденции: ФИО полностью, ученая степень, должность, место работы, контакты (e-mail, телефон);
- резюме и ключевые слова (на русском и английском языках);
- рисунки и таблицы (на усмотрение автора);
- библиографию.

В конце статьи должны быть раскрыты конфликт интересов и источник финансирования.

Все материалы предоставляются по электронной почте на адрес редакции: [pharmateca@yandex.ru](mailto:pharmateca@yandex.ru)

### Резюме

Объем резюме должен быть не более 200–250 слов. Также указываются «ключевые слова» (от 3 до 10 слов), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Для оригинальных статей обязательно наличие структурированного резюме (обоснование, цель, методы, результаты, заключение).

### Текст

Объем оригинальной статьи около 7–8 страниц, кратких сообщений и заметок из практики – 3–4 страницы. Обзоры не должны превышать 12 страниц. Для статей разного типа существуют соответствующие шаблоны оформления и структурирования, представленные на сайте журнала.

**Таблицы.** Каждая таблица должна иметь название и порядковый номер соответственно упоминанию ее в тексте. Столбцы в таблице должны иметь краткие заголовки. Все пояснения, включая расшифровку аббревиатур, размещаются в сносках.

**Иллюстрации и подписи к ним.** Формат файла рисунка tiff или jpeg, расширение от 300 dpi, размер от 1 Мб. Нумерация рисунков дается арабскими цифрами согласно порядку их упоминания в тексте. Подпись к рисунку состоит из названия и «легенды» (объяснения частей рисунка, символов, стрелок и других его деталей).

**Библиография.** Источники перечисляются строго в порядке цитирования (ссылок на них в тексте), арабскими цифрами в квадратных скобках. Для русскоязычных источников оформляется транслитерация (авторы и название журнала – транслитерация, название статьи/книги – английский перевод). Если статья, имеет DOI, необходимо его указать.

### Примеры оформления:

#### Книги

- Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная артериальная гипертензия как патология клеточных мембран. М., 1987. [Postnov Yu.V., Orlov S.N. Primary hypertension as a pathology of cell membranes. Moscow, 1987. (In Russ.)]
- Levey A.S. Clinical evaluation of renal function. In Greenberg A. (ed.) Primer on kidney disease. San Diego (California): Academic Press, 1998. P. 20–27.

#### Журналы

- Вербовая Н.И., Капралова И.Ю., Вербовой А.Ф. Содержание остеопротегерина и адипокинов при гипотиреозе у женщин. Врач. 2014;8:66–8. [Verbovaya N.I., Kapralova I.YU., Verbovoj A.F. The content of osteoprotegerin and adipokines in hypothyroidism in women. Vrach. 2014;8:66–8. (In Russ.)]
- Peralta C.A., Shlipak M.G., Wasser-Fyr C., Bosworth H., Hoffman B., Martins S., Oddone E., Goldstein M.K. Association of antihypertensive therapy and diastolic hypotension in chronic kidney disease. Hypertension. 2007;50:474–80. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.107.088088

Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи. Статьи, ранее опубликованные или направленные в другой журнал, к публикации не принимаются. Статьи, несоответствующие указанным требованиям, могут быть возвращены авторам без рассмотрения.

По всем интересующим вопросам просьба обращаться в редакцию: тел. 8 (909) 150-02-82; e-mail: [pharmateca@yandex.ru](mailto:pharmateca@yandex.ru)

Редакция журнала также помогает в подготовке и выпуске книг и методических пособий.

© Ю.И. Хабарова, А.А. Таппахов, Т.Е. Попова, 2021  
 DOI: <https://dx.doi.org/10.18565/pharmateca.2021.13.107-111>

## Влияние дофаминергической терапии на когнитивные функции пациентов с болезнью Паркинсона

Ю.И. Хабарова<sup>1</sup>, А.А. Таппахов<sup>1,2</sup>, Т.Е. Попова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия

<sup>2</sup> Северо-Восточный федеральный университет им. М.К. Аммосова, Якутск, Россия

## Effect of dopaminergic therapy on cognitive function in patients with Parkinson's disease

Yu.I. Khabarova<sup>1</sup>, A.A. Tappakhov<sup>1,2</sup>, T.E. Popova<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia

<sup>2</sup> M.K. Ammosov North-Eastern Federal University, Yakutsk, Russia

Болезнь Паркинсона (БП) – это нейродегенеративное заболевание с хроническим прогрессирующим течением, причиной которого являются необратимые дегенеративные изменения дофаминергических нейронов черной субстанции со снижением уровня дофамина в базальных ганглиях. До настоящего времени БП остается неизлечимым заболеванием, но имеющийся терапевтический арсенал намного облегчает симптомы заболевания. Возникновение определенных трудностей при выявлении БП на ранних стадиях заболевания ведет к снижению эффективности лечения, а от своевременной и правильной постановки диагноза, наоборот, будет зависеть положительная результативность лечения БП. В терапевтическом подходе при БП должны учитываться тяжесть состояния, возрастные критерии и индивидуальные особенности. При БП нейрокognitive нарушения, такие как получение информации, переработка и его анализ, уступают лишь моторным и вегетативным симптомам. По данным некоторых исследователей, в начальной стадии при БП у пациентов до 70 лет деменция выявлялась в 17%, а после 70 лет – в 83% случаев. При выполнении пациентами нейропсихологических тестов улучшается когнитивный статус благодаря восполнению дефицита дофамина в стриатуме, активации дофаминовых рецепторов через восстановление функционирования фронто-стриарных кругов, что приводит к уменьшению дисфункции лобных долей.

**Ключевые слова:** болезнь Паркинсона, когнитивные нарушения, дофаминергические препараты, немоторные симптомы

**Для цитирования:** Хабарова Ю.И., Таппахов А.А., Попова Т.Е. Влияние дофаминергической терапии на когнитивные функции пациентов с болезнью Паркинсона. Фарматека. 2021;28(13):107–111. doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.107-111

Parkinson's disease (PD) is a neurodegenerative disease with a chronic progressive course, which is caused by irreversible degenerative changes in dopaminergic neurons in the substantia nigra with a decrease in dopamine levels in the basal ganglia. Until now, PD remains an incurable disease, but the available therapeutic arsenal significantly alleviates the symptoms of the disease. The emergence of certain difficulties in identifying PD at the early stages of the disease leads to a decrease in the effectiveness of treatment, and, on the contrary, the positive effectiveness of PD treatment will depend on the timely and correct diagnosis. Severity of the condition, age criteria and individual characteristics should be taken into account in the therapeutic approach for PD. In PD motor and autonomic symptoms dominate, but neurocognitive impairments such as information acquisition, processing and analysis are also significant. According to some researchers, at the initial stage of PD in patients under 70 years of age, dementia was detected in 17%, and after 70 years – in 83% of cases. When patients perform neuropsychological tests, the cognitive status improves due to the replenishment of dopamine deficiency in the striatum, activation of dopamine receptors through the restoration of the functioning of the fronto-striatal circles, which leads to a decrease in dysfunction of the frontal lobes.

**Keywords:** Parkinson's disease, cognitive impairment, dopaminergic drugs, non-motor symptoms

**For citations:** Khabarova Yu.I., Tappakhov A.A., Popova T.E. Effect of dopaminergic therapy on cognitive function in patients with Parkinson's disease. Farmateka. 2021;28(13):107–111. (In Russ.). doi: 10.18565/pharmateca.2021.13.107-111

### Введение

Болезнь Паркинсона (БП) является актуальной проблемой современной неврологии, ввиду высокой распространенности среди пациентов старших возрастных групп и тенденции к «омоложению» [1]. В возрастной группе до 65 лет распространенность болезни составляет около 1%, в группе

от 65 и до 75 лет – 2%, у лиц старше 75 лет возрастает до 3–4% [2]. Показатель распространенности БП в России колеблется от 48,9 до 139,9 на 100 тыс. населения, что в первую очередь объясняется разной степенью доступности медицинской помощи [3].

В настоящее время особое внимание уделяется немоторным симптомам

БП, которые, с одной стороны, могут возникать до развития классических двигательных проявлений заболевания (например, гипосмия, нарушение сна в фазу быстрого движения глаз, запоры), но, с другой стороны, на развернутых стадиях болезни еще в большей степени снижают качество жизни пациентов. Большую группу немоторных

расстройств БП составляют нейропсихиатрические расстройства [4, 5]. Так, на ранней стадии заболевания депрессия выявляется уже у 50% пациентов, тревога — у 12,8–43%, апатия — у 17–72%, когнитивные нарушения — у 18–36% [6]. По данным некоторых исследователей, в начальной стадии при БП у пациентов до 70 лет деменция выявлялась в 17%, а после 70 лет — в 83% случаев [7]. Из всех нейропсихиатрических расстройств наибольший интерес представляют когнитивные расстройства, ввиду их немалой роли в снижении качества жизни пациентов и их инвалидизации.

Возникновение определенных трудностей при выявлении БП на ранних стадиях заболевания ведет к снижению эффективности лечения, а от своевременной и правильной постановки диагноза, наоборот, будет зависеть положительная результативность лечения БП. В терапевтическом подходе при БП должны учитываться тяжесть состояния, возрастные критерии и индивидуальные особенности [8,9].

#### Патогенез когнитивных нарушений при БП

В последние годы установлено, что при БП поражаются различные медиаторные системы, что приводит к развитию широкого спектра немоторных симптомов, в т.ч. когнитивных нарушений. «Лицом» БП является дефицит дофамина вследствие нарушения его выделения нейронами черной субстанции [10, 11]. Кроме того, нейродегенеративный процесс затрагивает и другие группы нейронов: дорсальные ядра блуждающего нерва, нейроны обонятельной луковицы, норадренергические нейроны голубого пятна, серотонинергические нейроны ядер шва, холинергические нейроны ядра Мейнерта, нейроны коры больших полушарий, некоторые вегетативные сплетения. Все это приводит к дисфункциям серотонинергических, норадренергических и холинергических систем [12, 13].

#### Влияние дофаминергических препаратов на когнитивные функции

Лечение БП нуждается в грамотном, тщательном, индивидуальном,

дифференцированном подходе в зависимости от стадии заболевания, переносимости дофаминергических препаратов. Согласно рекомендациям рабочей группы последнего Европейского руководства по лечению БП (EFNS/MDS-ES, 2013), ее лечение назначается при ограничении повседневной активности пациента или его трудовой деятельности [14]. Противопаркинсонические препараты должны назначаться в зависимости от дозы и комбинаций, а также с учетом возраста, степени тяжести моторных и немоторных симптомов, влияния препарата на определенного конкретного индивидуума, побочных эффектов и с точки зрения фармакоэкономики.

Препараты леводопы общепризнаны «золотым стандартом» лечения БП [15]. Данная группа препаратов имеет большое клиническое значение, улучшая двигательную активность и уменьшая обездвиженность [16]. Установлено, что леводопа увеличивает уровни дофамина в полосатом теле, что в свою очередь стимулирует высвобождение дофамина недофаминергическими нейронами, возможно, посредством серотонин-зависимых механизмов [17–19]. Имеются также исследования, демонстрирующие увеличение высвобождения дофамина оставшимися дофаминергическими нейронами при приеме леводопы [20].

Когнитивный дефицит у пациентов с БП сопоставим с таковым у пациентов, имеющих поражение лобной доли [21]. Это можно объяснить измененным входом дофаминергических волокон, иннервирующих большую часть лобной коры, что в свою очередь оказывает влияние на D1- и D2-рецепторы [22].

В клинике двигательных расстройств при университетской больнице Роберта Вуда Джонсона провели исследование влияния леводопы на когнитивные функции пациентов с БП [20]. В исследование были включены 23 пациента с диагнозом БП (1–3-й стадий по шкале Хен–Яра), которые были разделены на две группы: 1) пациенты в фазе «включения» (n=12) и 2) пациенты в фазе «выключения» (n=11). Всем пациентам были проведены короткие нейропсихоло-

гические тесты (североамериканский тест по чтению для взрослых (NAART), контрольный тест на ассоциацию устных слов (COWAT), субтест на размах цифр по пересмотренной по шкале Векслера (WMS-R). При выполнении тестов не выявлено значительных различий между группами «включено» и «выключено». В группе «выключения» были обнаружены нарушения процесса обучения при освоении всей последовательности стимулов, большая часть пациентов с БП не смогли выучить последовательности длиннее 2–3 звеньев. В группе «включения» таких нарушений не обнаружено.

В другом проведенном исследовании в отделении неврологии Медицинского центра Университета VU (VUMC) в Нидерландах приняли участие 23 пациента с впервые выявленной БП (*de novo*), 55 пациентов с легкой и средней степенями тяжести БП и 21 человек контрольной группы. Всем были проведены когнитивные тесты: Кембриджский тест на психические расстройства и набор нейропсихологических тестов, взятых из автоматизированной батареи Кембриджских нейропсихологических тестов и Венской тестовой системы. Результаты исследования показали, что у пациентов с *de novo* БП выявляются нарушения в использовании стратегии рабочей памяти по сравнению с пациентами с БП, которые уже получают противопаркинсоническую терапию, и представителями группы контроля. Заместительная терапия леводопой улучшала функцию лобной доли (использование стратегии), однако ухудшала функцию височной доли (зрительная память) [23].

К неэрголоиновым агонистам дофаминовых рецепторов (АДР) относятся пирибедил, прамипексол, ропинирол, ротиготин, апоморфин. Препараты данной группы напрямую стимулируют дофаминовые рецепторы и по своим химическим свойствам сходны с эффектами дофамина. У пациентов с БП до 70 лет АДР являются первой линией в лечении БП, что позволяет отсрочить начало приема леводопы [24]. Неврологическая клиника Римского университета «Tor Vergata» и 3-его института клиники нервных и

психических заболеваний «La Sapienza» в Италии провели рандомизированное исследование когнитивных функций у пациентов с БП в ранней стадии заболевания с использованием нейропсихологических и клинических оценок трех методов лечения: «выключения», на фоне приема прамипексола и на фоне приема леводопы. По сравнению с группой «выключения» прамипексол вызывал значительное ухудшение кратковременной вербальной памяти, исполнительных функций внимания и беглости речи. Также оказалось, что прамипексол не улучшал результатов тестов FAS и Ступа в отличие от леводопы [22]. Наилучшая доказательная база при терапии умеренных когнитивных расстройств, в т.ч. и при БП, выявлена у пирибедила [25].

Ингибиторы моноаминоксидазы типа В (MAO-B) (селегелин, разагилин) повышают концентрацию дофамина в синаптической щели, препятствуя метаболизированию дофамина. В исследовании TEMPO проведена оценка монотерапии разагилином у пациентов с БП в ранней стадии (n=404), а в исследовании PRESTO оценивали применение разагилина у пациентов, получавших леводопу/карбидопу в качестве дополнительной терапии пациентов с БП средней и тяжелой степеней тяжести и с моторными осложнениями (n=472). В обоих исследованиях не было выявлено когнитивных и поведенческих побочных эффектов в группах разагилина в дозе 1 мг или плацебо. В этих двух исследованиях не отмечено неблагоприятного воздействия на оценку когнитивного статуса по UPDRS-I по сравнению с плацебо [26].

По результатам проведенного исследования ADAGIO выявлены нейропротективные свойства данного препарата [27]. В неврологическом отделении Индийского института медицинских наук в Нью-Дели изучалось влияние селегелина на моторные и

немоторные симптомы БП. В исследовании принимали участие 17 пациентов с БП, которые получали селегелин в дозе 10 мг и 15 пациентов с БП, которые получали плацебо. Было установлено, что прием селегелина статистически значимо улучшает функцию памяти, укорачивает латентный период когнитивных вызванных потенциалов P300 [28].

Амантадины — препараты, которые за счет блокады высвобождения ацетилхолина, опосредованного NMDA-рецепторами, оказывают антихолинергическое действие, а также способствуют увеличению внесклеточной концентрации и увеличению высвобождения дофамина, блокируя обратный захват в пресинаптических нервных клетках, тем самым больше влияя на скованность (ригидность и брадикинезию) и в меньшей степени воздействуя на тремор [29, 30]. Влияние амантадина на когнитивные функции в настоящее время при БП недостаточно изучены.

Антихолинергические препараты (холинолитики) — тригексифенидил, бипериден, трипериден — блокируют М-холинорецепторы и купируют относительное и абсолютное повышение уровня ацетилхолина, являющегося конкурентным к дофамину. Большое число побочных эффектов, влияющих на периферические (нарушение аккомодации, мириаза, сухость во рту, запоры, задержка мочеиспускания) и центральные (нарушение когнитивных функций, галлюцинации) отделы нервной системы, привели к сокращению их применения [31].

### Заключение

Таким образом, препараты с дофаминергическим влиянием (леводопы и агонисты дофаминовых рецепторов) демонстрируют положительное действие на когнитивные функции при БП. Улучшение нейродинамических, регуляторных функций при примене-

нии дофаминергических препаратов сопровождается повышением качества выполнения тестов на внимание, уменьшением времени выполнения данных тестов, положительными сдвигами в выполнении многоэтапных заданий в периоде «включения». В то же время имеются противоречивые результаты исследований, в которых на ранних стадиях БП дофаминергическая терапия не оказывала влияния на выраженность когнитивных нарушений [32]. Несмотря на различное многообразие исследований, однозначного ответа о степени влияния дофаминергических препаратов на когнитивные функции при БП не существует. Таким образом, снижение когнитивных функций, приводящее пациентов к асоциализации и снижению качества жизни, требует более глубокого изучения в аспекте влияния препаратов дофаминергической группы на когнитивные функции.

**Финансирование.** Работа выполнена при поддержке Гранта Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых ученых, кандидатов наук и докторов наук и ведущих научных школ Российской Федерации МК — 2254.2020.7 «Фармакогенетический подход к профилактике осложнений противопаркинсонической терапии».

**Funding.** This work was supported by the Grant of the President of the Russian Federation for state support of young scientists — candidates of sciences and doctors of sciences and leading scientific schools of the Russian Federation МК — 2254.2020.7 «Pharmacogenetic approach to the prevention of complications of antiparkinsonian therapy».

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interests.

### ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ершова М.В., Иванова Е.О., Иллариошкин С.Н. Болезнь Паркинсона и нейротрофический гомеостаз. *Нервные болезни*. 2018;1:3–9. [Ershova M.V., Ivanova E.O., Illarionovskiy S.N. Parkinson's disease and neurotrophic homeostasis. *Nervnye bolezni*. 2018;1:3–9. (In Russ.).] Doi: 10.24411/2071-5315-2018-11991.
2. Clarke C.E. Does levodopa therapy delay death in Parkinson's disease? A review of the evidence. *Mov Disord*. 1995;10:250–56. Doi: 10.1002/mds.870100303.
3. Толубев В.Л. Лечение болезни Паркинсона:

- решенные и нерешенные вопросы. В кн.: Избранные лекции по неврологии. Под ред. В.Л. Голубева. М., 2006. С. 395–421. [Golubev V.L. Treatment of Parkinson's Disease: Resolved and Unresolved Issues. In the book: Selected lectures on neurology. Ed. by V.L. Golubev. M., 2006. P. 395–421. (In Russ.)].
4. Katzenschlager R., Lees A. Treatment of Parkinsons disease: levodopa as the first choice. *J Neurol.* 2002;249(Suppl. 2):19–24. doi: 10.1007/s00415-002-1204-4.
  5. Левин О.С., Артемьев Д.В., Бриль Е.В., Кулуа Т.К. Болезнь Паркинсона: современные подходы к диагностике и лечению. *Практическая медицина.* 2017;1(102):45. [Levin O.S., Artemiev D.V., Bril E.V., Kulua T.K. Parkinson's disease: modern approaches to diagnosis and treatment. *Prakticheskaya meditsina.* 2017;1(102):45. (In Russ.)].
  6. Талпаков А.А., Попова Т.Е., Николаева Т.Ю. и др. Нейропсихологическая картина болезни Паркинсона. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* 2017;9(4):82–87. [Talpakov A.A., Popova T.E., Nikolaeva T.Yu., et al. The neuropsychological picture of Parkinson's disease. *Nevrologiya, neiropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2017;9(4):82–87. (In Russ.)].
  7. Hughes A.J., Daniel S.E., Kilford L., Lees A. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55:181–84. doi: 10.1136/jnnp.55.3.181.
  8. Иллариошкин С.Н. Современные подходы к лечению болезни Паркинсона. *Атмосфера. Нервные болезни.* 2004;4:14. [Illarionoshkin S.N. Modern approaches to the treatment of Parkinson's disease. *Atmosfera. Nervnye bolezni.* 2004;4:14. (In Russ.)].
  9. Шнайдер Н.А., Сапронова М.Р. Моногенные формы болезни Паркинсона. *Вестник клинической больницы № 51.* 2012;5(1–3):14. [Schneider N.A., Sapronova M.R. Monogenic forms of Parkinson's disease. *Vestnik klinicheskoi bol'nitsy № 51.* 2012;5(1–3):14. (In Russ.)].
  10. Левин О.С., Федорова Н.В. Болезнь Паркинсона. 3-е изд. М.: 2012. С. 31: ил. [Levin O.S., Fedorova N.V. Parkinson's disease. 3rd ed. M.: 2012. P. 31: ill. (In Russ.)].
  11. Fahn S. Parkinsonism. Complications of long-term levodopa therapy. In: L.P. Ronald, editor. *Merritt's Textbook of Neurology.* 9th ed. New York, Williams & Wilkins. 1995. 726 p.
  12. Ахметжанов В.К., Шашкин Ч.С., Джамантаева Б.Д. Болезнь Паркинсона. Патфизиология экстрапирамидной системы. Современные представления о причинах возникновения и патогенезе паркинсонизма. *Нейрохирургия и Неврология. Казахстан.* 2016;2(43):44–45. [Akhmetzhanov V.K., Shashkin Ch.S., Dzhamantaeva B.D. Parkinson's disease. Pathophysiology of the extrapyramidal system. Modern ideas about the causes and pathogenesis of parkinsonism. *Neirokhirurgiya i Nevrologiya. Kazakhstan.* 2016;2(43):44–45. (In Russ.)].
  13. Скоромец А.А., Тимофеева А.А., Алиев К.Т. и др. Когнитивные функции при болезни Паркинсона и паркинсонизме, их коррекция Пронораном. Эффективная фармакотерапия. *Клинические исследования.* 2014;17:8. [Skoromets A.A., Timofeeva A.A., Aliev K.T., et al. Cognitive functions in Parkinson's disease and parkinsonism, their correction with Pronoran. *Effektivnaya farmakoterapiya. Klinicheskie issledovaniya.* 2014;17:8. (In Russ.)].
  14. Ferreira J.J., Katzenschlager R., Bloem B.R., et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of PD. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):5–15. doi: 10.1111/j.1468-1331.2012.03866.x.
  15. Раздорская В.В., Юдина Г.К. Болезнь Паркинсона: фармакотерапевтические аспекты амбулаторно-поликлинического этапа. *Bull Med Intern Conferenc.* 2015;5(3). [Razdorskaya V.V., Yudina G.K. Parkinson's disease: pharmacotherapeutic aspects of the outpatient clinic. *Bull Med Intern Conferenc.* 2015;5(3). (In Russ.)].
  16. Рудакова А.В., Левин О.С. Фармакоэкономические аспекты комбинированной терапии развернутой стадии болезни Паркинсона. *Нервные болезни.* 2017. С. 30–4. [Rudakova A.V., Levin O.S. Pharmacoeconomic aspects of combination therapy for advanced stage of Parkinson's disease. *Nervnye bolezni.* 2017. P.30–4. (In Russ.)].
  17. Miller D.W., Abercrombie E.D. Role of high-affinity dopamine uptake activity in the appearance of extracellular dopamine in striatum after administration of exogenous L-DOPA: studies in intact and 6-hydroxydopamine-treated rats. *J Neurochem.* 1999;72:1516–22. doi: 10.1046/j.1471-4159.1999.721516.x.
  18. Tanaka H., Kannari K., Maeda T., et al. Role of serotonergic neurons in L-DOPA-derived extracellular dopamine in the striatum of 6-OHDA-lesioned rats. *Neuroreport.* 1999;10:631–4. doi: 10.1097/00001756-199902250-00034.
  19. Yamato H., Kannari K., Shen H., et al. Fluoxetine reduces L-DOPA-derived extracellular DA in the 6-OHDA-lesioned rat striatum. *Neuroreport.* 2001;12:1123–6. doi: 10.1097/00001756-200105080-00015.
  20. Shohamaya D., Myers B. Catherine., et al. The role of dopamine in cognitive sequence learning: evidence from Parkinson's disease. *Behavioural Brain Research. Res Report.* 2005;156:191–9. doi: 10.1016/j.bbr.2004.05.023.
  21. Brown R.G., Marsden, C.D. Cognitive function in Parkinson's disease. *From description to theory.* *Trends in Neurosciences.* 1990;13(1):26. doi: 10.1016/0166-2236(90)90058.
  22. Brusa L., Bassi A., Stefani A., et al. Pramipexole in comparison to L-dopa: a neuropsychological study. *Stanzione (2003).* *J Neural Transm.* 2003;110:373–380. doi:10.1007/s00702-002-0811-7.
  23. Miah P.L., Olde Dubbelink K.T., Stoffers D., et al. Early-stage cognitive impairment in Parkinson's disease and the influence of dopamine replacement therapy. Department of Neurology, VU University Medical Center (VUMC), Amsterdam; and Department of Clinical Neuropsychology, VU University, Amsterdam, The Netherlands. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1468-1331.2011.03578.x>.
  24. Бугрова С.Г., Новиков А.Е. Когнитивные нарушения и функция нейромедиаторных систем при дисциркуляторной энцефалопатии с учетом результатов лечения Пронораном. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2007;8:63–5. [Bugrova S.G., Novikov A.E. Cognitive impairments and the function of neurotransmitter systems in discirculatory encephalopathy, taking into account the results of treatment with Pronoran. *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii im. S.S. Korsakova.* 2007;8:63–5. (In Russ.)].
  25. Пилипович А.А. Умеренные когнитивные расстройства: роль Пронорана в их коррекции. *Consilium Medicum. Неврология и ревматология.* 2017;19:38–42. [Pilipovich A.A. Moderate cognitive impairment: Pronoran's role in their correction. *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya.* 2017;19:38–42. (In Russ.)]. doi: 10.26442/2075-1753\_19.2.3.38-42.
  26. Elmer L., Schwid S., Eberly S., et al.; Parkinson Study Group TEMPO, PRESTO Investigators. Rasagiline-associated motor improvement in PD occurs without worsening of cognitive and behavioral symptoms. *J Neurol Sci.* 2006;248(1–2):78–83. doi: 10.1016/j.jns.2006.05.014.
  27. Rascol O., Fitzer-Attas C.J., Hauser R., et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* 2011;10(5):415–423. doi: 10.1016/s1474-4422(11)70073-4.
  28. Dixit S.N., Behari M., Ahuja G.K. Effect of selegiline on cognitive functions in Parkinson's



disease. *Clin Trial J Assoc Phys India*. 1999;47(8): 784-6.

29. Parkinson's disease *Diagnosis and management in primary and secondary care. Developed by the National Collaborating Centre for Chronic Conditions. National Inst. Health Clin Excell.* 2006;35:1-45.

30. Иллариошкин С.Н. Основные принципы тера-

пии болезни Паркинсона. *Неврология. Русский медицинский журнал*. 2004;10:604. [Illarioshkin S.N. Basic principles of therapy for Parkinson's disease. *Neurology. Russkii meditsinskiy zhurnal*. 2004;10:604.

31. Садеков Р.А., Вейн М. Лечение паркинсонизма: монография. М., 2001. 96 с. [Sadekov R.A., Wayne M. *Treatment of parkinsonism: a*

monograph. M., 2001. 96 p. (In Russ.).

32. Hanna-Pladdy B., Jonet K., Cabancan R., et al. Predictors of Mild Cognitive Impairment in Early-Stage Parkinson's Disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra*. 2013;3:168-78. doi: 10.1159/000351421.

Поступила / Received: 25.10.2021  
Принята в печать / Accepted: 25.11.2021

**Автор для связи:** Юлия Ильинична Хабарова, младший науч. сотр., зав. неврологическим отделением Центра нейродегенеративных заболеваний, Якутский научный центр комплексных медицинских проблем, Якутск, Россия; september062007@mail.ru

**Corresponding author:** Yulia I. Khabarova, Junior Researcher, Head of the Neurological Department of the Center for Neurodegenerative Diseases, Yakutsk Scientific Center for Complex Medical Problems, Yakutsk, Russia; september062007@mail.ru

**ORCID:**

Ю.И. Хабарова, <https://orcid.org/0000-0002-5674-442>  
А.А. Таштахов, <https://orcid.org/0000-0002-4159-500X>  
Т.Е. Попова, <https://orcid.org/0000-0003-1062-1540>

# ТЕРАПИЯ + ФАРМАТЕКА

**Уважаемые читатели!** Предлагаем Вам оформить подписку на комплект журналов «Фарматека» и «Терапия» на специальных условиях, непосредственно в Издательском доме «Бионика Медиа»! Это удобная, своевременная доставка на самых выгодных условиях.



www.bionika-media.ru

**Стоимость на 2022 год:**

14 номеров журнала «Фарматека» +  
10 номеров журнала «Терапия»

**6 300**  
рублей за комплект

**Стоимость подписки на первое полугодие 2022 года:**

7 номеров журнала «Фарматека» +  
5 номеров журнала «Терапия»

**3 500**  
рублей за комплект

Оформить подписку Вы можете обратившись по телефону:  
**8(495) 786 25 41** и по e-mail: [podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru).

Наши менеджеры помогут подобрать Вам удобную форму доставки издания и подготовят необходимые документы.



16+ Реклама

**bionika media**

ТЕРАПИЯ **ФАРМАТЕКА**

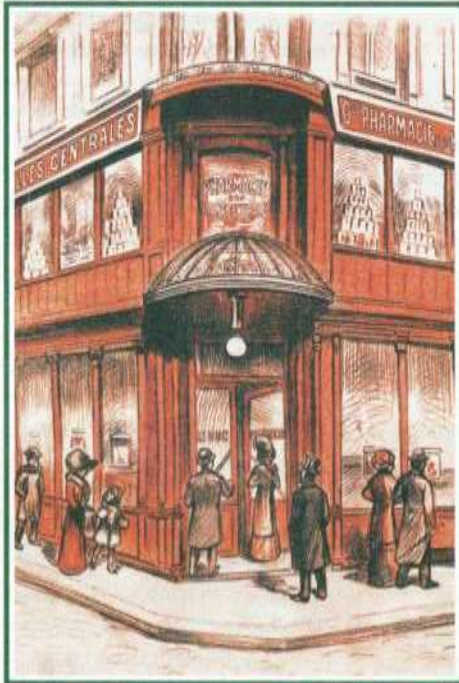


ОСНОВАН В 1993 ГОДУ

рецензируемый журнал

# ФАРМАТЕКА

для практикующих врачей



## Правила оформления подписки на журнал "Фарматека" через издательство

**Если вы оформляете подписку на юридическое лицо,** перечислите деньги платежным поручением.

**Если вы оформляете подписку на частное лицо,** вы можете оплатить подписку почтовым переводом или через Сбербанк, используя форму ПД-4.

В платежном документе (платежном поручении или форме ПД-4) нужно указать:

- точный адрес доставки, включая почтовый индекс;
- период подписки;
- контактное лицо;
- контактный телефон.

Название издания	Период подписки	Цена, руб.
Журнал "Фарматека"	Один номер из №№1-14 2022	286,00
Журнал "Фарматека"	Январь-июнь №1-7 2022	2002,00
Журнал "Фарматека"	Январь-декабрь №1-14 2022	3696,00

№

## Тематический план выхода специализированных выпусков журнала в 2022 году

1	Педиатрия
2	Гастроэнтерология / Гепатология
3	Неврология / Кардиология
4	Эндокринология
5	Пульмонология / ЛОР / ОРВИ / Инфекционные заболевания
6	Репродуктивное здоровье
7	Онкология
8	Дерматология / Аллергология
9	Педиатрия
10	Пульмонология / Инфекционные заболевания / ЛОР / ОРВИ
11	Онкология
12	Эндокринология
13	Неврология / Ревматология / Кардиология
14	Дерматология / Аллергология

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

**ООО "Бионика Медиа",**  
 117485, г. Москва,  
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2  
 ОГРН 1107746041963,  
 ИНН 7726645530,  
 КПП: 772801001,  
 Р/с 40702810238110013468  
 в ПАО Сбербанк России г. Москва,  
 БИК: 044525225  
 к/с 30101810400000000225

**Адрес редакции:**  
 117485, г. Москва,  
 ул. Обручева, 30/1, стр. 2  
 ООО "Бионика Медиа"  
 журнал "Фарматека"

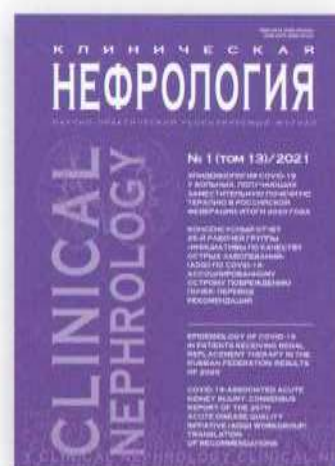
**тел. редакции:**  
 +7 (495) 786-25-57  
 +7 (909) 150-02-82

**E-mail:**  
[pharmateca@yandex.ru](mailto:pharmateca@yandex.ru)  
[reklama@bionika-media.ru](mailto:reklama@bionika-media.ru)

**подписка и распространение:**  
 +7 (495) 786-25-57, доб. 400  
**E-mail:**  
[podpiska@bionika.ru](mailto:podpiska@bionika.ru)

# ОТКРЫТА ПОДПИСКА

на 2022 год на журналы издательского дома «Бионика Медиа».



Вы можете узнать подробности и оформить подписку

на сайте:

или по телефону :



**+7 (495) 786-25-41**



# Аркоксия®

## для УСТРАНЕНИЯ БОЛИ<sup>\*4</sup>

Эффективнее  
других НПВП<sup>\*\*1-3</sup>

Начало действия  
через 28 минут<sup>\*4</sup>

Работает  
24 часа<sup>\*5</sup>

**\* для полного и частичного УСТРАНЕНИЯ БОЛИ**

**ПРЕПАРАТ АРКОКСИА® ПОКАЗАН ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ, КРАТКОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ УМЕРЕННОЙ ОСТРОЙ БОЛИ ПОСЛЕ СТОМАТОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ, СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ОСТЕОАРТРИТА, РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА, АНКИЛОЗИРУЮЩЕГО СПОНДИЛИТА, БОЛИ И ВОСПАЛЕНИЯ, СВЯЗАННЫХ С ОСТРЫМ ПОДАГРИЧЕСКИМ АРТРИТОМ**

\*\* Эторикоксиб обладает наибольшей вероятностью уменьшения боли по шкале WOMAC по данным целевого мета-анализа оценки эффективности терапии НПВП остеоартрита коленных суставов<sup>1</sup>. Эторикоксиб имеет для наибольшей вероятности уменьшения боли по шкалам PGA, BASFI и ASAS30 по данным целевого мета-анализа оценки эффективности терапии НПВП анкилозирующего спондилита<sup>2</sup>. После приема по 90 мг 2 раза в день в течение 14 дней (включая 7 дней приема препарата) эторикоксиб продемонстрировал превосходство в отношении уменьшения боли по шкале WOMAC<sup>3</sup>.

1. Global Pain, et al. *Medicine*. 2010; 89(10):1021-1028. doi: 10.1093/med/89.10.1021. 2. Fok H, et al. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(10):1031-1041. doi: 10.1111/j.1365-0749.2010.02554.x. 3. Liu H, et al. *Int J Rheum Dis*. 2010; 13(1):144-50. doi: 10.1111/j.1525-1375.2010.01488.x. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия®. 5. Daniels SE, et al. *Clin J Pain*. 2011; 27(1):1-8. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181e60639.

PGA - Physical Global Assessment - общая оценка заболевания артритом; BASFI - Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index - базисный функциональный индекс анкилозирующего спондилита; ASAS30 - уменьшение активности AS на 20% и более по критериям ASAS; ASAS - The Assessment of Ankylosing Spondylitis International Society - Международное общество по изучению анкилозирующего спондилита; НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты.

1. Song SY, et al. *Med Res Rev*. 2010; 30(6):1021-1028. doi: 10.1002/sr.1005. 2. Fok H, et al. *Eur J Clin Invest*. 2010; 40(10):1031-1041. doi: 10.1111/j.1365-0749.2010.02554.x. 3. Liu H, et al. *Int J Rheum Dis*. 2010; 13(1):144-50. doi: 10.1111/j.1525-1375.2010.01488.x. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Аркоксия®. 5. Daniels SE, et al. *Clin J Pain*. 2011; 27(1):1-8. doi: 10.1097/ajp.0b013e3181e60639.

Ключевая информация по безопасности из инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата для медицинского применения АРКОКСИА®.

**ПРОТИВПОКАЗАНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Острые язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, репродуктивной системы, заболевания почек и мочевого пузыря в тяжелой стадии, нарушения функции печени и почек, тяжелые нарушения функции почек и нарушения гемостаза. Тяжелые нарушения функции почек и мочевого пузыря. Тяжелые нарушения функции почек и мочевого пузыря. Тяжелые нарушения функции почек и мочевого пузыря.

**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ:** Повышенная чувствительность к любому из компонентов препарата. Острые язвенные заболевания желудочно-кишечного тракта. Тяжелые заболевания сердечно-сосудистой системы, репродуктивной системы, заболевания почек и мочевого пузыря в тяжелой стадии, нарушения функции печени и почек, тяжелые нарушения функции почек и мочевого пузыря.

**ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** Наиболее частые побочные эффекты: головная боль, диспепсия, тошнота, запор, диарея, диспепсия, метеоризм, повышение артериального давления, головокружение, слабость, сердцебиение, повышение АД, головная боль, отеки, задержка жидкости, тромбоцитопения, повышение "сывороточных" трансаминаз.

ПЕРЕД НАЗНАЧЕНИЕМ ЛЮБОГО ПРЕПАРАТА, УПОМЯНУТОГО В ДАННОМ МАТЕРИАЛЕ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ПОЛНОЙ ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ, ПРЕДОСТАВЛЕННОЙ КОМПАНИЕЙ-ПРОИЗВОДИТЕЛЕМ. КОМПАНИЯ MSD НЕ РЕКОМЕНДУЕТ ПРИМЕНЯТЬ ПРЕПАРАТЫ КОМПАНИИ СПОСОБАМИ, ОТЛИЧНЫМИ ОТ ОПИСАНЫХ В ИНСТРУКЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ.

За дополнительной информацией обращайтесь: ООО «МСД Фармацевтикалс», Россия, 119021 Россия, г. Москва, ул. Тимура Фрунзе д. 11 стр. 1. Тел: +7 (495) 916-71-00, факс: +7 (495) 916-70-94. [www.msd.ru](http://www.msd.ru), RU-SKB-00487; 2021-11. Россия