

CardioСоматика

Диагностика, лечение, реабилитация и профилактика

Научно - практический рецензируемый журнал РосОКР

ИНСУЛЬТ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Особенности наблюдения и обследования в амбулаторной практике пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от профиля сердечно-сосудистой коморбидности, по данным регистра РЕГИОН

Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения

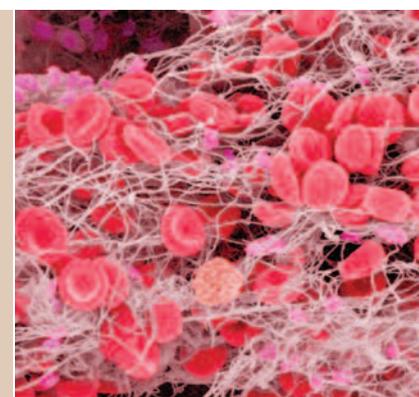
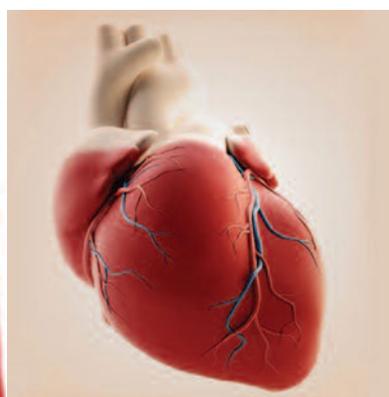
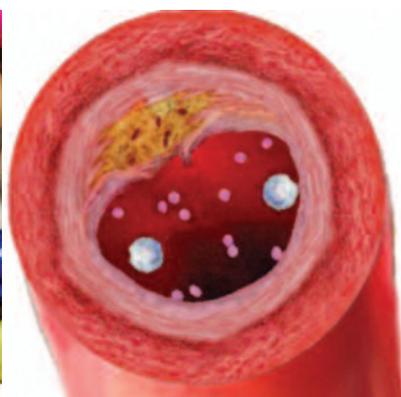
САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов

Латентный аутоиммунный диабет – сахарный диабет 1,5 типа?

РАЗНОЕ

Применение витаминов группы В в терапии полинейропатии разного генеза





CONSIQIUM MEDICUM

Личный кабинет

ЖУРНАЛЫ

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

МЕРОПРИЯТИЯ

ЛЕКАРСТВА

МЕДТЕХНИКА

КОМПАНИИ

ВАКАНСИИ

ПАРТНЕРЫ

Эндокринология

Свежие номера



Consilium Medicum №11, 2014

Применение нового противовоспалительного препарата...

Влияние фенспирида на клиничко-иммунологический статус больных саркоидозом

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов...



Справочник поликлинического врача №12, 2014

Клиническая фармакология современного противовирусного препарата

Эргоферон и его место в лечении острых респираторно-вирусных инфекций...

Доказательная база применения лизин-прила при...



Гинекология №6, 2014

Качество жизни женщин как критерий эффективности лечения...

Внутриматочная гормональная контрацепция с гестагенами...

Бесплатные полнотекстовые интернет-версии 27 профессиональных медицинских и фармацевтических журналов и газет

Ваша собственная выборка статей и получение анонсов по интересующей тематике

ВИДЕОКОНФЕРЕНЦИИ

Топ просмотров



11-й Международный симпозиум по эстетической медицине – SAM Symposium

Основные темы симпозиума: профилактика аритмий, фибрилляция предсердий, внезапная сердечная смерть, неинвазивная электрофизиология, мониторинг в имплантируемых устройствах, технологии навигации и визуализации, электрокардиостимуляция, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы, мониторинг в имплантируемых устройствах.

Онлайн-трансляция и архив прошедших медицинских мероприятий

ЛЕКАРСТВА



Белара®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Низкодозированный монофазный комбинированный оральный контрацептив Белара®, содержащий 30 мкг этинилэстрадиола и 2 мг хлормадина ацетата.



Кардионат®

Кардиология

Компания: STADA CIS

Кардионат® (мельдония дигидрат) - препарат нового поколения, улучшающий метаболизм и энергообеспечение тканей, синтетический аналог гамма-бутиробетаина.



Мидиана®

Акушерство и гинекология

Компания: Гедеон Рихтер

Мидиана® – комбинированный низкодозированный оральный контрацептив. В его состав входят этинилэстрадиол – 30 мкг и дроспиренон – 3 мг.

Информация о лекарственных средствах, результаты клинических исследований, новости фармацевтических компаний

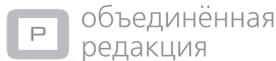
СМ-НАВИГАТОР

Простой	Расширенный	Внешние источники
Инструкция по поиску по внешним источникам		
Поисковый запрос		stroke
Выберите источник		<input checked="" type="radio"/> Cochrane Library <input type="radio"/> PubMed <input type="radio"/> CEBM

Бесплатный поиск в архиве крупнейших медицинских веб-ресурсов (Cochrane Library, PubMed, CEBM) для экономии вашего времени. Вы можете воспользоваться функцией «Поиск по внешним источникам», не уходя с сайта

Быть пользователем сайта **www.con-med.ru** – это значит: быть в курсе всех новейших достижений в области современной медицины; подготовиться к экзамену, аттестации, защите диссертации.





объединённая
редакция

«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsiya»

Адрес: 127055, г. Москва, ул. Новослободская,
д. 31, строение 4, помещение V, эт. 1
Телефон/факс: +7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hrmp.ru

Медицинский директор:

Б.А. Филимонов

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

М.Б. Капелович, Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова



MEDIA MEDICA

ММА «МедиаМедика»

MMA «MediaMedica»

Адрес: 115054, Москва,

Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор:

Т.Л. Скоробогат

(tatiana@con-med.ru)

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами:

Н.А. Зуева (nelly@con-med.ru)

Директор по рекламе:

Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе:

Т.А. Романовская, С.Ю. Шульгина,

Е.Д. Кандина, А.С. Баринаева, А.С. Спирина

Работа с подписчиками

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

Издатель: ЗАО «Консилиум Медикум»

Адрес издателя: 125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, 3, 40

Адрес типографии: 107023, Москва,

ул. Электровзводская, 21

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск

и распространение данного производственно-практического издания

допускается без размещения знака информационной продукции.

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере

связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

(Роскомнадзор)

Общественная общероссийская организация

All-Russian Public Organization

«Российское общество кардиосоматической реабилитации и вторичной профилактики»

«Russian Society of Cardiosomatic Rehabilitation and Secondary Prevention»

CardioСоматика (КардиоСоматика)

Kardiosomatika (Cardiosomatics)

Научно-практический рецензируемый медицинский журнал

Scientific-and-practical peer-reviewed medical journal

Главный редактор

Аронов Д.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.,
заслуженный деятель науки РФ

Заместитель главного редактора

Бубнова М.Г. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Редакционная коллегия

Арутюнов Г.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Бузиашвили Ю.И. (Москва) – акад. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Дегтярева Е.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Довгалецкий П.Я. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Иоселиани Д.Г. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук,

проф.

Задюнченко В.С. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Карпов Р.С. (Томск) – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

Лазебник Л.Б. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Мартынов А.И. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук,
проф.

Никитин Ю.П. (Новосибирск) – акад. РАН,

д-р мед. наук, проф.

Руда М.Я. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Перепеч Н.Б. (Санкт-Петербург) – д-р мед. наук, проф.

Шальнова С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Шестакова М.В. (Москва) – акад. РАН, д-р мед. наук,

проф.

Редакционный совет

Болдueva С.А. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Бритов А.Н. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Галывич А.С. (Казань) – д-р мед. наук, проф.

Гарганеева А.А. (Томск) – д-р мед. наук, проф.

Иванова Г.Е. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Закирова А.Н. (Уфа) – д-р мед. наук, проф.

Калинина А.М. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Кухарчук В.В. (Москва) – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук,

проф.

Лямина Н.П. (Саратов) – д-р мед. наук, проф.

Мазаев А.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Мазаев В.П. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Никулина С.Ю. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Перова Н.В. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Репин А.Н. (Томск) – д-р мед. наук, проф.

Сыркин А.Л. (Москва) – д-р мед. наук, проф.

Чумакова Г.А. (Барнаул) – д-р мед. наук, проф.

Шлык С.В. (Ростов-на-Дону) – д-р мед. наук, проф.

Шульман В.А. (Красноярск) – д-р мед. наук, проф.

Международная
редакционная коллегия

Belardinelli R. (Анкаона, Италия) – проф.

Burgarella F. (Бергамо, Италия) – проф.

Downey H.F. (Техас, США) – проф.

Manukhina E.B. (Техас, США) – проф.

Suceveanu M.-C. (Ковасна, Румыния) – проф.

Tenenbaum A. (Тель-Авив, Израиль) – проф.

Vasiliauskas D. (Каунас, Литва) – проф.

Editor-in-Chief

Prof. Aronov D.M., MD (Moscow)

Honored Scientist of the Russian Federation

Deputy Editor-in-Chief

Prof. Bubnova M.G., MD (Moscow)

Editorial Board

Prof. Arutyunov G.P., MD (Moscow)

Prof. Buziashvili Yu.I., MD, Academician

of Russian Academy (Moscow)

Prof. Degtyareva E.A., MD (Moscow)

Prof. Dovgalevsky P.Ya., MD (Saratov)

Prof. Ioseliani D.G., MD, Associate Member

of Russian Academy (Moscow)

Prof. Zadionchenko V.S., MD (Moscow)

Prof. Karpov R.S., MD, Academician

of Russian Academy (Tomsk)

Prof. Lazebnik L.B., MD (Moscow)

Prof. Martynov A.I., MD, Academician

of Russian Academy (Moscow)

Prof. Nikitin Yu.P., MD, Academician

of Russian Academy (Novosibirsk)

Prof. Ruda M.Ya., MD (Moscow)

Prof. Perepech N.B., MD (Saint Petersburg)

Prof. Shalnova S.A., MD (Moscow)

Prof. Shestakova M.V., Associate Member

of Russian Academy (Moscow)

Editorial Council

Prof. Boldueva S.A., MD (Moscow)

Prof. Britov A.N., MD (Moscow)

Prof. Galyavich A.S., MD (Kazan)

Prof. Garganeeva A.A., MD (Tomsk)

Prof. Ivanova G.E., MD (Moscow)

Prof. Zakirova A.N., MD (Ufa)

Prof. Kalinina A.M., MD (Moscow)

Prof. Kukharchuk V.V., MD, Associate Member

of Russian Academy (Moscow)

Prof. Lyamina N.P., MD (Saratov)

Prof. Mazaev A.P. MD (Moscow)

Prof. Mazaev V.P., MD (Moscow)

Prof. Nicoulina S.Yu., MD (Krasnoyarsk)

Prof. Perova N.V., MD (Moscow)

Prof. Repin A.N. (Tomsk)

Prof. Syrkin A.L., MD (Moscow)

Prof. Chumakova G.A., MD (Barnaul)

Prof. Shlyk S.V., MD (Rostov-on-Don)

Prof. Shulman V.A., MD (Krasnoyarsk)

International Editorial Board

Prof. Belardinelli R., MD (Ancona, Italy)

Prof. Burgarella F., MD (Bergamo, Italy)

Prof. Downey H.F., MD (Texas, USA)

Prof. Manukhina E.B., MD (Texas, USA)

Prof. Suceveanu M.-C., MD (Covasna, Romania)

Prof. Tenenbaum A., MD (Tel-Aviv, Israel)

Prof. Vasiliauskas D., MD (Kaunas, Lithuania)

Журнал включен в перечень научных журналов и изданий, рекомендуемых ВАК РФ

Представлен в Российском индексе научного цитирования

Электронная версия: www.con-med.ru, www.rosokr.ru и на сайте научной электронной библиотеки www.elibrary.ru

СОДЕРЖАНИЕ

ИНСУЛЬТ И СОПУТСТВУЮЩАЯ ПАТОЛОГИЯ

Особенности наблюдения и обследования в амбулаторной практике пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от профиля сердечно-сосудистой коморбидности, по данным регистра РЕГИОН

А.Н.Воробьев, М.М.Лукьянов, С.С.Якушин, С.Ю.Марцевич, А.Н.Козминский, К.А.Мосейчук, К.Г.Переверзева, Е.А.Правкина, А.В.Загребельный, О.М.Драпкина, С.А.Бойцов

5

Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте

А.В.Фонякин, Л.А.Гераскина, М.Ю.Максимова, Г.М.Лутохин

12

ОСТРЫЙ КОРОНАРНЫЙ СИНДРОМ

Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения

И.С.Скопец, Н.Н.Везикова, О.Ю.Барышева, А.В.Малафеев, А.Н.Малыгин, А.В.Леонтьев, А.А.Исправникова

17

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов

И.З.Бондаренко, М.Г.Бубнова

24

Латентный аутоиммунный диабет – сахарный диабет 1,5 типа?

Н.Э.Хачатурян

31

РАЗНОЕ

Применение витаминов группы В в терапии полинейропатии разного генеза

А.А.Пилипович

36

CONTENTS

STROKE AND CONCOMITANT PATHOLOGY

Specifics of outpatient follow-up and assessment of patients with the history of acute stroke depending of the profile of cardiovascular comorbidity according to the data of the outpatient registry REGION

A.N.Vorobyev, M.M.Loukyanov, S.S.Yakushin, S.Yu.Martsevich, A.N.Kozminsky, K.A.Moseychuk, K.G.Pereverzeva, E.A.Pravkina, A.V.Zagrebelsky, O.M.Drapkina, S.A.Boytsov

5

Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke

A.V.Fonyakin, L.A.Geraskina, M.Yu.Maksimova, G.M.Lutokhin

12

ACUTE CORONARY SYNDROME

Evaluation of long-term outcomes following acute coronary syndrome in the clinical practice: results of the 5-year follow-up

I.S.Skopets, N.N.Vezikova, O.Yu.Barysheva, A.V.Malafeev, A.N.Malygin, A.V.Leontyev, A.A.Ispravnikova

17

DIABETES MELLITUS

New tendencies in the treatment of diabetic and cardiovascular diseases: a view of cardiologists

I.Z.Bondarenko, M.G.Bubnova

24

Latent autoimmune diabetes – a diabetes mellitus 1,5 type?

N.E.Khachatryan

31

VARIOUS

The use of B vitamins in the treatment of polyneuropathy of different genesis

A.A.Pilipovich

36

Особенности наблюдения и обследования в амбулаторной практике пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от профиля сердечно-сосудистой коморбидности, по данным регистра РЕГИОН

А.Н.Воробьев^{✉1}, М.М.Лукиянов², С.С.Якушин¹, С.Ю.Марцевич², А.Н.Козминский¹, К.А.Мосейчук¹, К.Г.Переверзева¹, Е.А.Правкина¹, А.В.Загребельный², О.М.Драпкина², С.А.Бойцов³

¹ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

✉vorobyev.an@gmail.com

Цель – изучить особенности наблюдения, инструментального и лабораторного обследования пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), с учетом сердечно-сосудистой коморбидности.

Материал и методы. В рамках амбулаторного этапа исследования РЕГИОН созданы: регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД; n=511), а также регистр первого обращения в поликлинику после перенесенного мозгового инсульта (ОНМК-ПО; n=475) на базе трех поликлиник г. Рязани. Проведен анализ особенностей амбулаторного наблюдения пациентов за последние 12 мес до референсного визита в регистре ОНМК-ЛД и в первые 6 мес после референсного визита в регистре ОНМК-ПО в зависимости от диагностированных сердечно-сосудистых заболеваний и их осложнений, нахождения под диспансерным наблюдением.

Результаты. За анализируемый период наблюдения в поликлинике больных наиболее часто осматривали участковые врачи-терапевты (ОНМК-ЛД – 81,4%, ОНМК-ПО – 91,6%). У больных регистра ОНМК-ЛД выявлена статистически значимо более высокая частота выполнения электрокардиографии, эхокардиографии и определения содержания в крови креатинина, общего холестерина у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе по сравнению с не перенесшими ранее инфаркт миокарда, а также в подгруппе больных, посещающих поликлинику, в сравнении с наблюдающимися на дому. Посещавшим поликлинику пациентам регистра ОНМК-ПО статистически значимо чаще проводились врачебные осмотры и выполнялись основные лабораторные и инструментальные методы обследования, за исключением эхокардиографии, по сравнению с наблюдающимися на дому. Частота проведения врачебных осмотров, а также выполнения инструментальных и лабораторных методов была статистически значимо выше в регистре ОНМК-ПО в целом и во всех анализируемых группах по сравнению с регистром ОНМК-ЛД, кроме подгруппы имевших ОНМК в анамнезе.

Заключение. Качество обследования пациентов, перенесших ОНМК, в поликлинике является недостаточным, тем не менее сравнение результатов регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО позволяет говорить о его значительной положительной динамике за период 2,3 года, разделявший референсные визиты в данных регистрах.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровообращения, мозговой инсульт, транзиторная ишемическая атака, амбулаторно-поликлиническая практика, регистр, сердечно-сосудистая коморбидность, наблюдение.

Для цитирования: Воробьев А.Н., Лукиянов М.М., Якушин С.С. и др. Особенности наблюдения и обследования в амбулаторной практике пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, в зависимости от профиля сердечно-сосудистой коморбидности, по данным регистра РЕГИОН. CardioСоматика. 2018; 9 (2): 5–11. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.5-11

Specifics of outpatient follow-up and assessment of patients with the history of acute stroke depending of the profile of cardiovascular comorbidity according to the data of the outpatient registry REGION

A.N.Vorobyev^{✉1}, M.M.Loukyanov², S.S.Yakushin¹, S.Yu.Martsevich², A.N.Kozminsky¹, K.A.Moseychuk¹, K.G.Pereverzeva¹, E.A.Pravkina¹, A.V.Zagrebelyny², O.M.Drapkina², S.A.Boytsov³

¹I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Ryazan, ul. Vysokovol'tnaia, d. 9;

²National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

³National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

✉vorobyev.an@gmail.com

Abstract

Aim – to study the specifics of follow-up, instrumental and laboratory assessment of patients with a history of acute cerebrovascular accident (ACVA), taking cardiovascular comorbidity into account.

Material and methods. Within the outpatient phase of the REGION study, a register of patients with a history of ACVA of any remoteness (ACVA-AR registry, n=511), and the register of patients who had visited the outpatient clinic for the first time after cerebral stroke (ACVA-FV, n=475) were organized. The analysis of specifics of outpatient follow-up of patients during the last 12 months prior to the reference visit in the ACVA-AR registry and in the first 6 months after the reference visit in the ACVA-FV registry, depending on diagnosed concomitant cardiovascular diseases and their complications, conditions and the fact of being under dispensary observation was done.

Results. During the analyzed period of follow-up in the outpatient clinic, the patients were most often examined by district therapists (ACVA-AR – 81.4%, ACVA-FV – 91.6%). Patients in the ACVA-AR registry had a statistically significantly higher incidence of electrocardiography, echocardiography and blood creatinine and total cholesterol results in patients with a history of myocardial infarction comparing to those who hadn't myocardial infarction, as well as in a subset of patients who visited the clinic in comparison with those who were observed at home. Patients of the ACVA-FV registry were statistically significantly more often examined by doctors and had basic laboratory and instrumental examination methods done (except echocardiography) compared to those who were observed at home. The frequency of medical examinations, as well as the performance of instrumental and laboratory methods, was statistically significantly higher in the ACVA-FV register as a whole and in all analyzed groups comparing to the ACVA-AR registry, except for a subgroup of patients with a history of ACVA.

Conclusion. The quality of the examination of patients with a history of ACVA in the outpatient practice is inadequate; nevertheless, a comparison of the results of the ACVA-AR and ACVA-FV registers allows one to speak of its significant positive dynamics over the period of 2.3 years, which separated the reference visits in these registers.

Key words: acute cerebrovascular accident, cerebral stroke, transient ischemic attack, outpatient practice, register, cardiovascular comorbidity, follow-up.

For citation: Vorobyev A.N., Loukyanov M.M., Yakushin S.S. et al. Specifics of outpatient follow-up and assessment of patients with the history of acute stroke depending of the profile of cardiovascular comorbidity according to the data of the outpatient registry REGION. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (2): 5–11. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.5-11

Цель исследования

Цель – изучить в рамках амбулаторного регистра-целью исследования особенности наблюдения, инструментального и лабораторного обследования пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), с учетом сердечно-сосудистой коморбидности.

В Российской Федерации сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются ведущей причиной смертности населения на протяжении многих десятилетий. По данным 2014 г. 1/2 (50,1%) всех смертей в стране произошла по причине ССЗ, причем более 80% из них было связано с ишемической болезнью сердца (ИБС) и мозговыми инсультами (МИ) [1]. В последние годы смертность от МИ в нашей стране снижается [2], тем не менее до 80% пациентов, перенесших МИ, не возвращаются к прежней работе вследствие инвалидизации [3].

Данные доказательной медицины однозначно свидетельствуют о том, что ОНМК можно предупредить с помощью комплекса мер первичной профилактики МИ и транзиторной ишемической атаки (ТИА) [4, 5]. Кроме того, раннее начало осуществления мер вторичной профилактики ОНМК способно значительно снизить как частоту повторного МИ, так и связанную с ним сердечно-сосудистую смертность [5, 6]. Основные подходы к первичной и вторичной профилактике МИ отражены в современных клинических рекомендациях [4–8].

Перенесшие ОНМК пациенты, как правило, характеризуются сердечно-сосудистой коморбидностью (т.е. имеют два и более диагноза сердечно-сосудистой патологии). В связи с этим эффективность вторичной профилактики ОНМК в значительной степени определяется качеством амбулаторного ведения пациентов с наиболее распространенными ССЗ: артериальной гипертензией (АГ), ИБС, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), фибрилляцией предсердий (ФП) [5, 6, 8–15].

Однако реальная клиническая практика совершенно в недостаточной степени соответствует тому, что сформулировано в клинических рекомендациях [9–17].

На повышение качества медицинской помощи населению РФ в амбулаторно-поликлинических условиях направлено, в частности, совершенствование системы диспансерного наблюдения (ДН) больных с ССЗ, перенесших ОНМК [18].

Реальное представление о существующей медицинской практике, ее особенностях в разных регионах или медицинских учреждениях позволяют получить медицинские регистры, которые становятся все более востребованными в самых различных областях медицины [19]. Но имеющихся данных отдельных регистров больных, перенесших ОНМК [16, 20–23], недостаточно, особенно в контексте оценки результатов отдаленного наблюдения данной категории больных в амбулаторно-поликлинической практике в РФ.

Несмотря на то что в нашей стране был организован ряд регистровых исследований по изучению течения МИ [16, 20, 21], существует необходимость более подробного описания этой группы больных, оценки наличия у них сочетанных ССЗ, а также выявления особенностей оказания им амбулаторно-поликлинической помощи.

Исследование РЕГИОН (РЕГИСтр больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения) имеет целью изучить особенности течения ОНМК, ближайшие и отдаленные исходы, качество обследования и медикаментозной терапии в рамках амбулаторных и госпитального регистров [24, 25]. В данной публикации представлены результаты оценки использования отдельных элементов комплекса мер вторичной профилактики ОНМК в амбулаторных регистрах в г. Рязани, являющихся составной частью этого исследования.

Материалы и методы

На базе трех поликлиник г. Рязани созданы два амбулаторных регистра больных, перенесших ОНМК (МИ/ТИА). Эти регистры являются составной частью исследования РЕГИОН, проводящегося в Москве и Рязани. В соответствии с протоколом исследования в амбулаторно-поликлинические регистры были включены 986 больных, перенесших ОНМК (МИ/ТИА):

Таблица 1. Частота наличия ССЗ у больных, перенесших ОНМК и включенных в регистры

Диагноз	Регистр ОНМК-ЛД, n (%)	Регистр ОНМК-ПО, n (%)	p
АГ	496 (97,1)	443 (93,3)	0,005
ИБС	384 (75,1)	318 (66,9)	0,005
ХСН	378 (74,0)	317 (66,7)	0,013
ФП	107 (20,9)	141 (29,7)	0,002
МИ в анамнезе	72 (14,1)	83 (17,5)	0,144
ИМ в анамнезе	89 (17,4)	88 (18,5)	0,65

Таблица 2. Характеристика и численность групп пациентов, выделенных для анализа

Регистр	С ИМ в анамнезе		С МИ до референсного ОНМК в анамнезе		1–2 диагноза ССЗ (АГ, ИБС, ХСН, ФП)		3–4 диагноза ССЗ (АГ, ИБС, ХСН, ФП)		На ДН		На дому	
	ЛД	ПО	ЛД	ПО	ЛД	ПО	ЛД	ПО	ЛД	ПО	ЛД	ПО
n (%)	89 (17,4)	88 (18,5)	72 (14,1)	83 (17,5)	158 (30,9)	172 (36,2)	347 (67,9)	280 (58,9)	179 (35,0)	151 (31,8)	172 (33,7)	296 (62,3)

1. Регистр больных, перенесших ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД). Включены 511 пациентов, перенесших ОНМК любого срока до даты обращения к врачу любого профиля трех поликлиник г. Рязани в марте-мае 2012 г., сентябре-октябре 2012 г. и январе-феврале 2013 г.

2. Регистр больных, впервые обратившихся в поликлинику после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО). Включены 475 пациентов, впервые обратившихся в те же три поликлиники г. Рязани в 2013–2015 гг. после перенесенного ОНМК.

Кроме факта перенесенного ОНМК, обращения к врачу данных поликлиник в течение указанного периода критериями включения также являлись: возраст 18 лет и старше, постоянное проживание в Рязани или Рязанской области. В соответствии с методологией создания регистров в исследование включались все пациенты, соответствовавшие критериям включения. Для больных регистра ОНМК-ЛД референсным считали ОНМК любой давности (при наличии двух и более ОНМК в анамнезе референсным считали последний из них). Референсным визитом (визитом включения) в регистре ОНМК-ПО считали первый визит в период после ОНМК к любому из врачей поликлиники (вне зависимости от числа визитов в поликлинику до периода включения).

Источниками информации для ретроспективной части наблюдательного исследования являлась амбулаторная карта пациента. Протокол наблюдательного исследования был одобрен на заседании независимого этического комитета ФГБУ ГНИЦ ПМ Минздрава России от 15.12.2015. Более подробное описание дизайна, протокола исследования РЕГИОН, формирования электронной базы данных было опубликовано нами ранее [19].

Для статистической обработки данных применялся статистический пакет SPSS Statistics 20.0 (IBM). При анализе результатов использовались стандартные методы описательной статистики (вычисление средних и стандартных отклонений для количественных переменных с нормальным распределением, медианы, а также 25 и 75% квартилей для количественных данных с распределением, отличным от нормального; вычисление долей для номинальных показателей). Значимость различий частоты наличия признака между группами сравнения определялась непараметрическим методом с использованием критерия χ^2 .

В данной публикации представлены результаты анализа амбулаторного наблюдения пациентов за последние 12 мес до референсного визита в регистре

ОНМК-ЛД и в первые 6 мес после референсного визита в регистре ОНМК-ПО.

Результаты

В амбулаторные регистры были включены 511 пациентов (мужчин 41,5%; n=212), обратившихся в поликлинику к врачам любого профиля и перенесших ранее ОНМК любой давности (регистр ОНМК-ЛД), а также 475 человек (мужчин 45,1%; n=214), впервые обратившихся в поликлинику к врачам любого профиля после перенесенного ОНМК (регистр ОНМК-ПО). Медиана возраста пациентов, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, составила 72,7 (63,1; 77,5) и 74,2 (63,3; 79,3) года соответственно. Больные, включенные в указанные регистры, не имели статистически значимых различий по возрасту, полу, частоте наличия инфаркта миокарда (ИМ) и ОНМК в анамнезе, но значимо различались по частоте наличия АГ, ИБС, ХСН и ФП (табл. 1).

Из данных, представленных в табл. 1, следует, что у большинства больных, включенных в регистры ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, диагностировались АГ, ИБС и ХСН, что служит дополнительным подтверждением наличия у них очень высокого риска развития сердечно-сосудистых осложнений. Важно отметить достаточно высокую частоту ФП и МИ в анамнезе как факторов, существенно повышающих риск повторного ОНМК.

Для оценки амбулаторного обследования пациентов, перенесших ОНМК, а также выявления его возможных особенностей в зависимости от профиля сердечно-сосудистой коморбидности был проведен анализ частоты проведения осмотров специалистов и использования основных функциональных и лабораторных методов обследования в целом по регистрам ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО, а также в их группах (табл. 2).

За анализируемые 12 мес наблюдения в поликлинике больных регистра ОНМК-ЛД (табл. 3) наиболее часто осматривали врачи-терапевты участковые, при этом 18,6% пациентов терапевтом не консультировались. Следует отметить низкий процент визитов к врачу-кардиологу (5,7%). Лишь около 1/4 (26,2%) пациентов имели в амбулаторной карте запись об осмотре невролога. По частоте проведения осмотров врачами-специалистами внутри групп больные регистра ОНМК-ЛД были сопоставимы.

При анализе использования инструментальных и лабораторных методов исследования у больных регистра ОНМК-ЛД выявлена статистически значимо более высокая частота выполнения электрокардио-

Таблица 3. Частота проведения осмотров специалистов и использования дополнительных методов обследования в разных группах больных регистра ОНМК-ЛД (%)

Осмотры и исследования	ИМ в анамнезе		МИ в анамнезе		Количество диагнозов ССЗ		ДН		Место осмотра		Всего (n=511)
	Есть (n=89)	Нет (n=422)	Есть (n=72)	Нет (n=439)	1–2 (n=158)	3–4 (n=347)	Есть (n=179)	Нет (n=332)	На дому (n=172)	Поликлиника (n=239)	
Осмотр терапевта	78,7	82,0	79,2	81,8	79,1	83,0	82,7	80,7	98,3	96,2	81,4
Осмотр кардиолога	9,0	5,0	5,6	5,7	2,5	7,2	5,0	6,0	5,8	7,1	5,7
Осмотр невролога	21,3	27,3	25,0	26,4	25,9	26,2	26,8	25,9	27,9	33,9	26,2
ЭКГ	46,1	32,9*	30,6	36,0	34,2	35,4	31,8	37,0	29,7	49,8*	35,2
УЗ БЦА	1,1	4,0	4,2	3,4	6,3	2,3*	2,8	3,9	4,7	3,8	3,5
КТ ГМ	1,1	6,2	9,7	4,6	6,3	4,9	5,6	5,1	7,6	4,2	5,3
МРТ ГМ	6,7	2,9	4,2	4,1	7,0	2,6*	2,2	5,1	2,3	7,1	4,1
ЭхоКГ	19,1	3,3*	4,2	6,4	5,1	6,6	3,4	7,5	1,2	10,0*	6,1
ОАК	56,2	47,9	40,3	50,8	47,5	50,4	42,5	53,0*	39,0	69,9*	49,3
Глюкоза	51,7	37,2*	26,4	41,9*	38,6	40,9	33,5	43,1*	33,7	54,4	39,7
Креатинин	46,1	24,9*	25,0	29,2	22,8	31,7*	22,3	31,9*	25,6	40,2*	28,6
ОХС	47,2	24,2*	25,0	28,7	22,8	31,1	23,5	30,7	25,0	39,3*	28,2
ЛПНП	0,0	4,5	8,3	4,6	6,3	4,6	2,8	6,3	7,0	5,0	5,1
ЛПВП	6,7	3,6	4,2	4,1	5,1	3,7	2,8	4,8	5,2	5,0	4,1
ТГ	23,6	6,2*	9,7	9,1	7,0	10,4	5,0	11,4*	8,1	13,0	9,2

Примечание. ЛПНП – липопротеиды низкой плотности, ЛПВП – липопротеиды высокой плотности; *здесь и далее в табл. 4, 5: $p < 0,05$.

графии (ЭКГ) и эхокардиографии (ЭхоКГ), а также определения содержания в крови креатинина и общего холестерина (ОХС) у пациентов с ИМ в анамнезе по сравнению с пациентами без перенесенного ранее ИМ, а также в подгруппе больных, посещающих поликлинику, в сравнении с наблюдающимися на дому.

В подгруппе пациентов с 1–2 диагнозами ССЗ отмечены значимо большая частота применения ультразвукового сканирования брахиоцефальных артерий (УЗ БЦА) и магнитно-резонансной томографии головного мозга (МРТ ГМ) и меньшая частота определения уровня креатинина в крови по сравнению с подгруппой пациентов, имевших 3–4 диагноза ССЗ.

Следует отметить, что больные на ДН и без такового значимо не различались по компонентам обследования, за исключением более редкого выполнения общего анализа крови (ОАК) и определения уровня глюкозы, креатинина и триглицеридов (ТГ) у больных, находящихся на ДН.

Больных регистра ОНМК-ПО (табл. 4) в поликлинике также наиболее часто осматривали участковые врачи-терапевты. Как и в регистре ОНМК-ЛД, доля пациентов, консультированных врачом-кардиологом, была невысокой (17,3%). За первые 6 мес наблюдения в поликлинике после перенесенного ОНМК неврологом были осмотрены лишь 60,0% включенных пациентов.

Из табл. 4 следует, что больные без МИ в анамнезе были статистически значимо чаще осмотрены кардиологом и неврологом, также им чаще проводились ЭКГ, УЗ БЦА, МРТ ГМ и основные оценивавшиеся лабораторные исследования по сравнению с больными, имевшими в анамнезе МИ. При этом последним значимо чаще выполнялась ЭхоКГ.

Важно отметить, что посещавшим поликлинику пациентам регистра ОНМК-ПО статистически значимо чаще проводились врачебные осмотры и выполнялись все лабораторные и инструментальные методы обследования, за исключением ЭхоКГ, по сравнению с пациентами, наблюдающимися на дому.

В остальных группах пациентов не было отмечено значимых различий в компонентах амбулаторного

обследования, кроме более частого выполнения ЭхоКГ и определения глюкозы крови при наличии ИМ в анамнезе, более частого проведения МРТ ГМ при отсутствии ИМ в анамнезе, более частого выполнения ЭхоКГ пациентам с 1–2 диагнозами ССЗ и более частого выполнения УЗ БЦА больным, находящимся на ДН.

Важно подчеркнуть, что медиана продолжительности периода от развития референсного ОНМК до визита включения составила 3,4 (1,4; 7,6) года в регистре ОНМК-ЛД и 19 (13; 31) дней – в регистре ОНМК-ПО. При этом даты референсных визитов в регистрах различались в среднем на 2,3 года. Это дает возможность оценивать амбулаторное ведение пациентов с ОНМК различной давности и его динамику (табл. 5).

Частота проведения врачебных осмотров, а также выполнения инструментальных и лабораторных методов была статистически значимо большей в регистре ОНМК-ПО в целом и во всех его анализируемых группах по сравнению с регистром ОНМК-ЛД, за исключением подгруппы имевших ОНМК в анамнезе.

Обсуждение

В настоящей публикации представлен анализ ведения пациентов, перенесших ОНМК, на амбулаторно-поликлиническом этапе. Рассмотрены особенности использования диагностических методов в рамках каждого регистра (ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО), а также проведено сопоставление данных двух амбулаторных регистров, в которых давность развития ОНМК различалась в среднем на 5,7 года, а сроки референсных визитов – в среднем на 2,3 года. Между пациентами в обоих регистрах не было значимых различий по возрасту, полу, частоте наличия в анамнезе ИМ и МИ до референсного ОНМК. При этом у больных в регистре ОНМК-ЛД значимо чаще отмечалось наличие АГ, ИБС и ХСН.

При высокой частоте сердечно-сосудистой коморбидности у пациентов регистра ОНМК-ЛД отмечается низкий охват наблюдением врача-кардиолога: так, в течение 12 мес кардиологом были осмотрены только каждый 11-й больной с ИМ в анамнезе и каждый

Таблица 4. Частота проведения осмотров специалистов и использования дополнительных методов обследования в разных группах больных регистра ОНМК-ПО (%)

Осмотры и исследования	ИМ в анамнезе		МИ в анамнезе		Количество диагнозов ССЗ		ДН		Место осмотра		Всего (n=511)
	Есть (n=88)	Нет (n=387)	Есть (n=83)	Нет (n=392)	1–2 (n=172)	3–4 (n=280)	Есть (n=151)	Нет (n=324)	На дому (n=296)	Поликлиника (n=142)	
Осмотр терапевта	92,0	91,5	91,6	91,6	93,0	90,4	94,7	90,1	99,0	95,1*	91,6
Осмотр кардиолога	22,7	16,0	3,6	20,2*	15,7	18,6	18,5	16,7	9,8	35,2*	17,3
Осмотр невролога	52,3	61,8	24,1	67,6*	60,5	58,2	60,9	59,6	56,4	79,6*	60,0
ЭКГ	54,5	57,6	37,3	61,2*	62,8	54,6	57,6	56,8	51,4	79,6*	57,1
УЗ БЦА	40,9	36,7	24,1	40,3*	37,2	38,2	47,0	33,0*	32,4	69,6*	37,7
КТ ГМ	53,4	46,8	41,0	49,5	50,0	48,2	53,0	45,7	44,6	64,8*	48,0
МРТ ГМ	1,1	13,2*	0,0	13,3*	15,1	9,3	14,6	9,3	9,1	16,9*	10,9
ЭхоКГ	13,6	6,2*	14,5	6,1*	11,6	4,3*	7,9	7,4	7,1	10,6	7,6
ОАК	72,7	65,6	60,2	68,4	68,6	66,1	70,2	65,4	64,5	83,8*	66,9
Глюкоза	76,1	62,3*	49,4	68,1*	69,8	63,2	69,5	62,7	63,5	78,9*	64,8
Креатинин	65,9	59,2	55,4	61,5	65,7	56,8	54,3	63,3	59,8	73,2*	60,4
ОХС	63,6	61,5	49,4	64,5*	66,3	60,4	58,9	63,3	60,8	75,4*	61,9
ЛПНП	48,9	49,4	32,5	52,8*	47,1	51,1	47,0	50,3	46,3	65,5*	49,3
ЛПВП	48,9	43,4	32,5	46,9*	42,4	45,7	41,1	46,0	41,9	58,5*	44,4
ТГ	55,7	44,4	38,6	48,2	48,3	45,7	47,0	46,3	43,2	62,7*	46,5

Таблица 5. Сравнение частоты проведения осмотров специалистов и использования дополнительных методов обследования в отдельных группах больных регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО (%)

Осмотры и исследования	С ИМ в анамнезе		С ОНМК в анамнезе		1–2 диагноза ССЗ		3–4 диагноза ССЗ		На ДН		На дому		Всего	
	ЛД (n=89)	ПО (n=88)	ЛД (n=72)	ПО (n=83)	ЛД (n=158)	ПО (n=172)	ЛД (n=347)	ПО (n=280)	ЛД (n=179)	ПО (n=151)	ЛД (n=172)	ПО (n=296)	ЛД (n=511)	ПО (n=475)
Осмотр терапевта	78,7	92,0*	79,2	91,6*	79,1	93,0*	83,0	90,4*	82,7	94,7*	98,3	99,0	81,4	91,6*
Осмотр кардиолога	9,0	22,7*	5,6	3,6	2,5	15,7*	7,2	18,6*	5,0	18,5*	5,8	9,8	5,7	17,3*
Осмотр невролога	21,3	52,3*	25,0	24,1	25,9	60,5*	26,2	58,2*	26,8	60,9*	27,9	56,4*	26,2	60,0*
ЭКГ	46,1	54,5	30,6	37,3	34,2	62,8*	35,4	54,6*	31,8	57,6*	29,7	51,4*	35,2	57,1*
УЗ БЦА	1,1	40,9*	4,2	24,1*	6,3	37,2*	2,3	38,2*	2,8	47,0*	4,7	32,4*	3,5	37,7*
КТ ГМ	1,1	53,4*	9,7	41,0*	6,3	50,0*	4,9	48,2*	5,6	53,0*	7,6	44,6*	5,3	48,0*
МРТ ГМ	6,7	1,1	4,2	0,0	7,0	15,1*	2,6	9,3*	2,2	14,6*	2,3	9,1*	4,1	10,9*
ЭхоКГ	19,1	13,6	4,2	14,5	5,1	11,6	6,6	4,3	3,4	7,9	1,2	7,1*	6,1	7,6
ОАК	56,2	72,7*	40,3	60,2*	47,5	68,6*	50,4	66,1*	42,5	70,2*	39,0	64,5*	49,3	66,9*
Глюкоза	51,7	76,1*	26,4	49,4*	38,6	69,8*	40,9	63,2*	33,5	69,5*	33,7	63,5*	39,7	64,8*
Креатинин	46,1	65,9*	25,0	55,4*	22,8	65,7*	31,7	56,8*	22,3	54,3*	25,6	59,8*	28,6	60,4*
ОХС	47,2	63,6*	25,0	49,4*	22,8	66,3*	31,1	60,4*	23,5	58,9*	25,0	60,8*	28,2	61,9*
ЛПНП	0,0	48,9*	8,3	32,5*	6,3	47,1*	4,6	51,1*	2,8	47,0*	7,0	46,3*	5,1	49,3*
ЛПВП	6,7	48,9*	4,2	32,5*	5,1	42,4*	3,7	45,7*	2,8	41,1*	5,2	41,9*	4,1	44,4*
ТГ	23,6	55,7*	9,7	38,6*	7,0	48,3*	10,4	45,7*	5,0	47,0*	8,1	43,2*	9,2	46,5*

14-й – имеющий 3–4 значимых ССЗ. Наличие в анамнезе перенесенного ИМ приводило к увеличению частоты использования ЭКГ, ЭхоКГ и определения ОХС, вероятно, за счет назначения данных обследований врачом-терапевтом. Аналогичные тенденции среди больных, посещающих поликлинику, скорее всего обусловлены фактическими ограничениями возможности выполнения данных методов при наблюдении на дому.

Различие по количеству сопутствующих ССЗ не приводило к изменению тактики амбулаторного наблюдения в плане использования дополнительных методов обследования. Выявленное при этом значимо более частое проведение УЗ БЦА и МРТ ГМ при наличии 1–2 ССЗ не представляется возможным трактовать как закономерность ввиду невысокой в целом частоты использования данных методов в регистре ОНМК-ЛД (3,5 и 4,1% соответственно).

При анализе зависимостей применения диагностических методов от профиля коморбидности в регистре ОНМК-ПО установлено, что подгруппа больных без МИ в анамнезе более часто осматривалась кардиологом и неврологом, что нашло отражение в более высоком проценте использования в данной группе необходимых инструментальных и лабораторных методов. При более детальном рассмотрении данной группы выявлено, что больные с МИ в анамнезе и без МИ в анамнезе были сопоставимы по наличию АГ ($p=0,24$), ИБС ($p=0,09$), ХСН ($p=0,17$), сахарного диабета ($p=0,32$). В подгруппе больных с МИ в анамнезе статистически значимо чаще имелись ФП и ИМ в анамнезе, при этом данные пациенты чаще наблюдались на дому ($p=0,0004$), что, вероятнее всего, и привело к значимо более низким показателям использования у них диагностических методов в амбулаторных условиях. Иные различия в нозологиче-

ском профиле пациентов регистра ОНМК-ПО не продемонстрировали значительного влияния на частоту применения отдельных компонентов амбулаторного наблюдения.

При сравнении оцениваемых показателей между регистрами обращает на себя внимание значительный рост частоты использования необходимых инструментальных и лабораторных методов (в том числе УЗ БЦА, компьютерной томографии – КТ ГМ, определения показателей липидного профиля крови) в регистре ОНМК-ПО. Отчасти это может быть связано с наличием в распоряжении специалистов амбулаторного звена сведений, полученных при недавней госпитализации по поводу референсного ОНМК у 78,7% пациентов регистра ОНМК-ПО. Кроме того, учитывая разницу сроков визитов включения, предполагается, что на амбулаторное ведение пациентов в регистре ОНМК-ПО положительно повлияло вступление в силу приказа Минздрава России от 21.12.2012 №1344н «Об утверждении Порядка проведения диспансерного наблюдения».

Тем не менее качество обследования в амбулаторных условиях больных, перенесших ОНМК, остается недостаточным. Особенно это касается низкой частоты осмотров кардиологом (5,7 и 17,3%), выполнения УЗ БЦА (3,5 и 37,7%), исследования липидов крови (28,2 и 61,9%).

Учитывая невысокий процент охвата ДН в регистрах ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО (35,0 и 31,8%), актуальным является его повышение у данной категории больных с целью улучшения профилактики повторных ОНМК и других сердечно-сосудистых осложнений.

Считаем важным обратить внимание на категорию пациентов, обслуживающихся на дому. Меньшие показатели использования компонентов амбулаторного ведения у данных больных, очевидно, связаны с объективными трудностями обеспечения лечебно-диагностического процесса вне медицинской организации. Эта проблема, безусловно, требует усилий по разработке и реализации мер по ее устранению.

Заключение

Результаты амбулаторных регистров исследования РЕГИОН в Рязани показали, что качество обследования в поликлинике пациентов, перенесших ОНМК, является недостаточным, тем не менее сравнение данных регистров ОНМК-ЛД и ОНМК-ПО позволяет говорить о его значительной положительной динамике за период 2,3 года, разделявший референсные визиты.

Увеличение числа диагнозов ССЗ у больных, перенесших ОНМК, не приводило к изменению тактики амбулаторного наблюдения в виде повышения охвата консультациями специалистов и применения дополнительных методов обследования.

Наличие ИМ в анамнезе обуславливало увеличение частоты использования ЭКГ, ЭхоКГ и определения липидов крови. Наличие в анамнезе МИ до референсного ОНМК ограничивало применение методов инструментальной и лабораторной диагностики преимущественно в связи с большей долей наблюдавшихся на дому среди данной категории пациентов.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России. 2017. Стат. сб. Росстат. М., 2017. / *Demograficheskij ezhegodnik Rossii. 2017. Stat. sb. Rosstat. M., 2017. [in Russian]*
2. Медико-демографические показатели Российской Федерации в 2016 году. Стат. справочник. Минздрав России. М., 2017. / *Mediko-demograficheskie pokazateli Rossijskoj Federacii v 2016 godu. Stat. spravochnik. Minzdrav Rossii. M., 2017. [in Russian]*
3. Рожкова ТИ. Клинико-эпидемиологический анализ качества оказания медицинской помощи больным с инсультом в отдельных регионах Российской Федерации (по данным госпитального регистра). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ульяновск, 2011; с. 24. / *Rozhkova TI. Kliniko-epidemiologicheskij analiz kachestva okazaniya medicinskoj pomosbi bohnym s insultom v otdelnyh regionah Rossijskoj Federacii (po dannym gospiŕalnogo registra). Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ulyanovsk, 2011; s. 24. [in Russian]*
4. Meschia JF, Bushnell C, Boden-Albala B et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. *Stroke* 2014; 45 (12): 3754–832.
5. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J* 2016; 37: 2315–81.
6. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* 2014; 45 (7): 2160–236.
7. Winstein CJ, Stein J, Arena R et al. Guidelines for Adult Stroke Rehabilitation and Recovery. *Stroke* 2016; 47 (6): e98–e169.
8. Saposnik G, Fonarow GC, Pan W et al. Guideline-Directed Low-Density Lipoprotein Management in High-Risk Patients With Ischemic Stroke. *Stroke* 2014; 45 (11): 3343–51.
9. Lenti L, Bereczki D, Brainin M et al. Stroke care in the central Eastern Europe: current problems and call for action. *Int J Stroke* 2013; 8 (5): 365–73.
10. Yusuf S, Islam S, Chow CK et al. Use of secondary prevention drugs for cardiovascular disease in the community in high-income, middle-income, and low-income countries (the PURE Study): a prospective epidemiological survey. *Lancet* 2011; 378 (9798): 1231–43.
11. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68.
12. Yusuf S, Rangarajan S, Teo K et al. Cardiovascular risk and events in 17 low-, middle-, and high-income countries. *N Engl J Med* 2014; 371 (9): 818–27.
13. Howard G, Banach M, Cushman M et al. Is Blood Pressure Control for Stroke Prevention the Correct Goal? *Stroke* 2015; 46 (6): 595–600.
14. Переверзева КГ, Воробьев АН, Марцевич С.Ю. и др. Анализ тактики ведения пациентов с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий в реальной поликлинической практике. Наука молодых (Eruditio Juvenium). 2015; 1: 48–55. / *Pereverzeva K.G., Vorobev A.N., Marcevic S.Yu. i dr. Analiz taktiki vedeniya pacientov s ishemicheskoj boleznju serdca i fibrillyaciej predserdij v realnoj poliklinicheskoj praktike. Nauka molodyb (Eruditio Juvenium). 2015; 1: 48–55. [in Russian]*
15. Переверзева КГ, Воробьев АН, Никулина Н.Н. и др. Особенности обследования пациентов с ишемической болезнью сердца в амбулаторной практике по данным регистрового наблюдения. Рос. медико-биологический вестн. им. акад. И.П.Павлова. 2014; 1: 90–6. / *Pereverzeva K.G., Vorobev A.N., Nikulina N.N. i dr. Osobenosti obsledovaniya pacientov s ishemicheskoj boleznju serdca v ambulatornoj praktike po dannym registrovogo nablyudeniya. Ros. mediko-biologicheskij vestr. im. akad. I.P.Pavlova. 2014; 1: 90–6. [in Russian]*
16. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Гинзбург М.Л. и др. Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговую инсульт или транзиторную ишемическую атаку (ЛИС-2). Дизайн и оценка лекарственной терапии. Рацион. фармакотерапия в кардиологии. 2013; 9 (2): 114–22. / *Bojcov SA, Marcevic S.Yu., Ginzburg ML. i dr. Lyubereckoe issledovanie smertnosti bolnyb, perenessib mozgovoj insult ili tranzitornuju ishemicheskuyu ataku (LIS-2). Dizajn i ocenka lekarstvennoj terapii. Racion. farmakoterapiya v kardiologii. 2013; 9 (2): 114–22. [in Russian]*

17. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Регистр кардиоваскулярных заболеваний (РЕКВАЗА): диагностика, сочетанная сердечно-сосудистая патология, сопутствующие заболевания и лечение в условиях реальной амбулаторно-поликлинической практики. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 6: 44–50. / *Bojcov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS. i dr. Registr kardiovaskulyarnyh zabolevanij (REKVAZA): diagnostika, sochetannaya serdechno-sosudistaya patologiya, soputstvuyushie zabolevaniya i lechenie v usloviyah realnoj ambulatorno-poliklinicheskoj praktiki. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2014; 6: 44–50. [in Russian]*
18. Бойцов С.А., Чучалин А.Г. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и с высоким риском их развития. Методические рекомендации. М.: ГНИЦПМ, 2014. / *Bojcov SA, Chuchalin AG. Dispansernoe nablyudenie bolnyh bronicheskimi neinfekcionnymi zabolevaniyami i s vysokim riskom ih razvitiya. Metodicheskie rekomendacii. M.: GNICPM, 2014. [in Russian]*
19. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Регистры в кардиологии. Основные правила проведения и реальные возможности. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2013; 12 (1): 4–9. / *Bojcov SA, Marcevic S.Yu., Kutishenko N.P. i dr. Registry v kardiologii. Osnovnye pravila provedeniya i realnye vozmozhnosti. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2013; 12 (1): 4–9. [in Russian]*
20. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Суворов А.Ю. и др. Характеристика пациентов с мозговым инсультом или транзиторной ишемической атакой, включенных в регистр ЛИС-2 (Люберецкое исследование смертности больных, перенесших мозговой инсульт). Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (1): 18–24. / *Marcevic S.Yu., Kutishenko N.P., Suvorov A.Yu. i dr. Karakteristika pacientov s mozgovym insultom ili tranzitornoj ishemicheskoj atakoj, vkluchennyh v registr LIS-2 (Lyubereckoe issledovanie smernosti bolnyh, perenesshib mozgovoj insult). Racion. farmakoterapiya v kardiologii. 2015; 11 (1): 18–24. [in Russian]*
21. Ключихина О.А., Стаховская Л.В. Анализ эпидемиологических показателей инсульта по данным территориально-популяционных регистров 2009–2012 гг. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2014; 6: 63–9. / *Kluchibina OA, Stabovskaya LV. Analiz epidemiologicheskikh pokazatelej insulta po dannym territorialno-populyacionnyh registrov 2009–2012 gg. Zbuzn. neurologii i psixiatrii im. SS.Korsakova. 2014; 6: 63–9. [in Russian]*
22. Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка соответствия современным клиническим рекомендациям сердечно-сосудистой терапии, направленной на улучшение исходов у пациентов после перенесенного инсульта (по данным регистра ЛИС-2). Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (3): 247–52. / *Suvorov A.Yu., Marcevic S.Yu., Kutishenko N.P. i dr. Ocenka sootvetstviya sovremennym klinicheskim rekomendaciyam serdechno-sosudistoj terapii, napravlennoj na uluchshenie ishodov u pacientov posle perenesennogo insulta (po dannym registra LIS-2). Racion. farmakoterapiya v kardiologii. 2015; 11 (3): 247–52. [in Russian]*
23. Суворов А.Ю., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. Оценка качества терапии в регистрах острого нарушения мозгового кровообращения. Зарубежный опыт, перспективы России. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2014; 13 (4): 81–6. / *Suvorov A.Yu., Marcevic S.Yu., Kutishenko N.P. Ocenka kachestva terapii v registrakh ostrogo narusheniya mozgovogo krovoobrascheniya. Zarubezhnyj opyt, perspektivy Rossii. Kardiovask. terapiya i profilaktika. 2014; 13 (4): 81–6. [in Russian]*
24. Бойцов С.А., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Исследование «РЕГИСТР больных, перенесших Острое Нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Ч. 1. Госпитальный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (6): 645–53. / *Bojcov SA, Marcevic S.Yu., Kutishenko N.P. i dr. Issledovanie "REGISTR bolnyh, perenesshib Ostroe Narushenie mozgovogo krovoobrascheniya (REGION)". Ch. 1. Gospitalnyj prospektivnyj registr bolnyh, perenesshib ostroe narushenie mozgovogo krovoobrascheniya (po rezultatam pilotnogo etapa issledovaniya). Racion. farmakoterapiya v kardiologii. 2016; 12 (6): 645–53. [in Russian]*
25. Бойцов С.А., Лукьянов М.М., Якушин С.С. и др. Исследование «Регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (РЕГИОН)». Ч. 2. Амбулаторный проспективный регистр больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (по результатам пилотного этапа исследования). Рационал. фармакотерапия в кардиологии. 2017; 13 (1): 4–17. / *Bojcov SA, Lukyanov MM, Yakushin SS. i dr. Issledovanie "Registr bolnyh, perenesshib ostroe narushenie mozgovogo krovoobrascheniya (REGION)". Ch. 2. Ambulatornyj prospektivnyj registr bolnyh, perenesshib ostroe narushenie mozgovogo krovoobrascheniya (po rezultatam pilotnogo etapa issledovaniya). Racion. farmakoterapiya v kardiologii. 2017; 13 (1): 4–17. [in Russian]*

Сведения об авторах

Воробьев Александр Николаевич – канд. мед. наук, зав. поликлиническим отделением НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова».

E-mail: vorobyev.an@gmail.com

Лукьянов Михаил Михайлович – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. отд. клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ НМИЦ ПМ

Якушин Сергей Степанович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Марцевич Сергей Юрьевич – д-р мед. наук, проф., рук. отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ НМИЦ ПМ

Козминский Александр Николаевич – канд. мед. наук, ассистент Центра симуляционного обучения и аккредитации специалистов ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Мосейчук Ксения Анатольевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Переверзева Кристина Геннадьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Правкина Екатерина Алексеевна – канд. мед. наук, врач функциональной диагностики поликлинического отделения НКЦ ГОИ ФГБОУ ВО «РязГМУ им. акад. И.П.Павлова»

Загребельный Александр Васильевич – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. профилактической фармакотерапии ФГБУ НМИЦ ПМ

Драпкина Оксана Михайловна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБУ НМИЦ ПМ

Бойцов Сергей Анатольевич – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., ген. дир. ФГБУ «НМИЦ кардиологии»

Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте

А.В.Фонякин[✉], Л.А.Гераскина, М.Ю.Максимова, Г.М.Лутохин
ФГБНУ «Научный центр неврологии». 125367, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 80
[✉]Fonyakin@mail.ru

В первые 5 суток заболевания 78 пациентам с острым ишемическим инсультом и 20 больным с хроническими цереброваскулярными заболеваниями – дисциркуляторной энцефалопатией и остаточными явлениями нарушений мозгового кровообращения – выполнено кардиореспираторное мониторирование. Синдром нарушения дыхания во сне выявлен у 88% больных с ишемическим инсультом, представлен обструктивным (87% больных) и центральным (13% больных) апноэ. У 1/2 больных с инсультом дыхательные расстройства были умеренными и тяжелыми. Преимущественно центральные апноэ обнаружено только при остром инсульте и ассоциировалось с тяжестью острой неврологической симптоматики.

Ключевые слова: ишемический инсульт, нарушения дыхания во сне.

Для цитирования: Фонякин А.В., Гераскина Л.А., Максимова М.Ю., Лутохин Г.М. Распространенность и характер нарушений дыхания во сне при ишемическом инсульте. *Кардиосоматика*. 2018; 9 (2): 12–16. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.12-16

Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke

A.V.Fonyakin[✉], L.A.Geraskina, M.Yu.Maksimova, G.M.Lutokhin
Research Center of Neurology. 125367, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 80
[✉]Fonyakin@mail.ru

Abstract

78 patients with acute ischemic stroke in the first 5 days of the disease and 20 patients with chronic cerebrovascular diseases – dyscirculatory encephalopathy and residual stage of ischemic stroke, had examined with cardiorespiratory monitoring. Sleep-disordered breathing (SDB) was detected in 88% of patients with ischemic stroke, including obstructive (87% of patients) and central (13% of patients) type. In half of the stroke patients, SDB was moderate and severe. The development of central sleep apnea is associated with the severity of acute neurologic symptoms.

Key words: ischemic stroke, sleep-disordered breathing.

For citation: Fonyakin A.V., Geraskina L.A., Maksimova M.Yu., Lutokhin G.M. Prevalence and character of sleep-disordered breathing in ischemic stroke. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (2): 12–16. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.12-16

Введение

Синдром нарушения дыхания во сне (СНДС) – патологическое состояние, характеризующееся изменением дыхательных параметров, включающее в себя синдромы обструктивного апноэ сна (СОАС), центрального апноэ (ЦА), гипопноэ и центрального периодического дыхания. СОАС и гипопноэ составляют значительную часть всех дыхательных нарушений во сне [1]. В настоящее время наибольшее внимание привлечено к СОАС как фактору риска сердечно-сосудистых заболеваний [2]. Установлена тесная взаимосвязь СОАС с наличием легочной и системной артериальной гипертензии (АГ), резистентных ее форм, снижением качества жизни пациентов, а также повышением риска сердечно-сосудистых осложнений, включая сердечную недостаточность, кардиальные аритмии и смерть [3, 4].

Взаимосвязь СОАС и цереброваскулярных нарушений в настоящее время остается предметом углубленного изучения [5–7]. Показано, что СОАС является фактором риска острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК), а также ассоциируется с повышением смертности, обусловленной инсультом [8, 9]. По данным литературы, частота СНДС при ишемическом инсульте (ИИ) на фоне широкой коморбидности пациентов выше, чем в общей популяции, и отличается большой вариабельностью – от 32 до 80% больных [5, 10]. При этом только у 25% пациентов СНДС был выявлен до инсульта, что не позволяет исключить влияния собственно острого церебрального поражения в развитии СНДС. Исследование воз-

можной тесной связи нарушений дыхания во сне (НДС) и инсульта, проявляющейся через общность факторов риска, сохраняет актуальность и в настоящее время.

Цель работы – определить распространенность и характер дыхательных нарушений во сне у больных в остром периоде ИИ.

Материал и методы

Обследованы 98 пациентов, отнесенных к одной из двух групп:

- 1-я группа (основная) – 78 пациентов с ИИ, последовательно поступившие в отделение ОНМК ФГБНУ НЦН. Критерии включения: мужчины и женщины, возраст 18 лет и старше; ИИ, подтвержденный данными нейровизуализации, 1–4-е сутки от начала заболевания.
- 2-я группа (группа сравнения) – 20 пациентов с хроническими формами цереброваскулярных заболеваний (ЦВЗ): дисциркуляторной энцефалопатией (n=14), остаточными явлениями перенесенного нарушения мозгового кровообращения давностью не менее 12 мес (n=6). Группа сравнения была сформирована для оценки независимого воздействия острой фазы инсульта на характер и тяжесть НДС. Всеми пациентами подписано информированное согласие.

Критерии невключения/исключения: снижение уровня бодрствования (по шкале комы Глазго менее 14 баллов), психомоторное возбуждение, выраженные когнитивные нарушения, нарушение носового

дыхания, острая респираторная патология, хронические заболевания легких и дыхательная недостаточность 3–4-й степени, другие соматические расстройства в стадии обострения либо декомпенсации, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) III стадии, острый коронарный синдром, отказ от участия в исследовании.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ ИЦН (протокол №11/14 от 19.11.2014).

Выраженность неврологических нарушений оценивали с помощью Шкалы инсульта национальных институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS), оценку функциональных возможностей больного – по модифицированной шкале Рэнкина (Modified Rankin Scale – mRS). Кроме того, всем больным выполнена оценка риска НДС с использованием Берлинской шкалы риска апноэ [11].

С целью уточнения характера инсульта и локализации инфаркта мозга всем больным при поступлении проводили магнитно-резонансную томографию головы (Magnetom Symphony, Siemens, напряженность магнитного поля 1,5 Т). По данным сопоставления величины ишемического очага и зоны кровоснабжения заинтересованной артерии классифицировали инфаркт мозга как малый, средний, большой и обширный [12].

Наличие и структуру дыхательных нарушений во сне изучали методом суточного кардиореспираторного мониторирования [КТ-04-ЗР(М), ИНКАРТ, СПб.]. У больных 1-й группы исследование осуществляли на 2–5-е сутки от дебюта инсульта. По протоколу исследования дыхательные нарушения регистрировали с 22:00 до 7:00. На ночь пациентам устанавливали носовые канюли для регистрации скорости воздушного потока в верхних дыхательных путях и пальцевой пульсоксиметр – для непрерывного измерения сатурации кислорода капиллярной крови. Также производили оценку дыхательной экскурсии грудной клетки методом реопневмограммы при помощи торакальных датчиков. Анализ дыхательных нарушений осуществлялся непрерывно в автоматическом режиме и дополнялся визуальной экспертной оценкой всей записи.

Регистрировали: общее число эпизодов НДС; эпизоды обструктивного апноэ (ОА) – снижение потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более с респираторными усилиями во время всего эпизода; эпизоды ЦА – снижение потоковой скорости вдоха на 90% и более в течение 10 с и более без респираторных усилий во время всего эпизода; индекс апноэ/гипопноэ (ИАГ) – количество апноэ/гипопноэ в 1 ч; сатурацию крови кислородом (SpO_2), индекс гипоксемии (ИГ) – количество эпизодов десатурации (снижение SpO_2 на 3% от исходных значений) в 1 ч. На основании величины ИАГ выделяют три степени тяжести апноэ: ИАГ 5–14 – легкая степень, ИАГ 15–29 – умеренная, ИАГ ≥ 30 – тяжелая [13]. Значения ИАГ ≤ 4 считают нормой.

Дополнительно определяли доминирующий тип нарушений дыхания во сне. По соотношению количественных характеристик ОА и ЦА судили о преимущественном характере дыхательных расстройств у конкретного пациента. Так, если более 1/2 зарегистрированных НДС было представлено ЦА, апноэ трактовали как преимущественно центральное. Напротив, при доминировании ОА (>50% всех НДС) апноэ определяли как преимущественно обструктивное [13].

Статистическая обработка полученных данных выполнена с помощью программы Statistica 10. Используются методы непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медианы, межквартильного интервала (25%; 75%). Для выявления различий в двух несвязанных выборках применялся U-критерий Манна–Уитни. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты

В 1-ю группу были включены 46 (59%) мужчин и 32 (41%) женщины, во 2-ю – 8 (40%) мужчин и 12 (60%) женщин. Группы были сопоставимы ($p > 0,05$) по полу, возрасту, индексу массы тела – ИМТ (табл. 1). Большинство пациентов обеих групп имели избыточную массу тела либо ожирение и страдали АГ, преимущественно 3-й степени. У 1/3 пациентов в 1 и 2-й группах имелись признаки ишемической болезни сердца (ИБС), включая постинфарктный кардиосклероз и стабильную стенокардию напряжения I–II функционального класса. У большинства больных обеих групп идентифицированы признаки ХСН I и II стадии. Фибрилляцией предсердий (ФП) страдали 17% пациентов 1-й группы и 10% – 2-й. У небольшого числа больных, преимущественно в 1-й группе, был сахарный диабет (СД). По перечисленным характеристикам статистически значимых различий 1 и 2-й групп не отмечено.

Оценка неврологических расстройств в острой фазе инсульта по шкале NIHSS варьировала от 1 до 18 баллов, составив в среднем 5 (3; 8) баллов. Оценка функционального состояния больного (mRS) находилась в диапазоне от 0 до 5, в среднем – 2 (1; 4) балла. ИИ с образованием инфаркта в левом полушарии головного мозга перенесли 35 (45%) больных, в правом – 32 (41%) и в вертебрально-базиллярной системе – 11 (14%). У 68 (87%) больных это был 1-й инсульт, у 10 (13%) – повторный. По данным магнитно-резонансной томографии большой инфаркт мозга визуализирован у 23 (29%) больных, средний – 13 (17%), малый – 42 (54%).

Во 2-й группе неврологические расстройства были представлены легкими/умеренными когнитивными нарушениями в виде снижения внимания, памяти, истощаемости психических процессов, эмоциональной неустойчивости. У пациентов, ранее перенесших ОНМК, неврологическая симптоматика была представлена негрубыми координаторными расстройствами, асимметрией лица, анизорефлексией, гемипарезией.

По данным Берлинского вопросника низкий риск апноэ определялся у 36 (46%) больных, высокий – у 42 (54%) 1-й группы (табл. 2). Во 2-й группе число больных с высоким риском апноэ составило 16 (80%), что было статистически значимо выше, чем в 1-й группе. По данным кардиореспираторного мониторирования в 1-й группе НДС выявлены у большинства – 69 (88%) больных (см. табл. 2). Преобладали НДС легкой и умеренной степени тяжести; тяжелые формы НДС зарегистрированы только у 16 (21%) пациентов. Во 2-й группе у всех 20 (100%) больных диагностированы НДС, среди которых также преобладали НДС легкой и средней степени тяжести, тяжелая форма имела место у 25% пациентов. Статистически значимых различий между группами по частоте выявления и тяжести НДС не обнаружено. ИГ был более выражен во 2-й группе.

Установлено соответствие риска апноэ по Берлинскому вопроснику и тяжести НДС по данным кардио-

Характеристика	1-я группа (n=78)		2-я группа (n=20)	
	абс.	%	абс.	%
Пол, м/ж	46/32		8/12	
Возраст, лет	65 (57; 71)		65 (58; 75)	
ИМТ, кг/м ²	28 (24,6; 30,7)		29,5 (25; 32,7)	
АГ	73	94	19	95
– 1-й степени	6	8	3	15
– 2-й степени	9	12	5	25
– 3-й степени	58	74	11	55
ИБС, в том числе постинфарктный кардиосклероз	23 4	29 5	7 2	35 10
ХСН	49	63	11	55
– I стадии	30	39	7	35
– IIА стадии	19	24	4	20
ФП	13	17	2	10
– Пароксизмальная форма	5	7	2	10
– Постоянная форма	8	10	–	–
СД типа 1–2	11	14	1	5

Параметр	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=20)	p
Риск апноэ (вопросник)			
Низкий, n (%)	36 (46)	4 (20)	0,037
Высокий, n (%)	42 (54)	16 (80)	0,037
НДС, n (%)	69 (88)	20 (100)	0,107
НДС, число эпизодов	119 (75; 195)	162 (105; 210)	0,239
ИАГ, ч ⁻¹	17 (9; 25)	20 (14,5; 29)	0,164
Тяжесть НДС, n (%)			
ИАГ 5–14, ч ⁻¹	23 (29)	5 (25)	0,723
ИАГ 15–29, ч ⁻¹	30 (38)	10 (50)	0,338
ИАГ >29, ч ⁻¹	16 (21)	5 (25)	0,704
ИГ, ч ⁻¹	5 (1; 16)	11 (6; 24)	0,038

респираторного мониторинга. При высоком риске апноэ НДС верифицированы почти у всех пациентов 1-й группы. Вместе с тем при низком риске апноэ НДС выявлены у 70% больных, но нарушения средней и тяжелой степени (ИАГ \geq 15) – лишь у 30%. Во 2-й группе по данным Берлинского вопросника число больных с высоким риском апноэ составило 16 (80%), что было статистически значимо выше, чем в 1-й группе (см. табл. 2).

Выявлены отличия в структуре СНДС у больных с инсультом и хроническими ЦВЗ. Так, в 1-й группе зарегистрировано два типа НДС: преимущественно ОА – у 60 (77%) и преимущественно ЦА – у 9 (12%) больных (табл. 3). То обстоятельство, что преимущественно ЦА имело место только у больных 1-й группы, позволяет связать его наличие именно с острым инсультом. Во 2-й группе тип дыхательных нарушений соответствовал критериям ОА (100% больных) и НДС сопровождался более выраженной гипоксемией ($p=0,006$ по сравнению с 1-й группой).

С целью выявления специфических факторов развития того или иного типа апноэ больные 1-й группы с НДС (n=69), имеющие преимущественно либо ЦА (n=9), либо ОА (n=60), были проанализированы по всем основным изучаемым клиническим характеристикам (табл. 4). Существенных различий между группами обнаружено не было, за исключением того, что при ОА было статистически значимо больше пациентов с АГ и ИБС. Также при ОА у больных был несколько больше ИМТ ($p>0,05$), в основном за счет числа пациентов с ожирением. Эти показатели традиционно считаются факторами риска именно СОАС. При оценке характеристик церебрального поражения установлено, что больные с ЦА по сравне-

нию с ОА имели более выраженный неврологический дефицит по NIHSS: 8 баллов против 4 баллов ($p=0,049$).

Обсуждение

СНДС представляет собой распространенную патологию, встречающуюся у 20% взрослого женского и 49% взрослого мужского населения [14, 15]. Полагают, что столь высокая распространенность связана с ростом ожирения и старением популяции в целом. В исследованиях последних лет показано, что тяжелые дыхательные расстройства многократно увеличивают риск инсульта и инфаркта миокарда [15, 16]. По данным крупнейших исследований было продемонстрировано, что среди пациентов с умеренной и тяжелой формой СОАС скорректированный риск развития инсульта в 2–3 раза выше по сравнению с контрольной группой [2]. Основными факторами риска СОАС называют пожилой возраст, мужской пол, увеличение ИМТ, наличие центрального ожирения, генетическую предрасположенность, патологию верхних дыхательных путей, злоупотребление алкоголем, менопаузу [17, 18].

Показано, что связь между инсультом и СНДС может быть двунаправленной. С одной стороны, СОАС является самостоятельным фактором риска инсульта, а с другой – при инсульте может вовлекаться в поражение не только дыхательный центр, но и структуры, отвечающие за иннервацию дыхания и мускулатуры верхних дыхательных путей, что приводит к возникновению СОАС de novo [19, 20]. Для установления самостоятельной роли острой фазы ИИ на характер и тяжесть НДС было спланировано настоящее исследование.

Таблица 3. Структура НДС в 1 и 2-й группах

Показатель, количество эпизодов	1-я группа (n=78)	2-я группа (n=20)	p
Преимущественный тип апноэ			
ЦА, n (%)	9 (12%)	–	0,10
ОА, n (%)	60 (77%)	20 (100%)	0,02
НДС с гипоксемией	22 (2; 69)	59 (25; 137)	0,006
ЦА	12 (3; 45)	14 (6; 21)	0,762
ЦА с гипоксемией	2 (0; 9)	6 (2; 12)	0,134
ОА	69 (38; 96)	108 (62; 153)	0,011
ОА с гипоксемией	8 (1; 29)	43 (22; 75)	0,001

Таблица 4. Клиническая характеристика больных 1-й группы в зависимости от типа апноэ сна

Параметры	ЦА (n=9)		ОА (n=60)		p
	абс.	%	абс.	%	
Пол					
Мужской	6	67	35	58	0,61
Женский	3	33	25	42	0,61
Возраст, лет	68 (66; 69)		65 (57; 73)		0,30
ИМТ					
Повышенный	5	56	32	53	0,86
Ожирение	1	11	16	27	0,30
ИМТ, кг/м ²	26 (24; 28)		28 (26; 31)		0,10
Курение	2	22	14	23	0,93
АГ	7	78	59	98	0,0095
ИБС	–		21	35	0,04
СД	2	22	8	13	0,47
ФП	2	22	13	22	1,0
ХСН	5	56	41	68	0,48
NIHSS, баллы	8 (6; 9)		4 (2; 7)		0,049

Пациенты с ИИ, включенные в исследование, были пожилого возраста и характеризовались сочетанием различных факторов сердечно-сосудистого риска. Так, у большинства больных диагностированы АГ, кардиальная патология, избыточная масса тела либо ожирение. Кроме того, у 13% больных актуальный инсульт уже был повторным. Следует отметить, что выявленная коморбидность является типичной для больного с инсультом.

НДС при инсульте, несмотря на неинвалидирующее поражение, были выявлены у большинства больных (88%) и более чем в 1/2 наблюдений представлены умеренными или тяжелыми формами. Столь высокая распространенность дыхательных расстройств даже при нетяжелом инсульте согласуется с мировыми данными, где инцидентность СНДС среди инсультных больных в среднем составляет 71% [21]. Необходимо отметить, что у ряда пациентов с острым инсультом умеренные и выраженные НДС выявлялись при низком риске апноэ. Установленную диссоциацию можно в определенной мере объяснить острым периодом инсульта, роль которого как триггера дыхательных нарушений на фоне кардиоваскулярной предуготованности обсуждается в литературе.

В группе с хроническими ЦВЗ НДС верифицированы у всех больных, причем у 75% пациентов – НДС средней или тяжелой степени. Это можно объяснить тем, что во 2-й группе у большинства больных диагностирована дисциркуляторная энцефалопатия – заболевание, характеризующееся диффузной церебральной симптоматикой на фоне множественного мелкоочагового/диффузно-очагового поражения вещества головного мозга. Это приводит к неспеци-

фическим изменениям нейромускулярной регуляции тонуса мышц мягкого неба, глотки, сужению ретропалатинного пространства, нарушению вегетативной регуляции и отеку слизистых оболочек верхних дыхательных путей, тем самым создавая условия для возникновения обструктивных нарушений [22].

В отличие от больных с хроническими ЦВЗ при остром ИИ наряду с обструктивным типом апноэ сна у 13% больных верифицирован центральный тип апноэ, тогда как в общей популяции в структуре дыхательных расстройств ЦА составляют не более 1% случаев [23]. То обстоятельство, что ЦА имело место только у больных 1-й группы, позволяет связать его наличие именно с острым инсультом, сопровождающимся дисфункцией определенных структур головного мозга (в особенности продолговатого мозга, моста и островка), и как следствие – с нарушением вегетативной регуляции по сравнению с ОА. Кроме того, отмечено, что больные с ЦА имели более тяжелую неврологическую симптоматику, обусловленную острым инсультом (оценка по NIHSS), тогда как уровень функциональной независимости (mRS) был сопоставим. Таким образом, не только собственно инсульт является причиной развития НДС; он может индуцировать расстройство дыхания по типу ЦА, а также усугублять вероятно существующий ранее СОАС. При этом развитие дыхательных расстройств тесно сопряжено с наличием хронической сердечно-сосудистой патологии и других известных факторов сердечно-сосудистого риска.

Вопросам своевременной коррекции НДС при инсульте уделяется пристальное внимание. На сегодняшний день «золотым стандартом» коррекции СНДС является терапия постоянным положительным

давлением (Continuous Positive Airways Pressure – CPAP-терапия), которая нивелирует негативные эффекты эпизодов апноэ и полностью их предотвращает [24]. Современные аппараты для CPAP-терапии являются полностью автоматическими, подстраиваются под ритм дыхания пациента, снижают давление на выдохе и подбирают давление, необходимое для предотвращения каждого конкретного эпизода апноэ. Как было показано, улучшение вентиляции легких в остром периоде инсульта с помощью CPAP-терапии сопровождается ускоренным неврологическим восстановлением в первые 3–4 нед заболевания, однако через 3, 6 мес и далее через 1–2 года пациенты не демонстрировали опережающих темпов выздоровления [10]. В то же время риск повторного инсульта, других сердечно-сосудистых осложнений, включая фатальные, существенно снижался, и для большинства пациентов именно это является основной мотивацией придерживаться CPAP-терапии [25].

Заключение

Таким образом, у больных с острым ИИ и хроническими формами ЦВЗ имеет место широкая распространенность НДС, что свидетельствует о высоких рисках сердечно-сосудистых осложнений в ближайшей и отдаленной перспективе. При этом при хронических ЦВЗ дыхательные нарушения регистрируются несколько чаще, однако преимущественно ЦА обнаружены только при остром инсульте. Выявленные отличия позволяют сделать вывод о том, что собственно инсульт не является причиной развития НДС, не приводит к существенному нарастанию НДС по типу ОА, но может индуцировать расстройства дыхания по типу ЦА, а также усугублять существующие ранее дыхательные нарушения. При выявлении высокого риска апноэ и для верификации НДС рекомендуется проведение кардиореспираторного мониторинга. Пациенты с умеренным/тяжелым НДС нуждаются в своевременной коррекции дыхательных расстройств с целью улучшения раннего неврологического восстановления и отдаленного сердечно-сосудистого прогноза.

Литература/References

1. Tsara V et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Sleep-related Breathing Disorders in Adults and Children. *Hippokratia* 2009; 13 (3): 187–91.
2. Свириев Ю.В. и др. Прогностическое значение синдрома обструктивного апноэ во сне: промежуточные результаты пятилетнего проспективного наблюдения. *Артериальная гипертензия*. 2011; 17 (1): 10–6. / Sviriaev Yu.V. i dr. Prognosticheskoe znachenie sindroma obstruktsionnogo apnoe vo sne: promezhdutochnye rezul'taty piatiletnego prospektivnogo nabljudeniia. *Arterial'naiia gipertenziia*. 2011; 17 (1): 10–6. [in Russian]
3. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 373: 82–93.
4. Kent BD et al. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. *Res Physiol Neurobiol* 2011; 178: 475–81.
5. Полуэктов М.Г. и др. Расстройства дыхания во сне при неврологической патологии. *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*. 2002; 5 (Инсульт): 22–6. / Poluektov M.G. i dr. Rasstroistva dykhanii vo sne pri neurologicheskoi patologii. *Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova*. 2002; 5 (Insult): 22–6. [in Russian]
6. Cho ER et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for silent cerebral infarction. *J Sleep Res* 2013; 4: 452–8.
7. Stahl SM et al. Infarct location and sleep apnea: evaluating the potential association in acute ischemic stroke. *Sleep Med* 2015; 10: 1198–203.
8. Parra O, Arboix AJ. Stroke and sleep-disordered breathing: A relationship under construction. *Clin Cases* 2016; 4 (2): 33–7.
9. Sablin C et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297–301.
10. Parra O et al. Early treatment of obstructive apnea and stroke outcome: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 2011; 37: 1128–36.
11. Netzer NC et al. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Int Med* 1999; 131 (7): 485–91.
12. Верещагин Н.В. и др. Компьютерная томография мозга. М.: Медицина, 1986. / Vereshchagin N.V. i dr. Komp'yuternaiia tomografiia mozga. M.: Meditsina, 1986. [in Russian]
13. Epstein IJ et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5 (3): 263–76.
14. Drager LF et al. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens* 2010; 23: 249–54.
15. Peppard PE et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177 (9): 1006–14.
16. Магомедова Н.М., Голухова Е.З. Слип-апноэ и сердечно-сосудистые риски. *Креативная кардиология*. 2016; 10 (3): 210–9. / Magomedova N.M., Golukhova E.Z. Slip-apnoe i serdечно-sosudistyie riski. *Kreativnaiia kardiologiya*. 2016; 10 (3): 210–9. [in Russian]
17. McNicholas WT, Bonsignore MR. Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007; 29: 156–78.
18. Garvey JF et al. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015; 5: 920–9.
19. Kernan WN et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2014; 45: 2160–236.
20. Brown DL. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study. *Sleep Med* 2014; 15: 887–91.
21. Johnson KG, Johnson DC. Frequency of Sleep Apnea in Stroke and TIA Patients: A Meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (2): 131–7.
22. Owens RL et al. Upper airway function in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: a review of the current literature. *Cur Opin in Pulm Med* 2008; 14: 519–24.
23. Epstein IJ et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5 (3): 263–76.
24. Полуэктов М.Г. Диагностика и лечение расстройств сна. М.: МЕДпресс-информ, 2016. / Poluektov M.G. Diagnostika i lechenie rasstroistv sna. M.: MEDpress-inform, 2016. [in Russian]
25. Mattias MS. et al. Challenges and motivating factors related to positive airway pressure therapy for post-TIA and stroke patients. *Behav Sleep Med* 2014; 12: 143–57.

Сведения об авторах

Фонякин Андрей Викторович – д-р мед. наук, проф., рук. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН. E-mail: Fonyakin@mail.ru

Гераскина Людмила Александровна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. кардионеврологии 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН

Максимова Марина Юрьевна – д-р мед. наук, проф., зав. 2-м неврологическим отд-нием ФГБНУ НЦН

Лутохин Глеб Михайлович – аспирант 2-го неврологического отд-ния ФГБНУ НЦН

Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения

И.С.Скопец^{✉1}, Н.Н.Везикова¹, О.Ю.Барышева¹, А.В.Малафеев², А.Н.Малыгин², А.В.Леонтьев¹, А.А.Исправникова¹

¹ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет». 185910, Россия, Петрозаводск, пр. Ленина, д. 33;

²ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А.Баранова». 185019, Россия, Петрозаводск, ул. Пирогова, д. 3

✉ingas@karelia.ru

В статье приведены результаты 5-летнего наблюдения пациентов, перенесших острый коронарный синдром. Проведена оценка госпитального этапа ведения, а также получены данные о приверженности больных терапии, отдаленных последствиях и 5-летнем прогнозе в реальной клинической практике Республики Карелия.

Ключевые слова: острый коронарный синдром, приверженность терапии, отдаленные последствия, отдаленный прогноз, вторичная профилактика.

Для цитирования: Скопец И.С., Везикова Н.Н., Барышева О.Ю. и др. Оценка отдаленных последствий острого коронарного синдрома в реальной клинической практике: результаты пятилетнего наблюдения. CardioSomatika. 2018; 9 (2): 17–23. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.17-23

Evaluation of long-term outcomes following acute coronary syndrome in the clinical practice: results of the 5-year follow-up

I.S.Skopets^{✉1}, N.N.Vezikova¹, O.Yu.Barysheva¹, A.V.Malafeev², A.N.Malygin², A.V.Leontyev¹, A.A.Ispravnikova¹

¹Petrozavodsk State University. 185910, Russian Federation, Petrozavodsk, pr. Lenina, d. 33;

²Republican Hospital V.A.Baranova. 185019, Russian Federation, Petrozavodsk, ul. Pirogova, d. 3

✉ingas@karelia.ru

The article presents the results of the 5-years follow-up for the patients who had acute coronary syndrome. The results of the hospital treatment were demonstrated. In addition, the study showed the adherence to the therapy, long-term consequences and clinical outcomes following acute coronary syndrome in the clinical practice in the Republic of Karelia.

Key words: acute coronary syndrome, adherence to the therapy, late consequences, long-term outcomes, secondary prevention.

For citation: Skopets I.S., Vezikova N.N., Barysheva O.Yu. et al. Evaluation of long-term outcomes following acute coronary syndrome in the clinical practice: results of the 5-year follow-up. Cardiosomatics. 2018; 9 (2): 17–23. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.17-23

Введение

Кардиоваскулярные заболевания на протяжении многих лет остаются одной из наиболее актуальных проблем российского и мирового здравоохранения. Это обусловлено сохраняющимися высокими показателями заболеваемости и смертности взрослого населения. Проведение в Российской Федерации модернизации оказания медицинской помощи пациентам с ишемической болезнью сердца (ИБС), активное участие не только практического звена в здравоохранении, но и привлечение административных и финансовых ресурсов позволили улучшить ситуацию, однако смертность от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в России по-прежнему существенно превышает показатели развитых стран. По данным Минздрава России, в 2014 г. от ССЗ в России умерли около миллиона человек, коэффициенты смертности составили 646,7 для мужчин и 660,2 для женщин на 100 тыс. населения [1].

К сожалению, разработка рекомендаций по лечению пациентов с ИБС, внедрение самых современных методов лечения не могут обеспечить существенного улучшения ситуации при низкой приверженности пациентов терапии, неудовлетворительном проведении первичной и вторичной профилак-

тики на амбулаторном этапе. Кроме этого, в России мало реальных данных о ведении пациентов с ИБС в клинической практике. Зачастую мы опираемся на результаты международных клинических исследований или данные официальной статистики, которые по ряду причин отнюдь не всегда отражают существующее положение. Это делает актуальным изучение ведения пациентов в реальной клинической практике, оценку последствий перенесенных атеротромботических событий, что позволит выявить причины неэффективности профилактических и лечебных мероприятий, а значит, и наметить пути оптимизации ведения пациентов для улучшения прогноза.

Цель – оценить амбулаторное ведение больных, приверженность терапии, клинические последствия и летальность в отдаленном периоде (5 лет) после перенесенного острого коронарного синдрома (ОКС).

Статистическая обработка данных включала описательную статистику, расчет для ряда параметров 95% доверительного интервала (ДИ). Результаты описательной статистики представлены в форме среднего \pm среднеквадратичное отклонение для числовых (измеряемых) величин и в форме абсолютных (n) и относительных (%) частот для качественных (счетных) показателей.

	Абс.	%
Мужчины	203	80,2
Женщины	52	20,4
ОИМ с подъемом ST	127	49,8
ОИМ без подъема ST	32	12,6
Нестабильная стенокардия	82	32,2

Статистический анализ проводился с помощью программного обеспечения, которое включало: пакет программ для статистического анализа Statistica версии 10.0 производства компании StatSoft.

Материалы и методы

В группу исследования вошли 255 пациентов в возрасте не старше 65 лет, госпитализированных в Региональный сосудистый центр (Петрозаводск, Россия) по поводу ОКС, средний возраст $52,3 \pm 7,04$ года, преобладали мужчины (203 человека; 80,2%).

Критерии включения: наличие ОКС согласно общепринятым критериям [2, 3], прохождение стационарного этапа лечения в ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А.Баранова», возраст 65 лет и менее, подписанное информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие клапанной патологии ревматического генеза, онкологической, онкогематологической патологии в анамнезе, хронического гепатита, острых и/или хронических воспалительных, аутоиммунных заболеваний, летальный исход в период госпитализации.

Всем пациентам исследуемой группы была проведена оценка анамнеза, традиционных факторов риска (ТФР), коморбидных состояний, клинической картины, медикаментозной терапии и осложнений. Общая характеристика больных представлена в табл. 1.

Во всех случаях было проведено стандартное клиническое обследование, включающее сбор жалоб, анамнеза, оценку объективного статуса. У всех обследованных была выполнена оценка распространенности следующих ТФР: пола, возраста, дислипидемии, артериальной гипертензии (АГ), отягощенной по ранним ССЗ, наследственности, абдоминального ожирения, анамнеза курения.

Дислипидемия

Определение показателей липидного спектра было выполнено в лаборатории ГБУЗ РК «Республиканская больница им. В.А.Баранова». Дислипидемия определялась как критерий из следующих: повышение уровня общего холестерина выше 4,0 ммоль/л, липопротеидов низкой плотности – более 1,8 ммоль/л, триглицеридов – более 1,7 ммоль/л, снижение уровня липопротеидов высокой плотности – менее 1,0 ммоль/л (у мужчин) и менее 1,2 ммоль/л (у женщин).

Артериальная гипертензия

Под АГ понималось повышение артериального давления (АД) >140/90 мм рт. ст. и/или постоянная гипотензивная терапия. Абдоминальное ожирение диаг-

ностировалось при окружности талии более 94 см у мужчин и более 80 см у женщин. Также по данным личного опроса пациентов учитывались анамнез курения и наличие отягощенной по сердечно-сосудистой патологии наследственности (атеротромботические события или внезапная сердечная смерть у ближайших родственников в молодом возрасте: до 55 лет у мужчин, до 65 лет у женщин).

В отдаленном периоде проведена оценка медикаментозной терапии, отдаленных последствий и летальности методом телефонного опроса больных (или их родственников). Период наблюдения составил 5 лет. Была получена информация о 126 пациентах.

Результаты

Госпитальный этап ведения пациентов

Большинство больных исследуемой группы к моменту госпитализации по поводу ОКС имели сочетание нескольких ТФР. Так, 177 (69,4%) человек были курильщиками, у 200 (78,4%) выявлена АГ, 245 (96,1%) – дислипидемия, 109 (42,7%) указали на отягощенную по ранним ССЗ наследственность, 66 (25,9%) страдали абдоминальным ожирением, 39 (15,1%) – сахарным диабетом.

Была проведена оценка распространенности ассоциированных и коморбидных состояний. Получены следующие результаты. Предшествующий анамнез стабильной стенокардии имели 89 (34,9%) человек, анамнез хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 52 (20,2%), столько же пациентов перенесли ранее острый инфаркт миокарда (ОИМ). Кроме того, 5 (1,9%) пациентов страдали бронхиальной астмой (БА), 8 (3,1%) – хронической обструктивной болезнью легких.

В группе исследования 122 (47,3%) пациентам при поступлении проведена реперфузионная терапия, из них системная тромболитическая терапия (ТЛТ) проведена 30 (24,6%) больным, 92 (75,4%) по экстренным/срочным показаниям выполнена коронароангиография (КАГ), из них 89 (96,7%) проведено чрескожное коронарное вмешательство (ЧКВ) – баллонная ангиопластика и/или стентирование. У 3 пациентов с учетом коронарной анатомии технической возможности для ЧКВ не было. Кроме того, 6 больным (6,5% от всех лиц, перенесших ЧКВ) во время ЧКВ выполнен интракоронарный тромболитизис, 2 – после неэффективной системной ТЛТ проведено спасительное ЧКВ (табл. 2).

По результатам КАГ клинико-определяющим поражением чаще всего являлось поражение передней нисходящей артерии (45,7%) или правой коронарной артерии (44,6%), достоверно реже ОКС развивался на фоне поражения огибающей ветви (4,4%), ствола левой коронарной артерии (1,1%) или многососудистого поражения (4,4%).

Оценка медикаментозной терапии, проводимой на госпитальном этапе у пациентов основной группы, показала следующие результаты. Антикоагулянты получали 249 (97,6%) пациентов, ацетилсалициловую кислоту (АСК) – 251 (98,4%) человек. Не назначена

Вариант реперфузии	Абс.	%	95% ДИ
Системная ТЛТ	30	24,6	17,2–33,2
ЧКВ	89	73	64,2–80,6
ЧКВ+ТЛТ интракоронарно	6	6,5	1,8–10,4
ТЛТ + спасительное ЧКВ	2	1,6	0,2–5,8

Таблица 3. Исходы ОКС в исследуемой группе (n=255)

Диагноз при выписке	Абс.	%	95% ДИ
Q-ИМ	118	46,3	40,0–52,6
Не Q-ИМ	58	22,8	17,7–28,4
Нестабильная стенокардия	76	29,8	35,1–50,1
Кардиальный синдром X	3	1,2	0,2–3,4

АСК в 4 случаях в связи с наличием противопоказаний, наиболее частым из которых было поражение слизистой оболочки желудка и двенадцатиперстной кишки (острые эрозии, язва, в том числе осложнившаяся у 1 пациента гастродуоденальным кровотечением). У 1 больного в анамнезе была аллергия на АСК, в связи с чем данный препарат также не был назначен. Ингибиторы P2Y12-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел или тикагрелор) получали 253 (99,2%) человека, β-адреноблокаторы (β-АБ) – 241 (94,5%). Наиболее часто неназначение β-АБ было связано с наличием нарушений проводимости, и/или брадикардии, и/или гипотонии; 7 пациентов страдали БА, что также явилось противопоказанием к назначению препаратов данной группы. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) или блокаторы рецепторов к ангиотензину II (БРА) получали 234 (91,8%) человека. Препараты группы статинов были назначены практически всем больным (253; 99,2%). Результаты анализа медикаментозной терапии, проводимой на госпитальном этапе, представлены на рис. 1.

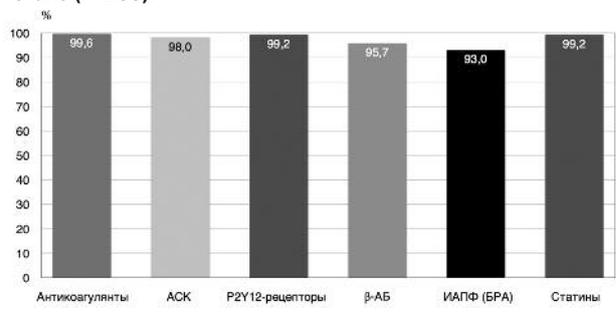
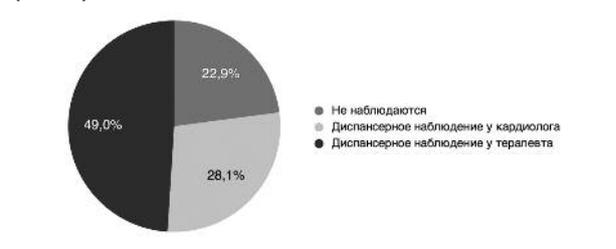
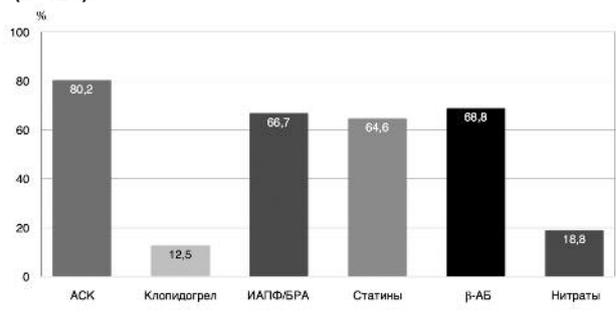
Несмотря на проводимую в большинстве случаев в должном объеме медикаментозную терапию и высокий процент реваскуляризации, большое число пациентов исследуемой группы имели осложненное течение заболевания. Так, фибрилляция желудочков развилась у 13 (5,1%) человек, желудочковая экстрасистолия зарегистрирована – 47 (18,4%), наджелудочковая экстрасистолия – 12 (4,7%), желудочковая тахикардия – 35 (13,7%), фибрилляция предсердий и/или пароксизм суправентрикулярной тахикардии – 17 (6,7%). Ранняя постинфарктная стенокардия развилась у 11 (4,3%) пациентов, синоатриальная и/или атриовентрикулярная блокада – 21 (8,2%), полная блокада правой/левой ножки пучка Гиса – 17 (6,7%), у такого же числа больных течение ОКС осложнилось развитием острой левожелудочковой сердечной недостаточности. Другие осложнения выявлялись реже.

Был проведен анализ исходов ОКС на момент выписки из стационара. Результаты оказались следующие: у 118 (46,3%) пациентов диагностирован Q-инфаркт миокарда (ИМ), 76 (29,8%) – нестабильная стенокардия, 58 (22,8%) – не Q-ИМ. Кроме того, у 3 (1,2%) человек диагностирован кардиальный синдром X. Результаты представлены в табл. 3.

Результаты 5-летнего наблюдения пациентов, перенесших ОКС

Данные отдаленного наблюдения продемонстрировали, что через 5 лет после перенесенного ОКС продолжают амбулаторное наблюдение в поликлинике только 71,9% больных, из которых 49% наблюдаются у кардиолога, 22,9% – у терапевта (рис. 2).

При оценке приверженности медикаментозной терапии установлено, что АСК продолжают принимать 80,2% пациентов, клопидогрел – 12,5%, ИАПФ/БРА – 66,7%, статины – 64,6%, β-АБ – 68,8%, нитраты – 18,8%. Результаты представлены на рис. 3.

Рис. 1. Медикаментозная терапия ОКС на госпитальном этапе (n=255).**Рис. 2. Амбулаторное наблюдение в отдаленном периоде (n=126).****Рис. 3. Медикаментозная терапия в отдаленном периоде (n=126).**

При анализе эффективности медикаментозной терапии были оценены целевые показатели по данным, полученным при расспросе пациентов. Так, целевой уровень АД (за целевой был принят уровень менее 140/90 мм рт. ст.) достигнут у 77,9%, целевая частота сердечных сокращений (равная 55–60 в минуту в покое на фоне терапии β-АБ) – только у 35,4% больных. Оценка эффективности гипохолестеринемической терапии продемонстрировала, что 49% пациентов не знают свой уровень холестерина, 3,3% его ни разу не измеряли в течение 5 лет после выписки из стационара и лишь у 12,5% достигнут целевой уровень (менее 4,0 ммоль/л).

В ходе проведенного анализа отдаленных последствий ОКС установлено, что у большого числа пациентов развились нефатальные атеротромботические события: 10,4% больных перенесли ИМ, 3,1% – острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), 1% – тромбоэмболию легочной артерии. Реваскуляризация



миокарда в отдаленном периоде была выполнена 39,6% пациентов, из которых 29,2% перенесли стентирование коронарных артерий, 10,4% – коронарное шунтирование.

Оценка отдаленных клинических последствий выявила, что 59,4% пациентов через 5 лет после перенесенного ОКС имеют симптомы стабильной стенокардии, 53,1% – клинические проявления ХСН. Результаты представлены на рис. 4.

Анализ 5-летней выживаемости выявил следующие результаты. Летальность в течение 5 лет после перенесенного ОКС составила 30 (23,8%) пациентов, из которых 9 (30%) скончались от ОИМ или инсульта, 2 (6,7%) – от других заболеваний, у остальных больных причина смерти неизвестна.

Обсуждение

Оценка госпитального этапа ведения пациентов

В ходе анализа стационарного этапа ведения больных установлено, что у госпитализированных по поводу ОКС есть большое количество ТФР – 80% пациентов имели 4 или более факторов риска. При этом большинство из них являются модифицируемыми. Высокая распространенность ТФР вообще характерна для российской популяции [4]. Так, по данным регистра CLARIFY, в который вошли 2249 пациентов с ИБС, распространенность корригируемых ТФР (таких как курение, АГ, дислипидемия), а также доля больных, переносивших ранее ОИМ, оказались достоверно выше по сравнению с пациентами других стран [5]. В то же время в нашем исследовании продемонстрировано, что и после перенесенного атеротромботического события зачастую не было коррекции модифицируемых факторов риска (АГ, дислипидемия). При этом необходимо отметить, что наличие ТФР ассоциировано с повышением риска смерти. В частности, установлено, что к увеличению уровня смертности у пациентов молодого возраста приводят такие ТФР, как повышенное АД ($p=0,001$), курение ($p=0,0001$) и низкий уровень липопротеидов высокой плотности ($p=0,02$), которые могут быть учтены при формировании многофакторной модели смертности от всех причин [6]. Высокая распространенность ТФР в исследуемой группе и на момент развития ОКС, а также в отдаленном периоде свидетельствует о неудовлетворительном проведении как первичной, так и вторичной профилактики, что можно расценивать как одну из причин сохраняющейся высокой смертности от ССЗ в России [5].

В исследуемой группе также с высокой частотой выявлялись ассоциированные и коморбидные состояния, что в ряде случаев лимитировало терапию ОКС (при наличии БА, хронической обструктивной

болезни легких). Однако сопутствующие заболевания важно учитывать в клинической практике не только при планировании объема медикаментозной терапии, но также и в связи с тем, что наличие ряда ТФР и коморбидных состояний ассоциировано с ухудшением прогноза у пациентов с ИБС [7].

Установлено, что ряд больных, госпитализированных по поводу ОКС, имели предшествующий анамнез ИБС: страдали стабильной стенокардией (34,5%) и/или переносили ранее ОИМ (21,6%). Но более чем у 1/2 пациентов ОКС явился клиническим дебютом ИБС, что соответствует статистическим данным [8].

Среди вариантов ОКС в основной группе у 1/2 (49,8%) пациентов был диагностирован ОКС с элевацией сегмента *ST*, тогда как, согласно статистическим данным, чаще встречается ОКС без стойкой элевации сегмента *ST* (Ю.А.Карпов и соавт., 2013). Вероятно, такое расхождение связано как с тем, что в исследуемую группу вошли пациенты молодого возраста (старше 65 лет – критерий исключения), у которых ИБС чаще дебютирует ОИМ с подъемом сегмента *ST*, так и с большими трудностями в диагностике ОКС без подъема сегмента *ST*.

Реперфузионная терапия проводилась у 47,8% пациентов. Перенесшим реперфузию в 73% случаев выполнялось ЧКВ. Следует отметить, что доля инвазивной стратегии оказалась не столь высокой в сравнении с современными данными других российских центров. Так, по результатам регистра РЕКОРД-3 реперфузионная терапия при ОКС проведена в 68% случаев [9]. Следует учитывать, что наши данные получены при наблюдении пациентов, лечившихся по поводу ОКС более 5 лет назад, и в настоящее время доля инвазивных вмешательств стала выше, что демонстрируют и сравнительные данные российских регистров РЕКОРД, РЕКОРД-2 и РЕКОРД-3 [9, 10].

Медикаментозная терапия проводилась на госпитальном этапе лечения в соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с ОКС [2, 3]. Все необходимые препараты назначались с высокой частотой (более чем в 95% случаев). Неназначение препаратов было обусловлено наличием противопоказаний.

Однако, несмотря на современное лечение, у пациентов часто развивались осложнения ОКС, в том числе жизнеугрожающие. Это может быть связано с неоптимальной тактикой ведения вследствие недооценки индивидуального риска больного. Ряд авторов полагают, что существующие на сегодняшний день методы риск-стратификации несовершенны. Во многих случаях, особенно у пациентов, переносящих ОКС без подъема сегмента *ST* в молодом возрасте, происходит недооценка реального риска при использовании стандартных шкал (GRACE, TIMI и др.). Это определяет необходимость поиска новых предикторов осложненного течения ОКС и неблагоприятного прогноза, которые позволят повысить эффективность лечения данной патологии [11].

Оценка ведения пациентов в отдаленном периоде

В ходе работы получены данные о 5-летнем наблюдении 126 пациентов, перенесших ОКС, в реальной клинической практике Республики Карелия.

Оценка ведения больных в отдаленном периоде после перенесенного ОКС продемонстрировала, что около 1/3 не наблюдаются у врача, при этом более 1/2 имеют клинические проявления стабильной стенокардии и/или ХСН, более 40% перенесли реваскуляризацию миокарда, около 15% – повторные атеротромботические события.

АТТЕНТО

Амлодипин+Олмесартан

НОВАЯ фиксированная комбинация:

 Эффективное снижение АД^{1,2}

 Кардио- и ангиопротективный эффект³



РЕКЛАМА

1. Redon J, Fabia MJ. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2009 Sep;10(3):147-56.
2. Chrysant SG et al. Clin Ther. 2008 Apr;30 (4):587-604
3. De la Sierra A, Volpe M. J Hypertens. 2013 Mar;31 Suppl 1:S13-7

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Аттенито® Регистрационный номер: ЛП-003818 от 01.09.2016. Торговое патентованное наименование: Аттенито®. **Международное непатентованное наименование:** амлодипин + олмесартан медоксомил. Таблетки 5 мг + 20 мг, 5 мг + 40 мг, 10 мг + 40 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (при неэффективности монотерапии олмесартаном медоксомилом или амлодипином). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к олмесартану медоксомилу, амлодипину и другим производным дигидропиридина или к другим компонентам препарата; печеночная недостаточность тяжелой степени тяжести (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); обструкция желчевыводящих путей и холестаза; тяжелая артериальная гипотензия (САД менее 90 мм рт. ст.); шок (включая кардиогенный); гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда; почечная недостаточность тяжелой степени тяжести (клиренс креатинина (КК) менее 20 мл/мин, опыт клинического применения отсутствует); состояния после трансплантации почки (опыт клинического применения отсутствует); состояния, сопровождающиеся выраженным нарушением оттока крови из левого желудочка (например, стеноз устья аорты тяжелой степени); беременность; период грудного вскармливания; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); одновременное применение с алискиреном и алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). **С осторожностью:** стеноз аортального и митрального клапана; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; одновременное применение с препаратами лития; гиперкалиемия, гипонатриемия, гиповолемия (в том числе вследствие диареи, рвоты или одновременного применения диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением потребления поваренной соли; почечная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (КК 20-60 мл/мин); первичный альдостеронизм; вазоренальная гипертензия (двусторонний стеноз почечных артерий или стеноз артерии единственной почки); прочие состояния, сопровождающиеся активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; хроническая сердечная недостаточность (XCH) (III-IV функциональный класс по классификации NYHA); хронические формы ишемической болезни сердца; острые формы ишемической болезни сердца (острый инфаркт миокарда, в т.ч. в течение одного месяца после него; нестабильная стенокардия); синдром слабости синусового узла; артериальная гипотензия; цереброваскулярные заболевания; печеночная недостаточность легкой и умеренной степени тяжести (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); возраст старше 65 лет; применение у пациентов негроидной расы. **Способ применения и дозы:** ежедневно по 1 таблетке препарата Аттенито® при отсутствии адекватного снижения АД на фоне монотерапии олмесартаном медоксомилом или амлодипином. **Побочное действие:** ниже приведены наиболее часто встречающиеся побочные эффекты. Комбинация амлодипина и олмесартана медоксомила. **Со стороны нервной системы:** головокружение, головная боль. **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, периферические отеки, отек мягких тканей. Олмесартану медоксомил (монотерапия). **Со стороны обмена веществ и питания:** повышение концентрации триглицеридов в плазме крови, повышение концентрации мочевой кислоты в плазме крови. **Со стороны нервной системы:** головноекружение, головная боль. **Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** фарингит, ринит, бронхит, кашель. **Со стороны органов пищеварения:** диарея, диспепсия, гастроинтерит, боль в животе, тошнота. **Со стороны печени и желчевыводящих путей:** повышение активности «печеночных» ферментов. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** боль в спине, боль в костях, артрит. **Со стороны почек и мочевыводящих путей:** гематурия, инфекции мочевых путей. **Общие нарушения:** боль в грудной клетке, периферические отеки, гриппоподобные симптомы, повышенная утомляемость, боль неутраченной локализации; **Со стороны лабораторных показателей:** повышение концентрации мочевины в плазме крови, повышение активности креатинфосфокиназы. Амлодипин (монотерапия) **Со стороны нервной системы:** головноекружение, головная боль, сонливость. **Со стороны сердечно-сосудистой системы:** «приливы» крови к лицу, ощущение сердцебиения. **Со стороны органов пищеварения:** боль в животе, тошнота. **Со стороны опорно-двигательного аппарата:** отек в области лодыжек; **Общие нарушения:** повышенная утомляемость, отеки. Подробная информация содержится в инструкции по применению препарата для медицинского применения Аттенито® ЛП-003818 от 01.09.2016

Адрес компании: ООО «Берлин-Хеми/А.Менарини» 123112, г. Москва, Пренеская набережная, д. 10 БЦ «Башня на набережной», блок Б Тел.: (495) 785-01-00, факс: (495) 785-01-01 <http://www.berlin-chemie.ru>

* АД - артериальное давление

RU_Attento_2_2017 Одобрено в печать июнь 2017.



**БЕРЛИН-ХЕМИ
МЕНАРИНИ**

Анализ проводимой через 5 лет после перенесенного ОКС медикаментозной терапии продемонстрировал невысокую приверженность пациентов лечению, в то время как это является фактором, ассоциированным с неблагоприятным прогнозом у больных с ИБС [12]. Согласно полученным результатам АСК продолжают принимать 80,2% больных, ИАПФ/БРА – 66,7%, β-АБ – 68,8%, а статины – лишь 64,6%. По данным регистра GRACE, через 2 года после ОКС АСК продолжают принимать 69,8% пациентов, β-АБ – 80,4%, ИАПФ/БРА – 69,8%, статины – 80,2% [13]. По данным С.Н.Толпыгиной и соавт., в России статины через 4 года после назначения принимают 67% пациентов [14], что сопоставимо с полученными в нашей работе результатами.

Следует отметить, что среди больных, получающих медикаментозную терапию, в большинстве случаев не достигнута коррекция модифицируемых факторов риска, таких как АГ и дислипидемия. По нашим данным, целевое АД имели 77,9%, а целевой уровень липидного спектра через 5 лет после перенесенного ОКС – только 12,5% пациентов. Полученные данные соответствуют другим работам. Так, по результатам международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV целевой уровень холестерина липопротеидов низкой плотности у больных с ИБС, получающих лечение, был достигнут лишь в 15,9% случаев [15]. Следует отметить, что повышенные уровни общего холестерина и липопротеидов низкой плотности в отдаленном периоде ассоциированы с повышенным риском повторных атеротромботических событий и неблагоприятного исхода [16].

Реваскуляризация миокарда в отдаленном периоде выполнена 39,6% наблюдаемых пациентов, из которых 29,2% перенесли стентирование коронарных артерий, 10,4% – аортокоронарное шунтирование (АКШ). По данным крупных регистров, реваскуляризация в отдаленном периоде проводится реже. К примеру, у пациентов, вошедших в регистр GRACE, в течение 2 лет 14,3% больных выполнена КАГ, 8,7% – ЧКВ, 2% – АКШ. А в течение 5 лет после ОКС повторная реваскуляризация требовалась 17% больных [17]. В повторной госпитализации нуждались 24,2% [12].

Крайне важной представляется оценка риска повторных атеротромботических событий. По результатам 5-летнего наблюдения в регистре GRACE UK-Belgian Study, 9,3% больных перенесли в отдаленном периоде ОИМ, 7,7% – ОНМК [17]. В исследуемой нами группе пациентов в течение 5 лет наблюдения нефатальный ОИМ перенесли 10,4%, ОНМК – 3,1%.

Сведения о летальности в отдаленном периоде после ОКС разнятся по результатам разных исследований. Так, по данным регистра GRACE UK-Belgian Study, в течение 5 лет умерли 19,8% больных [17], тогда как, согласно публикациям других авторов, летальность после перенесенного ОИМ достигала 46,2% [18]. Такие различия могут быть связаны с разнородностью пациентов, входящих в исследования, по возрасту, тяжести состояния, сопутствующим заболеваниям и пр. В нашем исследовании смертность в течение 5 лет составила 23,8%.

Заключение

Нами продемонстрированы результаты ведения пациентов, перенесших ОКС, в отдаленном периоде в реальной клинической практике Республики Карелия (5-летнее наблюдение). Установлено, что, несмотря на адекватную терапию на госпитальном этапе, больные имели повышенный риск развития кли-

нических последствий, чаще требовалась реваскуляризация в отдаленном периоде, а смертность оказалась выше в сравнении с данными европейских регистров. Одной из причин неэффективности вторичной профилактики, по-видимому, являются невысокая приверженность пациентов медикаментозной терапии, а также отсутствие в большом проценте случаев эффективной коррекции модифицируемых факторов риска.

Литература/References

1. Демографический ежегодник России – 2015. http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm / Demograficheskiy ezhegodnik Rossii – 2015. http://www.gks.ru/bgd/regl/B15_16/Main.htm [in Russian]
2. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
3. Roffi M, Patrono C, Collet J-Ph et al. Acute Coronary Syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation (Management of) ESC Clinical Practice Guidelines. *Reference Eur Heart J* 2015. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehv320.267-315>
4. Голофеевский В.Ю., Иноземцев С.А., Сотников А.В. и др. Факторы риска инфаркта миокарда у пациентов молодого с среднего возраста. *Вестн. Санкт-Петербургского ун-та.* 2007; 11 (3): 3–10. / Golofeevskij V.Yu., Inozemcev S.A., Sotnikov A.V. i dr. Faktory riska infarkta miokarda u pacientov molodogo s srednego vozrasta. *Vestn. Sankt-Peterburgskogo un-ta.* 2007; 11 (3): 3–10. [in Russian]
5. 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. / Sbal'nova S.A., Oganov R.G., Steg F.G., Ford J. Ishemicheskaya bolez'n' serdca. *Sovremennaya real'nost' po dannym vsemirnogo registra CLARIFY. Kardiologiya.* 2013; 8: 28–33. [in Russian]
6. Шальнова С.А., Имаева А.Э., Капустина А.В. и др. Смертность населения 55 лет и старше и ее ассоциации с ишемической болезнью сердца, традиционными факторами риска и маркерами воспаления: результаты проспективного когортного исследования. *Рос. кардиологич. журн.* 2016; 6 (134): 15–9. / Sbal'nova S.A., Imaeva A.E., Kapustina A.V. i dr. Smertnost' naseleniya 55 let i starshe i ee associacii s ishemicheskoy bolezn'yu serdca, tradicionnymi faktorami riska i markerami vospaleniya: rezul'taty prospektivnogo kogortnogo issledovaniya. *Ros. kardiologich. zhurn.* 2016; 6 (134): 15–9. [in Russian]
7. Клестер Е.Б., Иванов О.А., Буднев Д.С., Елыкомов В.А. Частота распространения сопутствующей патологии и оценка ее влияния на развитие осложнений и исходы при аортокоронарном шунтировании у больных ишемической болезнью сердца, гендерный аспект. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2016; 15 (2): 32–7. / Klester E.B., Ivanov O.A., Budnev D.S., Elykomov V.A. Chastota rasprostraneniya soputstvuyushchej patologii i ocenka ee vliyaniya na razvitie oslozhenij i iskhody pri aortokoronarnom shuntirovanii u bol'nyh ishemicheskoy bolezn'yu serdca, gendernyj aspekt. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika.* 2016; 15 (2): 32–7. [in Russian]
8. Кардиология: национальное руководство. Под ред. Ю.Н.Беленкова, Р.Г.Оганова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. / *Kardiologiya: nacional'noe rukovodstvo.* Pod red. Yu.N.Belenkova, R.G.Oganova. M.: GEOTAR-Media, 2007. [in Russian]
9. Эрлих А.Д., Грацианский Н.А. Российский регистр острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3». Характеристика пациентов и лечение до выписки из стационара. *Кардиология.* 2016; 4: 16–24. / Erlib A.D., Gracianskij N.A. Rossijskij registr ostrogo koronarnogo sindroma «REKORD-3». *Harakteristika pacientov i lechenie do vypiski iz stacionara. Kardiologiya.* 2016; 4: 16–24. [in Russian]

10. Эрлих АД, Грацианский НА. Острый коронарный синдром без подъемов ST в реальной практике российских стационаров. Сравнительные данные регистров «РЕКОРД-2» и «РЕКОРД». Кардиология. 2012; 10: 9–16. / Erlih AD, Gracianskij NA. Ostryj koronarnyj sindrom bez pod"emov ST v real'noj praktike Rossijskikh stacionarov. Sravnitel'nye dannye registrov «REKORD-2» i «REKORD». *Kardiologiya*. 2012; 10: 9–16. [in Russian]
11. Скопец И.С., Везикова Н.Н. Оценка взаимосвязи между риском по шкале GRACE и тяжестью поражения коронарного русла у молодых пациентов, переносящих острый коронарный синдром. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2016; 3: 31–6. / Skopets IS, Vezikova NN. Ocenka vzaimosvyazi mezhdu riskom po shkale GRACE i tyazhest'yu porazheniya koronarnogo rusla u molodykh pacientov, perenosyashchib ostryj koronarnyj sindrom. *Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika*. 2016; 3: 31–6. [in Russian]
12. Помешкина С.А., Боровик И.В., Завырылина И.Н. Как влияет приверженность пациентов к рекомендованной терапии на прогноз послеоперационного периода после коронарного шунтирования. Кардиология. 2015; 5: 48–53. / Pomeshkina SA, Borovik IV, Zavyrylina IN. Kak vliyaet priverzbenost' pacientov k rekomendovannoj terapii na prognoz posleoperacionnogo perioda posle koronarnogo sbuntirovaniya. *Kardiologiya*. 2015; 5: 48–53. [in Russian]
13. Late Consequences of Acute Coronary Syndromes: Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) Follow-up /Amasser SM, Huang W, Gore JM. *Am J Med* 2015; 128 (7): 766–75. DOI: 10.1016/j.amjmed.2014.12.007
14. Толпыгина С.Н., Полянская Ю.Н., Марцевич С.Ю. Гиполипидемическая терапия у пациентов с хронической ишемической болезнью сердца в 2004–2010 гг. По данным регистра прогноз ИБС. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2015; 11 (2): 153–8. / Tolpygina SN, Polyanskaya YuN, Marceevich SYu. Gipolipidemicheskaya terapiya u pacientov s bronicheskoy ishemicheskoy boleznyu serdca v 2004–2010 gg. Po dannym registra prognoz IBS. *Racional'naya farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11 (2): 153–8. [in Russian]
15. Погосова Н.В., Оганов Р.Г., Бойцов С.А. и др. Мониторинг вторичной профилактики ишемической болезни в России и Европе: результаты российской части международного многоцентрового исследования EUROASPIRE IV. Кардиология. 2015; 12: 99–107. / Pogosova NV, Oganov RG, Bojcov SA i dr. Monitoring vtorichnoj profilaktiki ishemicheskoy bolezni v Rossii i Evrope: rezul'taty Rossijskoj chasti mezhdunarodnogo mnogocentrovogo issledovaniya EUROASPIRE IV. *Kardiologiya*. 2015; 12: 99–107. [in Russian]
16. Целуйко В.И., Яковлева Л.Н., Попова Е.И., Крайз И.Г. Прогнозы летального исхода у больных с инфарктом миокарда в течение двухлетнего динамического наблюдения. Медицина неотложных состояний. 2008; 1 (14). http://www.emergencymed.org.ua/index.php?view=article&catid=70%3Aoriginalworks&id=813%3A2009-10-11-11-35-17&option=com_content&Itemid=120 / Celujko VI, Yakovleva LN, Popova EI, Krajz IG. Prediktory letal'nogo iskhoda u bol'nyh s infarktom miokarda v techenie dubbletnego dinamicheskogo nablyudeniya. *Medicina неотложных состояний*. 2008; 1 (14). http://www.emergencymed.org.ua/index.php?view=article&catid=70%3Aoriginalworks&id=813%3A2009-10-11-11-35-17&option=com_content&Itemid=120 [in Russian]
17. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR et al. Underestimated and under-recognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK-Belgian Study). *Eur Heart J* 2010; 31 (22): 2755–64. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq326
18. Крючков Д.В., Артамонова Г.В. Отдаленная выживаемость после инфаркта миокарда. Кардиология. 2016; 6: 32–5. / Kryuchkov DV, Artamonova GV. Otdalennaya vyzhivaemost' posle infarkta miokarda. *Kardiologiya*. 2016; 6: 32–5. [in Russian]

Сведения об авторах

Скопец Инга Сергеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: ingas@karelia.ru

Везикова Наталья Николаевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: vezikov23@mail.ru

Барышева Ольга Юрьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: olvar@karelia.ru

Малафеев Андрей Викторович – зам. глав. врача по терапевтической работе ГБУЗ РК «РБ им. В.А.Баранова». E-mail: amalafeev1978@gmail.com

Мальгин Александр Николаевич – зав. кардиологическим отд-нием ГБУЗ РК «РБ им. В.А.Баранова». E-mail: chuki@karelia.ru

Леонтьев Артем Валерьевич – клинический ординатор каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: artemleon@outlook.com

Исправникова Анастасия Анатольевна – аспирант каф. госпитальной терапии ФГБОУ ВО ПетрГУ. E-mail: hosptherapy@mail.ru

Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов

И.З.Бондаренко^{✉1}, М.Г.Бубнова²

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11, к. 2;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины» Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3

[✉]iz_bondarenko@mail.ru

В представленном обзоре обсуждается современная тактика лечения больных сахарным диабетом типа 2. Обсуждаются результаты крупного международного плацебо-контролируемого рандомизированного клинического исследования EMPA-REG OUTCOME с применением эмпаглифлозин-селективного ингибитора натрийзависимого переносчика глюкозы 2-го типа. Данный препарат стал первым сахароснижающим препаратом, доказавшим не только явные преимущества по безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему, но и значимое положительное кардиопротективное влияние у больных сахарным диабетом типа 2. Представлены показания к его назначению в клинической практике.

Ключевые слова: сахарный диабет, сахароснижающая терапия, эмпаглифлозин, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Бондаренко И.З., Бубнова М.Г. Что нового появилось в лечении пациента с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями: взгляд кардиологов. CardioСоматика. 2018; 9 (2): 24–30. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.24-30

New tendencies in the treatment of diabetic and cardiovascular diseases: a view of cardiologists

I.Z.Bondarenko^{✉1}, M.G.Bubnova²

¹National Medical Research Center of Endocrinology. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriia Ul'ianova, d. 11, k. 2;

²National Medical Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3

[✉]iz_bondarenko@mail.ru

The presented review discusses the modern tactics of treating patients with sugar type 2 diabetes. The results of a large international placebo-controlled randomized clinical study EMPA-REG OUTCOME using empagliflozin selective inhibitor of sodium-dependent glucose transporter type 2. This drug was the first hypoglycemic drug that proved not only on the safety of cardiovascular effects, but also on the significant positive cardioprotective effect in patients with type 2 diabetes. Presented by indications for its purpose in clinical practice.

Key words: diabetes mellitus, hypoglycemic therapy, empagliflozin, cardiovascular diseases.

For citation: Bondarenko I.Z., Bubnova M.G. New tendencies in the treatment of diabetic and cardiovascular diseases: a view of cardiologists. *Cardiosomatics*. 2018; 9 (2): 24–30. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.24-30

Основными эпидемиологическими особенностями сахарного диабета (СД) являются продолжающийся рост темпов заболевания, дебют хронической гипергликемии со стертой клинической картиной в молодом возрасте, что затрудняет ее своевременную диагностику. Как правило, пациент с СД имеет полиморбидность, особенно за счет сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), ассоциированных с атеросклерозом. Среди факторов, достоверно увеличивающих риск развития и прогрессирования СД, лидирует ожирение – независимый фактор риска (ФР) неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Более 85% больных СД типа 2 имеют избыточную массу тела или ожирение [1].

Кардиологи уже несколько десятилетий бьют тревогу по поводу сохраняющейся высокой сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности в популяции пациентов с СД. Практически во всех крупных международных рандомизированных клинических исследованиях (РКИ), начиная с UKPDS, у пациентов с СД была доказана эффективность в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) таких клас-

сов лекарственных средств, как статины, β-адреноблокаторы (β-АБ), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), антитромботические препараты [2]. Помимо «класс-эффекта» оцениваются и преимущества конкретных лекарственных препаратов. Так, в лечении тяжелых стадий хронической сердечной недостаточности (ХСН) рекомендованы такие β-АБ, как карведилол, бисопролол и метопролол, достоверно увеличивающие продолжительность жизни пациента с СД. Стремительно развиваются и высокотехнологичные эндоваскулярные методы лечения атеросклероза.

Более 10 лет назад безопасность сахароснижающей терапии оценивалась с позиции вероятности спровоцировать гипогликемию. Именно гипогликемия расценивалась как пусковой механизм для развития ишемии миокарда или нарушения мозгового кровообращения. Длительно в арсенале эндокринолога оставались метформин, тиазолидиндионы, препараты сульфонилмочевины, а также инсулинотерапия. Первые два препарата прошли путь от практического «запрета» у пациентов с ССЗ до полной реабилитации.

литации как редко вызывающие гипогликемические состояния. Однако тиазолидиндионы способны декомпенсировать тяжелую ХСН. Препараты сульфонилмочевины неоднородны по своей «классовой принадлежности»: относительно безопасными для пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) являются только глимепирид и гликлазид, реже вызывающие гипогликемию в сравнении с глибенкламидом. Инсулинотерапия – это всегда риск опасного снижения уровня сахара в крови, но и здесь имеются так называемые беспиковые инсулины.

В последние 10 лет появились новые классы сахароснижающих препаратов: агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4). Их механизм действия является глюкозозависимым, в отличие от секретагогов, стимулирующих секрецию инсулина независимо от уровня гликемии в крови пациента. На фоне приема этих препаратов происходит подавление синтеза глюкагона α -клетками поджелудочной железы, что снижает инсулинорезистентность (ИР).

Безопасность комбинаций препаратов, влияющих на секрецию инкретинов с метформином, была продемонстрирована в масштабном Датском регистре с периодом наблюдения с 2007 по 2011 г. Участвовали 40 028 пациентов с СД, не имеющих ИБС, которые были рандомизированы на 3 группы и получали лечение: метформин + препараты сульфонилмочевины, метформин + ингибиторы ДПП-4 или агонисты ГПП-1, метформин + инсулинотерапия. Достоверных различий по возникновению сердечно-сосудистых событий между группами выявлено не было.

К этому моменту уже были получены результаты исследований ACCORD, ADVANCE, ORIGIN [3–5], показавших, что активная интенсификация сахароснижающей терапии не приносит дополнительных преимуществ в отношении развития ССО у больных СД. Исследование ACCORD завершилось раньше запланированного срока, так как стратегия интенсивного снижения уровня гликемии привела к росту смертности в группе активного вмешательства [3].

В декабре 2008 г. Комитет по использованию пищевых продуктов и лекарственных средств США (Food and Drug Administration – FDA) ужесточил требования по оценке сердечно-сосудистой безопасности сахароснижающих препаратов. Компания-производитель в РКИ II–III фазы теперь должна была продемонстрировать, что гипогликемический препарат не ухудшает сердечно-сосудистый прогноз. В таких исследованиях должны участвовать пациенты, в том числе высокого риска, т.е. имеющие ИБС, хроническую болезнь почек (ХБП), пожилые. Длительность исследования должна превышать 2 года.

Практически одновременно начались 3 многоцентровых рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых исследования по оценке сердечно-сосудистой безопасности на фоне приема ингибиторов ДПП-4 в сравнении с плацебо: EXAMINE [6] – 5380, SAVOR-TIMI [7] – 5380, TECOS [8] – 14 724 пациента. Длительность РКИ составила от 7,5 до 10 лет. В отличие от Датского регистра, согласно требованиям FDA, в эти РКИ включались пациенты с подтвержденной ИБС, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ) и/или коронарную ангиопластику, имеющие гемодинамически значимые стенозы магистральных/сонных артерий. Первичные конечные точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ или нефатальный инсульт) были стандартными для РКИ, оценивающих эффективность кардиологических

Рис. 1. Дизайн исследования EMPA-REG OUTCOME.



препаратов, и поэтому представляют большой интерес для кардиологов. Вторичные конечные точки оценивали, в том числе, число госпитализаций по причине декомпенсации ХСН. Стадия ХСН определялась по уровню натрийуретического пептида (proBNP). В исследовании SAVOR-TIMI наблюдалось небольшое, но статистически значимое увеличение числа госпитализаций, связанных с прогрессированием ХСН: 1,27 (95% доверительный интервал – ДИ 1,07–1,51), $p=0,007$ [7]. Исследования EXAMINE и TECOS продемонстрировали свою эффективность в контроле гликемии и сердечно-сосудистую безопасность у пациентов крайне высокого сердечно-сосудистого риска [6, 8]. Позитивные эффекты в основном объясняли компенсацией углеводного обмена и уменьшением ИР, а также достоверным снижением уровня артериального давления (АД) и улучшением показателей липидного спектра крови. Возможные причины в различиях влияния ингибиторов ДПП-4 на кардиальные исходы были связаны с неоднородным составом пациентов, включенных в исследование; разным дизайном исследований; фармакокинетическими и фармакодинамическими особенностями молекул ингибиторов ДПП-4.

Эмпаглифлозин, селективный ингибитор натрий-зависимого переносчика глюкозы 2-го типа (SGLT2), стал первым сахароснижающим препаратом, имеющим преимущество перед плацебо по безопасности влияния на сердечно-сосудистую систему. Принцип действия ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа основан на снижении реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почки, что приводит к увеличению экскреции глюкозы с мочой и последующему снижению уровня глюкозы в плазме крови. Данный механизм действия является инсулиннезависимым и, следовательно, обладает низким риском гипогликемии.

В сентябре 2015 г. в Стокгольме на конгрессе Европейской ассоциации по изучению диабета (EASD) были представлены результаты международного многоцентрового РКИ EMPA-REG OUTCOME, посвященного оценке влияния на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД типа 2 препарата эмпаглифлозин (Джардинс®, производитель «Берингер Ингельхайм/Лилли») в дозах 10 и 25 мг (n=4687) против плацебо (n=2333) [9]. В исследовании приняли участие 7020 пациентов с СД типа 2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий из 42 стран. В среднем длительность наблюдения составила 3,1 года. Цель работы – оценить эффективность препарата Джардинс® (10 или 25 мг 1 раз в день) по сравнению с эффективностью плацебо, принимаемых в дополнение к стандартной терапии.

В исследование включались пациенты с СД типа 2 в возрасте 18 лет и старше (средний возраст – 63 года), индексом массы тела 45 кг/м² и менее, гликированным гемоглобином 7–10%, расчетной скоростью

Рис. 2. Исследование EMPA-REG OUTCOME: первичная комбинированная конечная точка – сердечно-сосудистая смерть, ИМ без смертельного исхода и инсульт без смертельного исхода.

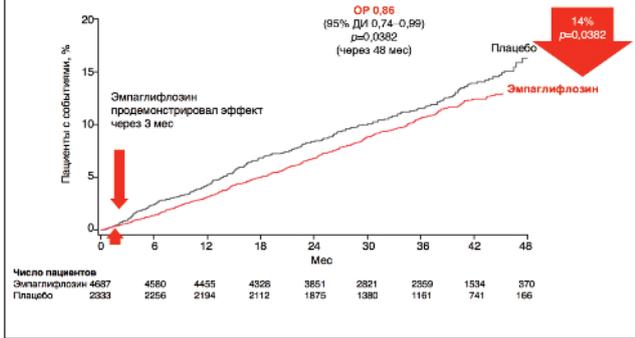


Рис. 4. Исследование EMPA-REG OUTCOME: общая смертность.

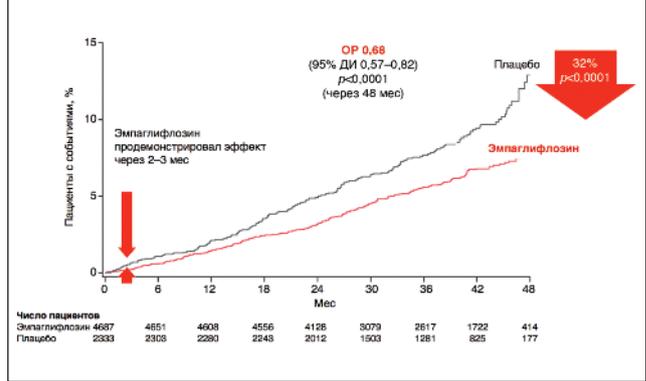


Рис. 3. Исследование EMPA-REG OUTCOME: сердечно-сосудистая смертность.

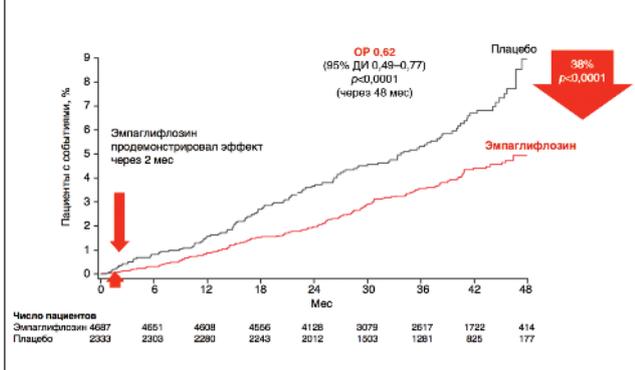
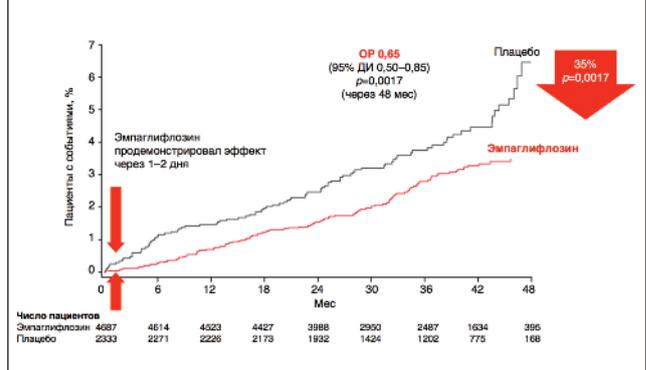


Рис. 5. Исследование EMPA-REG OUTCOME: госпитализация по причине сердечной недостаточности.



клубочковой фильтрации (СКФ) ≥ 30 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ (согласно формуле MDRD – Modification of Diet in Renal Disease). Ключевым моментом исследования был факт наличия у пациентов подтвержденных ССЗ: 76% имели коронарную болезнь сердца, 21% – заболевания периферических артерий, 10% – ХСН, 46% пациентов перенесли ИМ, 25% – аортокоронарное шунтирование (АКШ) и 23% – инсульт. 57% пациентов страдали СД типа 2 более 10 лет. Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Все пациенты получали оптимальную стандартную сердечно-сосудистую терапию препаратами с доказанной в РКИ эффективностью: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента/блокаторы ангиотензиновых рецепторов – 81% пациентов в объединенной группе эмпаглифлозина и 80,1% в группе плацебо, β -АБ – 65,3 и 64,2% соответственно, диуретики – 43,7 и 42,3%, антагонисты кальция – 32,6 и 33,8%, статины – 77,4 и 76%, фибраты – 9,2 и 8,5%, ацетилсалициловая кислота – 82,7 и 82,6%, клопидогрел – 10,5 и 10,7%.

Эмпаглифлозин пациенты получали дополнительно к стандартной сахароснижающей терапии, которая включала в себя все имеющиеся группы гипогликемических препаратов: метформин, производные сульфонилмочевины, тиазолидиндионы и инсулин. Исследование продолжалось до развития по крайней мере у 691 пациента событий, отвечавших по результатам стандартизованной оценки определению первичной конечной точки (смерть по сердечно-сосудистым причинам, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт). Медиана продолжительности лечения составила 2,6 года, а медиана продолжительности наблюдения – 3,1 года.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME оценивалась и вторичная комбинированная конечная точка,

включавшая составляющие первичной конечной точки, а также госпитализацию в связи с нестабильной стенокардией, прогрессирование ХСН, госпитализацию для проведения реваскуляризации миокарда. Кроме того, оценивались частота развития гипогликемических состояний, нежелательных явлений (НЯ), включая развитие инфекции мочевых путей, динамика азотовыделительной функции почек, переломов костей, диабетического кетоацидоза и тромбоземболических событий.

Результаты исследования EMPA-REG OUTCOME

По результатам исследования любые серьезные НЯ и НЯ со смертельным исходом в объединенной группе эмпаглифлозина встречались реже, чем в группе плацебо (соответственно 38,2% против 42,3%, $p<0,001$; 3,8% против 5,1%, $p<0,01$), так же как и НЯ, приведшие к отмене препарата (17,3% против 19,4%, $p<0,01$). При этом подтвержденные гипогликемические НЯ [глюкоза в крови менее 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) или эпизод, потребовавший посторонней помощи] развивались в одинаковой степени во всех группах: на эмпаглифлозине 10 мг – 28% и на 25 мг – 27,6%, на плацебо – 27,9%.

Отмечались положительные метаболические сдвиги: снижение массы тела, АД, улучшение параметров липидного профиля, по-видимому, за счет снижения выраженности ИР на фоне глюкозурии и натрийуреза.

Получены убедительные данные о дополнительных преимуществах для пациентов с СД типа 2 и высоким риском ССО на фоне лечения эмпаглифлозином в дозе 10 и 25 мг в качестве дополнения к проводимой сахароснижающей терапии в сравнении с группой пациентов на плацебо [9].

Ваш пациент с СД 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском*, получающий стандартную терапию[#], в любой момент может умереть от сердечно-сосудистых осложнений^{1,2}

СРАЖАЙТЕСЬ С СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СМЕРТЬЮ СЕЙЧАС КАК НИКОГДА!

38%

Относительное снижение риска сердечно-сосудистой смерти в дополнение к стандартной терапии^{1,2,3,4}

На правах рекламы

RU/JAR-171254a, Май 2018

Джардинс® (эмпаглифлозин)

³OR=0,62 (95% ДИ: 0,49-0,77) p<0,001

СС-риск – сердечно-сосудистый риск; СД 2 типа – сахарный диабет 2 типа

⁴Выполнялся оптимальный стандарт лечения пациентов согласно локальным руководствам, а именно проводилась терапевтическая коррекция факторов сердечно-сосудистого риска (включая дислипидемию и артериальную гипертензию) и фоновая сахароснижающая терапия.

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®, ЛП-002735

2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015. doi:10.1056/NEJMoa1504720.

Показание к применению:

для пациентов с СД 2 типа и высоким СС-риском¹

Единственный^{1,2} пероральный препарат для лечения СД 2 типа, который снижает сердечно-сосудистую смертность на 38%²

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ДЖАРДИНС®.

Регистрационное удостоверение: ЛП 002735. Торговое наименование: ДЖАРДИНС. Международное непатентованное наименование: эмпаглифлозин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Состав: 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит активное вещество: эмпаглифлозин – 10 мг/25 мг. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. Код АТХ: A10BX12. Показания к применению. Сахарный диабет 2 типа. В качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнениях, назначение метформина которым считается нецелесообразным ввиду непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля. Показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Противопоказания. Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический кетоацидоз; редкие наследственные нарушения (дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция); почечная недостаточность при стойкой СКФ <45 мл/мин/1,73 м²; беременность и период грудного вскармливания; возраст старше 85 лет; применение в комбинации с аналогами глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности); детский возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). С осторожностью. Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе); при заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости; возраст старше 75 лет; применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином; инфекции мочеполовой системы; диета с низким содержанием углеводов; диабетический кетоацидоз в анамнезе; низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. Применение при беременности и в период грудного вскармливания. Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано ввиду недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. Способ применения и дозы. Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуются начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозировкой 10 мг) 1 раз в день, внутрь. В случае если суточная доза не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозировкой 25 мг) 1 раз в день. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. Действия при пропуске приема одной или нескольких доз лекарственного препарата. При пропуске дозы пациенту следует принять препарат, как только он об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу в 1 день. Особые группы пациентов. Пациентам с почечной недостаточностью с СКФ менее 45 мл/мин/1,73 м² применять препарат не рекомендуется. Пациентам с СКФ более 45 мл/мин/1,73 м² коррекция дозы не требуется. Пациентам с нарушениями функции печени коррекция дозы не требуется. Побочное действие. Общая частота нежелательных явлений у пациентов, получавших эмпаглифлозин или инсулин, в клинических исследованиях, была сходной. Наиболее частой нежелательной реакцией была гипогликемия, отмечавшаяся при применении эмпаглифлозина в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших эмпаглифлозин в плацебоконтролируемых исследованиях, представлены с указанием их абсолютной частоты. Категории частоты определяются следующим образом: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до <1/10), нечастые (от ≥1/1000 до <1/100). Очень частые. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: гипогликемия (при совместном применении с производными сульфонилмочевины или инсулином). Частые. Инфекционные и паразитарные заболевания: вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: зуд. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: учащенное мочеиспускание. Общие расстройства: жажда. Нечастые. Сосудистые нарушения: гиповолемия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: диурез. Особые указания. Препарат ДЖАРДИНС не рекомендуется применять пациентам с сахарным диабетом 1 типа и для лечения диабетического кетоацидоза. В препарате ДЖАРДИНС в дозировке 10 мг содержится 162,5 мг лактозы, а в дозировке 25 мг содержится 113 мг лактозы, поэтому препарат не следует применять пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. Клинические исследования показали, что лечение эмпаглифлозином не приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска. Применение эмпаглифлозина в дозе 25 мг не приводит к удлинению интервала QT. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или с инсулином может потребоваться снижение дозы производных сульфонилмочевины/инсулина из-за риска развития гипогликемии. Эмпаглифлозин не изучался в комбинации с аналогами ГПП-1. Условия хранения. При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности. 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. Условия отпуска. По рецепту. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.

*Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (с симптоматикой или без).

125171 РФ, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр. 3
Тел.: +7 (495) 544 5044; 8 800 700 9993; факс: +7 (495) 544 5620
E-mail: info.ru@boehringer-ingenheim.com
www.boehringer-ingenheim.com

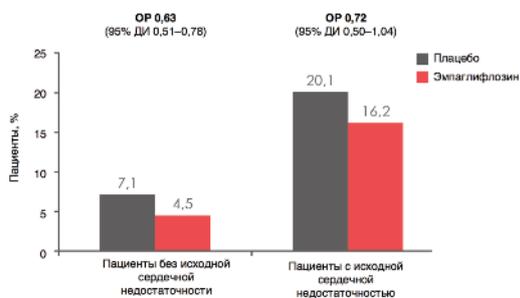
Информация для специалистов здравоохранения

Boehringer
Ingelheim

Реклама

Основные результаты исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER		
Показатели	EMPA REG OUTCOME	LEADER
Первичная конечная точка – 3 основных сердечно-сосудистых события: сердечно-сосудистая смерть, нефатальный ИМ, нефатальный инсульт	-14% ($p=0,0382$)	-13% ($p<0,01$)
ИМ	-13% ($p=НД$)	-12% ($p=НД$)
Инсульт	+24% ($p=НД$)	-11% ($p=НД$)
Сердечно-сосудистая смерть	-38% ($p<0,0001$)	-22% ($p=0,007$)
Общая смертность	-32% ($p<0,0001$)	-15% ($p=0,02$)
Госпитализация по причине сердечной недостаточности	-35% ($p<0,002$)	-13% ($p=НД$)
Новые случаи или ухудшение нефропатии	-39% ($p<0,001$)	Нет данных
Прогрессирование МА	-38% ($p<0,001$)	-26% ($p<0,05$)
Удвоение креатинина крови	-44% ($p<0,001$)	-14% ($p=НД$)
Показание к трансплантации почек	-55% ($p<0,001$)	-13% ($p=НД$)
Удвоение креатинина в крови, показание к трансплантации или смерть по почечным причинам	-46% ($p<0,001$)	Нет данных
Примечание. НД – недостоверно.		

Рис. 6. Исследование EMPA-REG OUTCOME: госпитализация из-за сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти у пациентов с/без исходной ХСН.

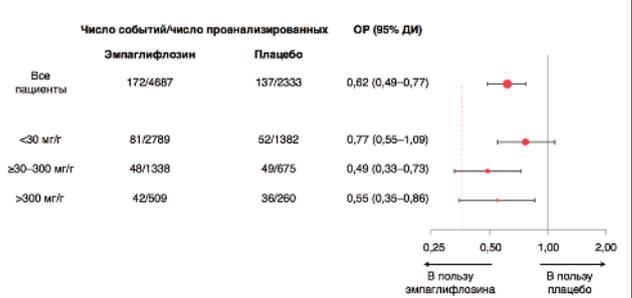


У больных, получающих эмпаглифлозин, через 3 года лечения отмечалось 14% снижение первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нефатальных ИМ и мозгового инсульта); рис. 2, 38% снижение смертности от ССЗ по сравнению с плацебо (рис. 3), 32% снижение общей смертности (рис. 4), 35% уменьшение числа госпитализаций по поводу ХСН (рис. 5). Интересно, что расхождение кривых достоверности у пациентов, получающих эмпаглифлозин, по сравнению с плацебо начиналось в первые месяцы и даже дни (госпитализация по причине сердечной недостаточности), что говорит о его причастности к позитивным кардиоваскулярным эффектам. По развитию ИМ и мозгового инсульта группы вмешательства и плацебо достоверно не различались.

Увеличение частоты госпитализации по поводу декомпенсации ХСН является важнейшим маркером плохого сердечно-сосудистого прогноза. Субанализ исследования EMPA-REG OUTCOME показал, что число госпитализаций достоверно снизилось как в группе пациентов, исходное имеющих ХСН, так и у пациентов без ХСН (рис. 6). В силу того, что сам факт хронической гипергликемии существенно повышает вероятность развития диастолической дисфункции левого желудочка как основу развития недостаточности кровообращения, полученные данные могут существенно повлиять на стратегию как первичной, так и вторичной профилактики ХСН.

Подобные данные получены впервые в мировой практике. Обе дозы эмпаглифлозина (10 и 25 мг) имели сходный характер по влиянию на показатели сердечно-сосудистых исходов. Данное исследование по своей

Рис. 7. Исследование EMPA-REG OUTCOME: сердечно-сосудистая смерть в зависимости от исходного соотношения альбумина к креатинину в моче.



масштабности сравнимо с многоцентровыми клиническими исследованиями по изучению кардиопротективных эффектов статинов, блокаторов РААС и β -АБ.

Еще одним важным аспектом сердечно-сосудистой безопасности у пациентов с СД является наличие диабетической нефропатии. Хорошо известно, что микроальбуминурия (МА) является ФР развития ИБС, протеинурия – ФР острого коронарного синдрома и внезапной смерти в популяции СД. Ожидалось, что препараты ингибиторов SGLT2 могут оказать негативное действие на почечную функцию и ухудшать клинические проявления мочевой инфекции, так как реализуют свою функцию через глюкозурию и натрийурез [10].

Однако исследование EMPA-REG OUTCOME продемонстрировало достоверное снижение развития нарушения функции почек: чем ниже СКФ, тем более активно проявляются нефропротективные свойства эмпаглифлозина (рис. 7). Эмпаглифлозин уменьшал на 38% (95% ДИ 0,54–0,70, $p<0,001$) прогрессирование МА, на 44% (95% ДИ 0,39–0,79, $p<0,001$) – риск удвоения уровня сывороточного креатинина, на 55% (95% ДИ 0,21–0,97, $p=0,04$) – вероятность начала заместительной почечной терапии и на 46% (95% ДИ 0,40–0,75, $p<0,001$) – вероятность наступления комбинированной «почечной точки» (удвоения концентрации креатинина, либо начала заместительной почечной терапии, либо смерти от почечной патологии). Очевидно, нефропротективное действие эмпаглифлозина обусловлено не только снижением гликемии, но и внутрипочечными эффектами: исчезновением феномена клубочковой гиперfiltrации, увеличением экскреции натрия и мочевой кислоты, а

также торможением синтеза воспалительных медиаторов и фиброгенеза [11–13].

Необходимо отметить, что помимо исследования EMPA-REG OUTCOME в завершеном через 1 год двойным слепом плацебо-контролируемом исследовании LEADER также оценивалась сердечно-сосудистая безопасность агониста рецепторов ГПП-1 лираглутида и было продемонстрировано положительное влияние лираглутида на основные факторы сердечно-сосудистого риска – гликемию, массу тела, липидный спектр и уровень АД. Кроме того, LEADER, как и EMPA-REG OUTCOME, показало не только сердечно-сосудистую безопасность, но и сердечно-сосудистую эффективность: достоверное снижение частоты сердечно-сосудистых событий на 13%, сердечно-сосудистой смертности – на 22% и общей смертности – на 15%, но в меньшей степени, чем в исследовании EMPA-REG OUTCOME. На частоту госпитализации по причине декомпенсации ХСН лираглутид существенно не повлиял (см. таблицу).

В последних Европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности, опубликованных в 2016 г., в разделе «Сахарный диабет» впервые упомянут ингибитор SGLT2 и единственный представитель этого класса – эмпаглифлозин для раннего применения у пациентов с СД типа 2 и ССЗ (класс рекомендаций IIa и уровень доказательности B) [14].

В мае 2018 г. опубликованы результаты *post hoc analysis* РКИ EMPA-REG OUTCOME у больных СД типа 2, перенесших АКШ [15]. Исходно перенесли АКШ в группе эмпаглифлозина 25% пациентов и в группе плацебо – 24%. У данной категории пациентов прием эмпаглифлозина против плацебо был связан со снижением на 48% риска сердечно-сосудистой смерти (95% ДИ 0,32–0,84), на 43% – риска общей смерти (95% ДИ 0,39–0,83), на 50% – риска госпитализации из-за сердечной недостаточности (95% ДИ 0,50–0,84) и на 35% – риска появления или ухудшения нефропатии (95% ДИ 0,50–0,84). Эти данные имеют важное значение во вторичной профилактике ССО после АКШ у пациентов СД типа 2 и дают дополнительную информацию о выборе сахароснижающих препаратов.

Данные EMPA-REG OUTCOME повлияли на пересмотр принципов лечения пациента с СД и в России: они становятся все более персонализированными в зависимости от доминирующей клинической проблемы. Один раз в 2 года происходит обновление Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД [16], которые включают в себя самые современные тенденции и научно обоснованные рекомендации в области диагностики и терапии СД.

Позиция эмпаглифлозина в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным СД 2017 г. [16]. Для ингибиторов SGLT2 произошло выделение эмпаглифлозина в качестве единственного представителя этого класса с доказанным снижением общей и сердечно-сосудистой смертности, частоты госпитализаций по поводу ХСН у лиц с подтвержденными ССЗ. Указывается на целесообразность раннего назначения эмпаглифлозина, особенно при сопутствующей сердечной недостаточности, так как у больных СД типа 2 этот препарат предотвращает развитие и уменьшает тяжесть ХСН, а главное, увеличивает выживаемость. Эмпаглифлозин допускается к применению при ХБП I–IIIa стадии (СКФ > 45 мл/мин на 1,73 м²).

Эмпаглифлозин (Джардинс®) внесен в официальные рекомендации к применению у пациентов с СД типа 2 в качестве монотерапии у пациентов с неадекватным гликемическим контролем только на фоне диеты и физических упражнений, у пациентов, которым назначение метформина невозможно ввиду его непереносимости; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими средствами, включая инсулин, когда применяемая терапия совместно с диетой и физическими упражнениями не обеспечивает необходимого гликемического контроля.

Эмпаглифлозин показан пациентам с СД типа 2 и высоким сердечно-сосудистым риском [наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний – ИБС (ИМ в анамнезе, АКШ, поражение атеросклерозом одной коронарной артерии или нескольких), ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе, заболевания периферических артерий с симптоматикой или без] в комбинации со стандартной терапией ССЗ с целью снижения общей смертности за счет сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. Кроме того, сегодня эмпаглифлозин – первый и пока единственный сахароснижающий препарат с доказанной способностью замедлять рост альбуминурии и препятствовать снижению функции почек у больных СД.

Очевидно, что выбор эмпаглифлозина (согласно показаниям) позволит существенно улучшить клиническую практику ведения больных СД типа 2 как в отношении коррекции гликемии, так и в снижении рисков развития ССО.

Литература/References

1. *Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes care* 2015; 38 (Suppl. 1). DOI: 10.2337/dc15-S001
2. *UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet* 1998; 352: 837–53.
3. *ACCORD Study Group et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods. Am J Cardiol* 2007; 99 (12A): 21i–33i.
4. *Patel A, Chalmers J, Poulter N. ADVANCE: action in diabetes and vascular disease. J Hum Hypertens* 2005; 19 (Suppl. 1): S27–32.
5. *Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med* 2012; 367: 319–28.
6. *White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med* 2013; 369: 1327–35.
7. *Scirica BM, Bhatt DL et al. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med* 2013; 369: 1317–26.
8. *Green JB, Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med* 2015; 373 (3): 232–42.
9. *Zinman B, Wanner C, Lachin JM. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med* 2015; 373: 2117–28.
10. *Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med* 2016; 375 (4): 323–34.
11. *Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. Circulation* 2014; 129 (5): 587–97.

12. Skrtic M, Cberney DZ. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibition and the potential for renal protection in diabetic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24 (1): 96–103.
13. Lytyn Y, Skrtic M, Yang GK et al. Glycosuria-mediated urinary uric acid excretion in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol* 2015; 308 (2): F77–83.
14. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Failure* 2016; 18 (8): 891–975.
15. Verma S, Mazer D, Fitchett D et al. Empagliflozin reduces cardiovascular events, mortality and renal events in participants with type 2 diabetes after coronary artery bypass graft surgery: sub-analysis of the EMPA-REG OUTCOMER randomised trial. *Diabetologia* 2018; doi.org/10.1007/s00125-018-4644-9
16. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. ИИ Дедова, МВ Шестаковой, АЮ Майорова. 8-й вым. М.: УП ПРИНТ, 2017. DOI: 10.14341/DM20171S8 / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharным diabetom. Pod red. I.I. Dedova, M.V. Shestakovoi, A.Yu. Maiorova. 8-i vyp. M.: UP PRINT, 2017. DOI: 10.14341/DM20171S8 [in Russian]*

Сведения об авторах

Бондаренко Ирина Зиятовна – д-р мед. наук, гл. науч. сотр. отд. кардиологии, эндоваскулярной и сосудистой хирургии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии». E-mail: iz_bondarenko@mail.ru

Бубнова Марина Геннадьевна – д-р мед. наук, проф., рук. отд. реабилитации и вторичной профилактики сочетанной патологии с лабораторией профилактики атеросклероза и тромбоза ФГБУ «НМИЦ профилактической медицины». E-mail: mbubnova@gnicrpt.ru

Латентный аутоиммунный диабет – сахарный диабет 1,5 типа?

Н.Э.Хачатурян✉

ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А.С.Логинова» Департамента здравоохранения г. Москвы. 111123, Россия, Москва, ш. Энтузиастов, д. 86;

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

✉nanel8@list.ru

В настоящее время широко изучается один из вариантов течения аутоиммунного сахарного диабета – медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет взрослых (латентный аутоиммунный диабет взрослых – latent autoimmune diabetes of adults, LADA). Он сопровождается нетипичной клинической картиной как для классического сахарного диабета типа 1, так и для типа 2. Несмотря на наличие положительных аутоантител, LADA характеризуется медленными темпами аутоиммунной деструкции, в связи с чем потребность в инсулинотерапии возникает не сразу. В предлагаемой статье мы попытались разобраться, к какому типу сахарного диабета по своему течению LADA ближе. Также освещается роль самоконтроля гликемии у пациентов с LADA.

Ключевые слова: латентный аутоиммунный диабет взрослых, самоконтроль гликемии, сахарный диабет, глюкометр.

Для цитирования: Хачатурян Н.Э. Латентный аутоиммунный диабет – сахарный диабет 1,5 типа? CardioSomatika. 2018; 9 (2): 31–35. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.31-35

Latent autoimmune diabetes – a diabetes mellitus 1,5 type?

N.E.Khachaturyan✉

A.S.Loginov Moscow Clinical Scientific Practical Center of the Department of Health of Moscow. 111123, Russian Federation, Moscow, sh. Entuziastov, d. 86;

A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

✉nanel8@list.ru

Abstract

Currently, one of the variants of the current autoimmune diabetes mellitus is widely studied – it is a slowly progressing autoimmune diabetes of adults (latent autoimmune diabetes of adults, LADA). It is accompanied by an atypical clinical picture for both classical type 1 diabetes mellitus and type 2. Despite the presence of positive autoantibodies, LADA is characterized by a slow rate of autoimmune destruction, and therefore the need for insulin therapy does not appear immediately. In the proposed article, we tried to figure out which type of sugar diabetes by its course LADA is closer. Also, the role of self-monitoring of glycemia in patients with LADA is highlighted.

Key words: latent autoimmune diabetes of adults, self-control of glycemia, diabetes mellitus, glucometer.

For citation: Khachaturyan N.E. Latent autoimmune diabetes – a diabetes mellitus 1,5 type? Cardiosomatics. 2018; 9 (2): 31–35. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.31-35

Сахарный диабет (СД) – это группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся хронической гипергликемией, которая является результатом нарушения секреции инсулина, действия инсулина или обоих этих факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [1].

В настоящее время, по данным Всемирной организации здравоохранения, в мире насчитывается около 422 млн больных СД. Распространенность диабета среди людей старше 18 лет возросла с 4,7% в 1980 г. до 8,5% в 2014 г. [1]. СД характеризуется гипергликемией, которая не вызывает затруднений в диагностике, однако в последнее время все чаще встречаются формы СД, которые сразу сложно отнести к СД типа 1 (СД 1) или СД типа 2 (СД 2). По международной статистике, около 30% больных в дебюте заболевания остаются неклассифицированными. Открытие и возможность использовать в диагностике определения аутоантител к глутаматдекарбоксилазе (At-GAD) изменили картину. Помимо СД 1 и СД 2 в течение одного-двух последних десятилетий стали все чаще вы-

являться случаи «неклассической» манифестации СД 1 и СД 2. Речь в первую очередь идет о вариантах СД, получивших обозначения Maturity Onset Diabetes of the Young – MODY и Latent Autoimmune Diabetes in Adults – LADA.

LADA – латентный аутоиммунный СД у взрослых, симптомы и начальное течение которого соответствуют клинической картине СД 2, но притом этиология лежит ближе к СД 1: обнаруживаются At-GAD и антитела к β-клеткам поджелудочной железы (как и при СД 1). По оценкам, в разных популяциях от 6 до 50% пациентов с диагнозом СД 2 на самом деле поражены LADA. Возможно, LADA представляет собой «мягкий» край спектра проявлений СД 1 [2, 3].

В 1993 г. T.Tuomi и соавт. [4] обследовали 102 пациента в возрасте старше 35 лет и с длительностью диабета, диагностированного как СД 2, более 6 мес, у которых появление симптомов заболевания не сопровождалось кетозом и не требовало применения инсулинотерапии. Во время обследования было выявлено, что у 33 (32,4%) пациентов определялся низкий уровень С-пептида в ответ на стимуляцию глюкагоном, что свидетельствовало о наличии у них абсолютного дефицита секреции инсулина. Не-

Таблица 1. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}, %. Адаптировано И.И.Дедов и соавт. [15]

Критерий	Возраст		
	молодой	средний	пожилой и/или ожидаемая продолжительность жизни менее 5 лет
Нет тяжелых макрососудистых осложнений и/или риска тяжелой гипогликемии*	<6,5	<7,0	<7,5
Есть тяжелые макрососудистые осложнения и/или риск тяжелой гипогликемии*	<7,0	<7,5	<8,0

*Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, хроническая болезнь почек III стадии и выше, деменция.

Таблица 2. Рекомендуемые значения пре- и постпрандиальной глюкозы плазмы. Адаптировано И.И.Дедов и соавт. [15]

HbA _{1c} , %	Глюкоза плазмы натощак/перед едой, ммоль/л	Глюкоза плазмы через 2 ч после еды, ммоль/л
<6,5	<6,5	<8,0
<7,0	<7,0	<9,0
<7,5	<7,5	<10,0
<8,0	<8,0	<11,0

Таблица 3. Режимы работы глюкометра Контур Плюс

Основной режим (L1)	Расширенный режим (L2)
Краткая информация о повышенных и пониженных значениях за последние 7 дней (HI-LO)	Краткая информация о повышенных и пониженных значениях за последние 7 дней (HI-LO)
Среднее значение за 14 дней	Среднее значение за 7, 14, 30 дней
Память, вмещающая результаты 480 измерений	Память, вмещающая результаты 480 измерений
	Метки «до еды» и «после еды»
	Среднее значение до и после еды за 30 дней
	Настраиваемые напоминания о проведении тестирования через 2,5; 2; 1,5; 1 ч
	Личные настройки высоких и низких значений

маловажным был тот факт, что у 76% (25 из 33) больных СД с дефицитом инсулина были выявлены Ат-GAD, которые являются маркером аутоиммунного инсулита, а среди больных СД без дефицита инсулина эти антитела обнаруживались только в 12% (8 из 69) случаев. В 1994 г. эти же авторы [5] обследовали 65 пациентов, у которых первичная манифестация диабета произошла во взрослом возрасте (старше 30 лет) и у которых не было ожирения. Из этих 65 пациентов с диагнозом СД 2 инсулинотерапия требовалась 19 (29,2%). По полученным результатам обследования было выявлено, что у всех пациентов, находящихся на инсулинотерапии, постпрандиальное содержание С-пептида в сыворотке крови было существенно ниже, чем у пациентов, не нуждавшихся в инсулинотерапии. Более того, у 73,7% пациентов среди тех, кто получал инъекции инсулина, были обнаружены Ат-GAD65 (против 4,3% среди пациентов, не нуждавшихся в инсулине). Результаты этих двух работ позволили авторам сделать вывод, что часть пациентов с «СД взрослых» имеют не СД 2, а медленно прогрессирующий аутоиммунный диабет, патогенетически близкий к классическому СД 1.

В 1995 г. P.Zimmet [6] предложил термин «латентный аутоиммунный диабет взрослых» (LADA) для описания группы пациентов, которые имели клинические проявления СД 2, позитивные антитела к компонентам β-клеток (Ат-GAD, Islet Cell Autoantibodies – ICA и др.) и при манифестации заболевания у которых отсутствовали кетоацидоз и потеря массы тела.

Было описано множество исследований подобных групп пациентов – с фенотипом СД 2 и наличием антител. В 2006 г. S.Fourlanos и соавт. описали 5 параметров, достоверно чаще встречающихся при LADA по сравнению с СД 2:

- Дебют заболевания до 50 лет.
- Острая симптоматика (полиурия, полидипсия, потеря массы тела).
- Индекс массы тела (ИМТ) < 25 кг/м².
- Наличие аутоиммунных заболеваний у пациента.
- Наличие аутоиммунных заболеваний в семье пациента [7].

Однако, несмотря на описанное предположение о развитии LADA у пациентов с нормальным ИМТ, в литературе встречаются исследования, посвященные инсулинорезистентности при LADA. Одно из таких исследований описали M.Behme и соавт. в 2003 г. В своей работе они определили, что показатели инсулинорезистентности (индекс HOMA) были практически равными при LADA и длительно текущем СД 1, но выше, чем при СД 1 в дебюте заболевания, а также значительно ниже чем при СД 2 [8].

В 2007 г. S.Carlsson и соавт. проанализировали возраст, избыточную массу тела, низкую физическую активность и заболеваемость LADA у 38 800 мужчин и женщин, наблюдавшихся в 1984–1986 гг. и 1995–1997 гг. Также сравнили перечисленные факторы со случаями СД 2 (n=738) и «классического» СД 1 (n=18). Пациенты, классифицированные как имеющие LADA (n=81), имели Ат-GAD и не получали инсулинотерапию. По результатам исследования выявлено, что число пациентов взрослого возраста с избыточной массой тела и низкой физической активностью, имеющих LADA и СД 2, было почти одинаковым. ИМТ ≥ 30 кг/м² сильно ассоциировался с LADA и СД 2, но не с СД 1. Аналогичным образом, возраст (< 60 лет) был важным фактором риска для LADA, СД 2, но не для СД 1. Низкая физическая активность была связана с повышенным риском как LADA, так и СД 2. Таким образом, S.Carlsson и соавт. считают, что возраст, избыточная масса тела и низкая физическая активность являются факторами риска развития как СД 2, так и LADA [9].



ГЛЮКОМЕТР КОНТУР ПЛЮС – ТОЧНОСТЬ, СРАВНИМАЯ С ЛАБОРАТОРНОЙ*

Высокая точность системы мониторинга гликемии Contour plus (Контур Плюс) помогает Вам принимать более правильные решения для корректного дозирования инсулина



Технология «Без кодирования» – тест-полоска сама кодирует глюкометр



Технология
Второй Шанс

Технология «Второй шанс» – возможность дополнительного нанесения капли крови на ту же тест-полоску



Большой экран и настройка звуковых напоминаний об измерении после еды

Горячая линия: 8 (800) 200-44-43
www.diabetes.ascensia.com.ru

РУ № РЗН 2015/2602 от 20.07.2017 г., № РЗН 2015/2584 от 20.07.2017 г.

 **ASCENSIA**
Diabetes Care

*Система Контур Плюс превосходит требования нового стандарта ISO 15197:2013, предъявляемые к точности.
Caswell M. et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. Diabetes Technol Ther. 2015; 3: 152-158.

Contour
plus
КОНТУР ПЛЮС

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ НЕОБХОДИМО ОЗНАКОМИТЬСЯ С ИНСТРУКЦИЕЙ

В 2010 г. B.Nambam и соавт. предположили, что LADA можно классифицировать на тип 1 и тип 2 в зависимости от титра At-GAD. Пациенты с высоким титром At-GAD, имеющие фенотипические сходства с СД 1 (кетозидоз, более низкий уровень С-пептида, ИМТ и инсулинорезистентности), относятся к LADA типа 1. Пациенты с более низким титром At-GAD, имеющие фенотипические сходства с СД 2 (более высокий уровень С-пептида, ИМТ и инсулинорезистентности), классифицируются как пациенты с LADA типа 2 [10].

В настоящее время одним из основных направлений современных исследований, посвященных LADA, является проблема предотвращения развития инсулиновой недостаточности. По результатам многолетних исследований [11–14] сделан вывод о целесообразности назначения инъекций инсулина в малых дозах пациентам с LADA с целью предотвращения развития у них инсулиновой недостаточности. Тем самым назначение интенсифицированной схемы инсулинотерапии предохраняет β -клетки от разрушения и продлевает эндогенную секрецию инсулина, что облегчает поддержание гликемии на должном уровне, уменьшает риск возникновения гипогликемий и предупреждает раннее развитие осложнений СД.

Как и при любом типе СД, пациентам с LADA подбирается индивидуальный целевой показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Выбор индивидуальных целей лечения заболевания зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, наличия тяжелых осложнений и риска тяжелой гипогликемии [15] (табл. 1). Этим показателям HbA_{1c} будут соответствовать следующие уровни пре- и постпрандиальной глюкозы плазмы (табл. 2) [7].

Для достижения целевых показателей гликемии, подбора адекватных доз инсулина рекомендуется регулярный (не менее 4 раз в сутки) самоконтроль гликемии (СКГ), который важен как для пациента, так и для врача. С одной стороны, СКГ вовлекает пациента в процесс лечения, а с другой – позволяет оценить эффективность сахароснижающей терапии.

Для пациентов с LADA СКГ важен по ряду причин:

- Коррекция доз инсулинотерапии, с учетом принятого количества углеводов.
- Профилактика гипогликемии, которую могут спровоцировать различные состояния и заболевания: прием недостаточного количества углеводов, пропуск своевременного приема пищи, физическая активность, стресс, прием алкоголя, автономная нейропатия.
- Профилактика гипергликемий, которую могут спровоцировать интеркуррентные заболевания, травмы, неправильный расчет доз препаратов инсулина перед приемом пищи.

В свою очередь, для врача результаты гликемии, полученные при СКГ, являются основным источником информации для решения вопроса о дальнейшей коррекции сахароснижающей терапии или дополнительном обучении пациента.

СКГ, проводимый в домашних условиях, обязательно должен включать измерение гликемии крови натощак, препрандиальной и постпрандиальной гликемии (ППГ). Следует подчеркнуть важность контроля ППГ. Принято считать, что ППГ непосредственно влияет на развитие как микрососудистых, так и макрососудистых осложнений. Повышение уровня ППГ наблюдается даже у пациентов с целевым уровнем HbA_{1c} . С целью оценки ППГ пациентам реко-

мендуется проводить СКГ не только натощак, но и через 2 ч после приема пищи. Все данные, полученные при СКГ, пациент должен вносить в дневник самоконтроля и демонстрировать потом врачу.

СКГ подразумевает определенную кратность систематических измерений уровня глюкозы крови и является важным ориентиром, используемым как врачом, так и пациентом для оценки результата лечения и его коррекции при необходимости. По результатам СКГ можно судить об индивидуальных закономерностях изменения гликемии под действием различных факторов. Только путем анализа результатов СКГ возможно адаптировать сахароснижающую терапию, поведение пациента, его диету и другие аспекты жизни для длительного поддержания оптимальных показателей гликемии.

В соответствии с российскими Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным СД от 2017 г. [15], СКГ у пациентов, находящихся на интенсифицированной инсулинотерапии, должен проводиться не менее 4 раз ежедневно.

Самоконтроль глюкозы при помощи глюкометров

Перейдем к вопросу о выборе индивидуального устройства для СКГ. В настоящее время для СКГ используются специальные приборы – глюкометры. Существует огромное количество глюкометров, и среди такого многообразия встает вопрос о выборе оптимального прибора. Главными критериями выбора являются простота и удобство в использовании, быстрота работы и достоверность полученных данных. Не менее важным критерием является доступность тест-полосок. Всеми этими качествами обладает глюкометр Контур Плюс (Contour Plus). Разработанная в глюкометре Контур Плюс система контроля уровня глюкозы в крови позволяет максимально упростить для пациентов процесс измерения.

Основными особенностями глюкометра Контур Плюс являются:

1. Соответствие стандарту ISO 15197:2013 [16], по требованиям которого при концентрации глюкозы в крови ниже 5,6 ммоль/л 95% измеренных значений глюкозы должны укладываться в диапазон $\pm 0,83$ ммоль/л, а при концентрации глюкозы 5,6 ммоль/л и более 95% измеренных значений глюкозы должны укладываться в диапазон $\pm 15\%$. Глюкометр Контур Плюс (Contour Plus) отвечает этому стандарту: по данным исследования, число результатов измерений, соответствующих требованиям ISO 15197:2013 г., составляет 600 из 600 (100%) [16].
2. Мультиимпульсная технология и новый патентованный алгоритм, повышающие точность измерений.
3. Технология «Без кодирования», не требующая цифрового кода или установки кодового чипа при начале использования нового флакона с тест-полосками (каждая тест-полоска содержит в себе специальный кодирующий электрод).
4. Технология «Второй шанс» позволяет дополнительно нанести кровь на тест-полоску в течение 30 с в случае ее недозаполнения.
5. Быстрое время измерения уровня глюкозы в крови для приборов такого класса (5 с) и широкий диапазон рабочих температур от 5 до 45°C.
6. Память на 480 результатов.
7. Большой экран удобен для пациентов, в том числе со сниженным зрением, которых немало среди пациентов с СД.

8. Расширенный температурный режим хранения тест-полосок. Тест-полоски данного глюкометра содержат фермент (ФАД-глюкозодегидрогеназа), устойчивый к действию неглюкозных сахаров (за исключением ксилиты и кислорода), и новый патентованный медиатор, обладающий выраженной селективностью и стабильностью, что обеспечивает высокую точность измерений и возможность хранения тест-полоски в широком диапазоне температур от 0 до 30°C.

Глюкометр имеет 2 режима работы: основной (L1) и расширенный (L2) режим (табл. 3).

Заключение

Таким образом, LADA – заболевание, патогенетически обусловленное аутоиммунным повреждением клеток островкового аппарата поджелудочной железы, характеризующееся медленно прогрессирующим течением с конечным развитием инсулиновой недостаточности. Наличие иммунологического маркера аутоиммунного заболевания, а именно АТ-GAD, является основным критерием диагностики LADA. Учитывая данные о наличии LADA типа 2, выявление пациентов с LADA среди больных СД 2 необходимо для более раннего назначения инсулинотерапии с целью предупреждения развития инсулиновой недостаточности.

Литература/References

1. Глобальный доклад по диабету ВОЗ, 2016. / *Global'nyi doklad po diabetu VOZ, 2016. [in Russian]*
2. Landin-Olsson M. Latent autoimmune diabetes in adults. *Ann NY Acad Sci* 2002; 958: 112–6.
3. Leslie RD, Williams R, Pozzilli P. Clinical review: Type 1 diabetes and latent autoimmune diabetes in adults: one end of the rainbow. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91 (5): 1654–9.
4. Tuomi T, Groop L, Zimmet PZ, Merrill J et al. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993; 42: 359–62.
5. Tuomi T, Zimmet P, Mackay IR et al. Latent Autoimmune Diabetes Mellitus in Adults (LADA): the Role of Antibodies to Glutamic

Acid Decarboxylase in Diagnosis and Prediction of Insulin Dependency. Diabetes 1994; 11: 299–303.

6. Zimmet PZ. The pathogenesis and prevention of diabetes in adults: genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 1995; 18: 1050–64.
7. Fourlanos S, Perry C, Stein MS et al. A clinical screening tool identifies autoimmune diabetes in adults. *Diabetes Care* 2006; 29 (5): 970–5.
8. Behme MT, Dupre J, Harris SB et al. Insulin resistance in latent autoimmune diabetes of adulthood. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 374–7.
9. Carlsson S, Midtthjell K, Tesfamarian MY et al. Age, overweight and physical inactivity increase the risk of latent autoimmune diabetes in adults: results from the Nord-Trøndelag health study. *Diabetologia* 2007; 50 (1): 55–8.
10. Nambam B, Aggarwal S, Jain A. Latent autoimmune diabetes in adults: A distinct but heterogeneous clinical entity. *World J Diabetes* 2010; 1 (4): 111–5.
11. Thunander M, Thorgeirsson H, Törn C et al. b-cell function and metabolic control in latent autoimmune diabetes in adults with early insulin versus conventional treatment: a 3-year follow-up. *Eur J Endocrinol* 2011; 164 (2): 239–45.
12. Maruyama T, Shimada A, Kanatsuka A et al. Multicenter prevention trial of slowly progressive type 1 diabetes with small dose of insulin (the Tokyo study): preliminary report. *Ann NY Acad Sci* 2003; 1005: 362–9.
13. Takino H, Yamasaki H, Sera Y et al. The preliminary report from the nation-wide prevention study for type 1 diabetes initially diagnosed as type 2 in Japan. *Diabetes Metab Rev* 1998; 14: 334–5.
14. Kobayashi T, Nakanishi K, Murase T, Kosaka K. Small doses of subcutaneous insulin as a strategy for preventing slowly progressive beta-cell failure in islet cell antibody-positive patients with clinical features of NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 622–6.
15. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. Вып. 8. М., 2017. / *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoj pomoshchi bol'nykh sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovoi. Vyp. 8. M., 2017. [in Russian]*
16. Caswell M et al. Accuracy and User Performance Evaluation of a Blood Glucose Monitoring System. *Diabetes Technol Ther* 2015; 3: 1–7.

Сведения об авторе

Хачатурян Нане Эдуардовна – врач-эндокринолог ГБУЗ «МКНЦ им. А.С.Логонова»; ст. лаборант каф. эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: nane18@list.ru

Применение витаминов группы В в терапии полинейропатии разного генеза

А.А.Пилипович✉

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М.Сеченова»
Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

✉ aapilipovich@mail.ru

Дефицит витаминов группы В принимает участие в патогенезе целого ряда заболеваний центральной и периферической нервной системы. Витамины этой группы являются одними из наиболее часто применяемых в неврологии препаратов. Широко известным показанием к назначению витаминов группы В является болевой синдром при нейропатиях, так как считается, что они обладают собственным анальгетическим действием. Накоплен большой опыт клинического применения витаминов группы В и довольно хорошо изучена их клиническая эффективность: проведено более 100 исследований, посвященных как отдельному, так и совместному применению витаминов В₁, В₆ и В₁₂ и их сочетанию с анальгетиками в комплексной терапии болевого синдрома. В статье обобщены данные экспериментальных работ и клинических исследований эффективности терапии витаминами группы В заболеваний периферической нервной системы и болевого синдрома, а также приведен клинический случай терапии алкогольной полинейропатии инъекционным препаратом Нейромультивит.

Ключевые слова: витамины группы В, цианокобаламин, пиридоксин, тиамин, Нейромультивит, болевой синдром, диабетическая нейропатия, алкогольная полинейропатия.

Для цитирования: Пилипович А.А. Применение витаминов группы В в терапии полинейропатии разного генеза. CardioСоматика. 2018; 9 (2): 36–42. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.36-42

The use of B vitamins in the treatment of polyneuropathy of different genesis

А.А.Pilipovich✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation.
119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

✉ aapilipovich@mail.ru

Deficiency of B vitamins takes part in the pathogenesis of a number of diseases central and peripheral nervous system. The vitamins of this group are among the most commonly used drugs in neurology. A widely known indication for the appointment of vitamins of group B is a pain syndrome in neuropathies, that they have their own analgesic effect. A lot of experience has been accumulated clinical application of B vitamins and their clinical effectiveness: more than 100 studies were conducted on both the individual and joint use of vitamins В₁, В₆ and В₁₂ and their combination with analgesics in the complex therapy of pain syndrome. The article summarizes the data of experimental works and clinical studies of the effectiveness of vitamin B group therapy for peripheral nervous system and pain syndrome, as well as a clinical case of therapy alcoholic polyneuropathy with injectable drug Neuromultivit.

Key words: group B vitamins, cyanocobalamin, pyridoxine, thiamine, Neuromultivit, pain syndrome, diabetic neuropathy, alcoholic polyneuropathy.

For citation: Pilipovich A.A. The use of B vitamins in the treatment of polyneuropathy of different genesis. CardioSomatics. 2018; 9 (2): 36–42. DOI: 10.26442/2221-7185_2018.2.36-42

Дефицит витаминов группы В принимает участие в патогенезе целого ряда заболеваний центральной и периферической нервной системы: полинейропатии, подострая дегенерация спинного мозга с поражением задних столбов, синдром Корсакова–Вернике, пиридоксинзависимая эпилепсия, дефект закладки нервной трубки и другие патологии нервной системы плода (развивается при недостатке витаминов группы В у матери) и т.д. [1, 2]. Неудивительно поэтому, что витамины этой группы являются одними из наиболее часто применяемых в неврологии препаратов. Очевидным показанием к их назначению служат генетические дефекты метаболизма витаминов и витамин-дефицитные состояния, кроме того, ряд других неврологических заболеваний (туннельные синдромы, полинейропатии, астения, психозы и пр.), где дефицит витаминов группы В отсутствует. В частности, широко известным показанием к назначению витаминов группы В является болевой синдром при нейропатиях. Счита-

ется, что витамины группы В обладают собственным анальгетическим действием, по данным экспериментальных исследований, влияние на боль предположительно связано с:

- подавлением синтеза и/или блокированием действия воспалительных медиаторов;
- торможением ноцицептивной активности в нейронах задних рогов и таламусе;
- усилением серотонинергической и норадренергической антиноцицептивной активности [3].

Механизмы действия витаминов и их свойства еще до конца не изучены, и научные исследования в этом направлении непрерывно продолжаются. На сегодняшний день накоплен уже большой опыт клинического применения витаминов группы В и довольно хорошо изучена их клиническая эффективность: проведено более 100 исследований, посвященных как отдельному, так и совместному применению витаминов В₁, В₆ и В₁₂, и их сочетанию с анальгетиками в комплексной терапии болевого синдрома.

Витамин В₁₂ (цианокобаламин) – сложное комплексное соединение, которое отсутствует в растительной пище и синтезируется микроорганизмами. Цианокобаламин оказывает эритропоэтическое, гомопоэтическое, противоязвенное и метаболическое действие, участвует в липидном, белковом и углеводном обмене. В частности, В₁₂ необходим для окисления жирных кислот и распада ряда аминокислот (метионина, изолейцина, валина и треонина), при нарушении окислительной реакции в организме накапливаются метаболиты, вызывающие демиелинизацию нервных волокон и дистрофию нервных клеток [4].

Дефицит В₁₂ проявляется пернициозной анемией и неврологическими расстройствами. Могут развиваться психическая и когнитивная дисфункция вплоть до деменции, фуникулярный миелоз, полинейропатия. Неврологические расстройства раннего детского возраста характеризуются отставанием психического и моторного развития, апатией, раздражительностью, снижением аппетита вплоть до анорексии. Основой патогенеза в данном случае служат накопление лактата в нейронах мозга, увеличение концентрации нейротоксических цитокинов в спинномозговой жидкости, задержка миелинизации или демиелинизация нервных волокон [5]. Иногда клинические проявления неврологического плана могут опережать гематологические нарушения, а у 15% пациентов характерные изменения крови вообще отсутствуют. Наиболее надежным диагностическим показателем в таком случае является определение повышенных серологических уровней гомоцистеина и метилмалоновой кислоты [6].

Влиянию цианокобаламина на болевой синдром посвящено наибольшее количество исследований (более 90), и только в одном не было достигнуто достоверного снижения интенсивности боли. Изучались пациенты с разными нозологиями – полинейропатическим синдромом, в частности диабетической полинейропатией (ДПН), болями при стенозе спинномозгового канала, неспецифическими болями в спине:

- Большое рандомизированное клиническое исследование в 2000 г. доказательно продемонстрировало снижение интенсивности болевого синдрома и улучшение двигательных функций у пациентов с хроническими болями в спине на фоне внутримышечного введения В₁₂ [7].
- В следующем исследовании было показано, что эффективность В₁₂ при терапии нейропатической боли у пациентов с ДПН в несколько раз превосходит эффективность нортриптилина, кроме того, отмечалось достоверное уменьшение ощущения жжения, зябкости и парестезий [8].
- В 2011 г. еще одно плацебо-контролируемое исследование вновь подтвердило эффективность и безопасность применения В₁₂ при болях в спине, сообщалось, что В₁₂ действует и на ноцицептивную, и на нейропатическую боль [9].

Витамин В₆ – это групповое название трех производных пириимидина: пиридоксаль, пиридоксин и пиридоксамин, которые играют важную роль в жировом и белковом обмене. Пиридоксаль-5-фосфат (активная форма витамина В₆) является коферментом более чем в 100 ферментативных реакциях. В частности, он участвует в синтезе простагландинов, серотонина, катехоламинов, глутаминовой кислоты, γ -аминомасляной кислоты, гистамина и многих других веществ, необходимых для функциониро-

вания центральной и периферической нервных систем, а также в процессах миелинизации нервов. Показано, что витамин В₆ имеет не меньшую антиоксидантную активность, чем витамины Е и С [10].

Для дефицита В₆ характерны специфические кожные проявления (себорея области носа, глаз и рта в сочетании с глосситом и стоматитом), изменение эритропоэза и разные нарушения деятельности нервной системы: возможно возникновение эпилептиформных судорог [11], депрессивных расстройств (особенно у лиц пожилого возраста) [12], дистальной симметричной полинейропатии преимущественно сенсорного характера, проявляющейся парестезиями в виде «покалывания иголками» и ощущением онемения. Надо отметить, что возможность недостатка пиридоксина рассматривается при дифференциальной диагностике любой сенсорной или сенсомоторной формы полинейропатий [13]. Обычно дефицит витамина В₆ сочетается с недостатком других витаминов группы В, к примеру, дефицит В₆ обнаруживается более чем у 30% больных алкоголизмом [14].

В лечении боли витамин В₆ наиболее часто и эффективно используется при туннельных синдромах, что подтверждено рядом клинических исследований. В исследовании с участием 994 пациентов с синдромом карпального канала было продемонстрировано, что базовое лечение с дополнительным назначением витамина В₆ дало уменьшение симптоматики у 68% больных, аналогичное лечение без пиридоксина – у 14,3% пациентов [15]. Еще 8 работ, посвященных эффективности В₆ при карпальном синдроме, подтверждают факт уменьшения клинических симптомов заболевания и нарушений электрофизиологических показателей. Это может быть связано со скрытой недостаточностью витамина, поскольку при его дефиците могут возникать парестезии и онемение в кистях, и/или с его антиноцицептивным действием [16]. Известно также, что большие дозы витамина В₆ (более 500 мг) могут вызывать токсический эффект с развитием полинейропатии [17], поэтому его прием при лечении синдрома запястного канала ограничивают дозой 200 мг/сут, которая считается эффективной и безопасной [15].

Витамин В₁ (тиамин) является водорастворимым веществом. Его биологическая роль (как и других витаминов) в организме человека связана с синтезом ряда ферментов. Тиамин необходим для осуществления энергетического метаболизма (углеводного, белкового и жирового обмена), биосинтеза ацетилхолина [4], проведения возбуждения в нервных волокнах [18] и их регенерации, построения мембран нервных клеток [19] и их защиты от токсического воздействия продуктов перекисного окисления [20].

Недостаток витамина В₁ приводит к дефициту энергообразования за счет нарушения сгорания углеводов, и следовательно, к недостаточному биосинтезу аминокислот и нуклеиновых кислот, жирорастворимых кислот, холестерина и ряда гормонов [6]. Авитаминоз В₁ способствует накоплению продуктов недоокисления пирувата, которые оказывают токсическое действие на центральную нервную систему. Тяжелый дефицит тиамина, приводящий к дисфункции нервной, дыхательной и сердечно-сосудистой систем, известен как болезнь бери-бери. Нарушение обмена тиамина участвует в патогенезе периодической атаксии, атаксии Фридрейха и спиноцеребеллярной атаксии 1-го типа. Чаще всего в клинической практике с дефицитом В₁ можно встре-

Таблица 1. Проявления субклинической ДПН [31]
Субклиническая (бессимптомная) нейропатия
Нарушение электродиагностических тестов: • Снижение скорости проводимости возбуждения по моторным и сенсорным волокнам • Снижение амплитуды потенциала двигательной единицы
Нарушение неврологического статуса: • Вибрационной и тактильной чувствительности • Температурной чувствительности • Другие (нарушение болевой чувствительности, нейропатическая боль, нарушение дискриминационной чувствительности и др.)
Нарушение автономных функциональных тестов: • Нарушение кардиоваскулярных рефлексов • Изменение кардиоваскулярных рефлексов • Патологический биохимический ответ на гипогликемию

таться при ДПН и алкогольной полинейропатии – АПН (тиаминовая недостаточность встречается у каждого 4-го алкоголика) [21]. Для этих видов полинейропатий характерен болевой синдром, и влияние на него витамина В₁ достаточно хорошо изучено в экспериментальных и клинических исследованиях. Результаты метаанализа 13 рандомизированных исследований тиамин при АПН и/или ДПН с участием 741 пациента подтвердили, что большие дозы витамина дают кратковременное уменьшение выраженности болей и парестезий, а также улучшение температурной и вибрационной чувствительности, при хорошей переносимости витамина [22].

Комбинированное применение витаминов В₁+В₆+В₁₂ обычно более предпочтительно, чем монотерапия, поскольку, во-первых, в большинстве случаев выявляется недостаток сразу нескольких витаминов группы В, во-вторых, из-за кумулирования эффектов комбинированные препараты более эффективны.

В комплексной терапии болевого синдрома часто используется сочетание нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с витаминами группы В. Клинически и на экспериментальных моделях было показано, что такое совместное назначение усиливает анальгетический эффект НПВП, габапентина, дексаметазона и вальпроатов при нейропатиях [23] и позволяет снизить их дозу, уменьшаются сроки лечения и риск развития побочных эффектов. Например, в многоцентровом исследовании у 418 пациентов с острой фазой болевого корешкового синдрома сравнивали эффективность монотерапии диклофенаком 25 мг и комбинации диклофенака 25 мг с витаминами В₁ 50 мг + В₆ 50 мг + В₁₂ 0,25 мг в течение 2 нед лечения, и было показано, что при комбинированной терапии эффект развивался быстрее и был более выраженным (оценивалось уменьшение болевого синдрома), чем при монотерапии диклофенаком, авторы отмечают, что эффективность была выше у пациентов с выраженным корешковым синдромом [24]. Схожие результаты получены в других исследованиях у пациентов с болями в спине, в частности, в ряде российских работ показано, что комбинированное лечение позволяет сократить сроки лечения и уменьшить эффективную дозу НПВП [25].

Витамины группы В в лечении ДПН

ДПН – наиболее частое осложнение сахарного диабета (СД), встречающееся более чем у 50% больных [26]. При ДПН поражаются чувствительные, двигательные, вегетативные волокна, при этом степень поражения может варьировать. Условно выделяют

нейропатию, затрагивающую периферические нервы, автономную нейропатию с нарушением вегетативной иннервации органов и центральную, при которой страдают черепно-мозговые нервы [27].

Наиболее распространенной формой ДПН считается хроническая сенсомоторная дистальная симметричная полинейропатия (выявляется примерно у 30% пациентов с СД типа 1 и у 40% – типа 2) [28]. Обычно она развивается медленно, прогрессирует, часто сочетается с нефропатией и ретинопатией, выраженность клинических проявлений зависит от продолжительности диабета и эффективности гипогликемической терапии. ДПН обычно протекает с хроническим болевым синдромом [29], безболевые формы составляют всего порядка 30%. Боль резко снижает качество жизни пациентов с СД и требует пристального внимания в плане терапии. Основные клинические симптомы хронической сенсомоторной ДПН:

- боль (чаще жгущая, плохо локализованная, усиливающаяся ночью);
- гиперестезии (легкое прикосновение вызывает боль);
- парестезии (онемение, покалывание, зябкость);
- симметричное снижение тактильной, болевой, температурной, вибрационной чувствительности (характерно начало с пальцев ног и постепенное распространение на стопу, голень, затем кисти рук, в тяжелых случаях на область живота и груди);
- снижение или выпадение рефлексов;
- умеренная слабость в дистальных отделах конечностей и атрофии мышц;
- трофические расстройства вследствие вегетативной нейропатии (изменение цвета и температуры, сухость, истончение и трещины на коже, орозолепость).

Клинически выраженные формы составляют 25–50% случаев ДПН, у многих больных ДПН долгое время протекает бессимптомно или с минимальными проявлениями [30]. Однако даже при стертой симптоматике трофические нарушения прогрессируют и на фоне постоянной микротравматизации стопы приводят к формированию язв, развивается синдром диабетической стопы, который может закончиться ампутацией. Поэтому чрезвычайно важны максимально раннее выявление и адекватное лечение ДПН. Характерные признаки субклинической (бессимптомной) ДПН представлены в табл. 1.

Лечение ДПН всегда комплексное и включает:

- этиологическую терапию (контроль уровня глюкозы в крови);
- патогенетическое воздействие (витамины группы В, α-липоевая кислота, Актовегин);
- симптоматическую терапию (прежде всего коррекцию болевого синдрома и проявлений вегетативной недостаточности);
- влияние на факторы риска и профилактику поздних осложнений.

Контроль уровня сахара в крови является необходимым, но недостаточным условием успешного лечения ДПН. Длительная гипергликемия лежит в основе развития ДПН, однако механизмы повреждения нервных волокон до конца не понятны, предполагается роль метаболических, сосудистых, наследственных и дизиммунных нарушений. Целесообразным с точки зрения патогенетического лечения считается применение препаратов нейрометаболического действия, среди которых важное место занимают витамины группы В. Прежде всего это касается тиамин

(В₁), механизм его терапевтического действия при ДПН связан с его способностью тормозить гликолиз, образование лактата и конечных продуктов гликилирования, тем самым ослабляя токсический эффект гипергликемии. Кроме того, витамин В₁ самостоятельно или в комбинации с В₆ и В₁₂ может уменьшать боль при ДПН. Предпочтительно применение комбинированных форм, поскольку известно, что витамины группы В взаимно потенцируют эффекты друг друга.

Необходимо отметить также, что терапия СД связана с применением препаратов, нарушающих метаболизм витаминов группы В в организме. Так, многократно клинически и экспериментально показано, что метформин, являющийся базовым препаратом при СД, способствует снижению витамина В₁₂ в крови, нарушает усвоение тиамина и других витаминов группы В [32]. Это осложнение развивается при длительной терапии метформином и усугубляется дефицитом кальция, приемом антацидных препаратов, снижающих всасывание витамина В₁₂ в желудочно-кишечном тракте. Возникающий при этом гиповитаминоз В₁₂ стимулирует развитие ДПН, астении и осложняет течение СД. Кроме того, для пациентов с СД типа 2 типично усиленное выведение витаминов группы В с мочой. Соответственно, пациенты с СД и особенно пациенты, получающие метформин, нуждаются в регулярной терапии витаминами группы В, курсами 2–3 раза в год [33].

Витамины группы В в лечении алкогольной нейропатии

АПН является одним из самых распространенных неврологических синдромов алкогольной болезни, она встречается чаще, чем алкогольная миопатия (30–60% больных), поражение желудочно-кишечного тракта (30–50%), цирроз печени (15–20%), кардиомиопатия (15–35%), энцефалопатия (1%). Выделяют две основные формы АПН: остро-подострую и хроническую, они отличаются клинической картиной, механизмами развития и могут сочетаться друг с другом. Частота клинических форм АПН составляет от 9 до 30%, а субклинических – до 67–70% [34]. Часто АПН протекает латентно: клинические симптомы нейропатии при хронической алкогольной интоксикации вы-

являются более чем в 50%, а при применении электрофизиологических методов – 90% [35].

Известно, что АПН – это алиментарно-токсическая нейропатия, в патогенезе которой большое значение имеют:

- многогранное токсическое влияние алкоголя;
- дефицит витамина В₁, связанный с недостаточным питанием и/или нарушениями всасывания (синдромом мальабсорбции).

Этанол и его метаболиты, особенно ацетальдегид, оказывают прямое токсическое действие на волокна периферической нервной системы, из-за которого в первую очередь страдают тонкие немиелинизированные и слабомиелинизированные соматические волокна, а также вегетатив-

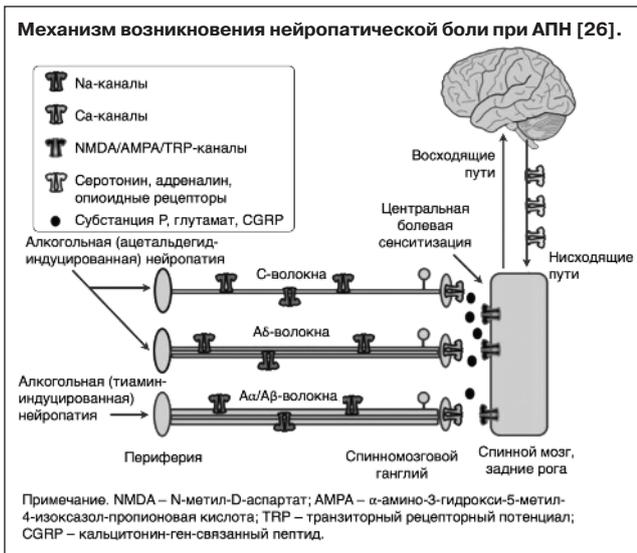
ные волокна (С и Аβ), тогда как хорошо миелинизированные волокна (Аα и Аβ) в большей степени реагируют на дефицит тиамин (см. рисунок). Предполагается, что этанол активирует рецепторы глутамата в спинном мозге, вызывая развитие глутаматной нейротоксичности, усиливая процессы свободнорадикального перекисного окисления липидов и продукцию провоспалительных цитокинов. Кроме того, этанол снижает синтез и нарушает нормальную конфигурацию белков цитоскелета нервных волокон и замедляет аксональный транспорт. В экспериментах на животных выявлены активация этанолом клеток микроглии спинного мозга, повышение активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и симпа-

НЕЙРОМУЛЬТИВИТ – ПРЕИМУЩЕСТВА УБЕЖДАЮТ

- 3 ВИТАМИНА БЕЗ ЛИДОКАИНА
- 14 ДНЕЙ БЕЗ ХОЛОДИЛЬНИКА
- ОБЪЕМ 2 МЛ
- ПРОИЗВОДСТВО АВСТРИЯ

Рег. уд.: ПП-004102 от 25.01.2017
RUS-OPS-NMUV-NON-06-2017-667, реклама

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ СПЕЦИАЛИСТОВ



тоадреналовой систем. Эти изменения в сочетании с алкоголь-индуцированным окислительным стрессом способствуют формированию центральной сенситизации в спинном мозге и, следовательно, развитию нейропатического болевого синдрома, характерного для АПН (см. рисунок) [36].

В случае АПН с острой или подострой симптоматикой ведущая роль в патогенезе отводится дефициту в органах и тканях организма витамина В₁ и его активной формы – дифосфата тиамина, в результате снижается встраивание липидов в миелин, нарушаются биосинтез и метаболизм нейромедиаторов, в нейронах появляются зоны с лактатацидозом и внутриклеточным накоплением кальция, что усиливает нейротоксический эффект алкоголя [19, 37].

Клинически АПН чаще всего протекает в виде симметричной дистальной сенсомоторной полинейропатии, в основе которой лежит аксональная дегенерация (табл. 2). Сначала обычно возникают парестезии (мурашки, покалывание, жжение), но может наблюдаться и дебют с болевого синдрома (острая жгущая или тупая ноющая боль, болезненность в подошвах и икроножных мышцах). Характерны сочетание парестезий и онемений с болью, усиление болей по ночам, возможно появление аллодинии. Рано нарушается вибрационная чувствительность, что приводит к развитию сенситивной атаксии, сухожильные рефлексы снижаются и пропадают. Двигательные нарушения (слабость, атрофии) присоединяются на поздних стадиях и более выражены дистально. Появление вегетативной недостаточности довольно характерно для АПН, и она значительно ухудшает качество жизни пациентов [38].

Выделяют следующие стадии полинейропатии:

- 0 – полинейропатия отсутствует;
- I – асимптомная полинейропатия;
- II – клинически проявляющаяся полинейропатия;
- III – полинейропатия с выраженным функциональным дефектом.

Лечение АПН наиболее эффективно на субклинической стадии поражения, когда повреждение периферических нервов носит обратимый характер. Основными направлениями терапии АПН являются:

- отказ от алкоголя;
- полноценное сбалансированное питание;
- восполнение дефицита витаминов (парентеральное введение тиамина, других витаминов группы В, витамина А, аскорбиновой, фолиевой, пантотеновой кислоты, биотина);

Таблица 2. Симптомы АПН [39]

I. Чувствительные	Нарушение болевой чувствительности - Парестезии - Спонтанная боль: – острая (режущая, жгущая, стреляющая) – тупая (ноющая, сверлящая) - Вызванная боль (аллодиния) - Гипералгезия - Гипестезия (онемение по типу «перчатки», «носки») Нарушение температурной чувствительности Нарушение вибрационной чувствительности Проприоцептивные нарушения
II. Двигательные	Слабость и атрофия дистальных отделов
III. Вегетативные	Сердечно-сосудистые Желудочно-кишечные Мочеполовые Нарушение терморегуляции Нарушение трофики

- дезинтоксикационные мероприятия;
- гепатопротекция;
- улучшение периферической гемодинамики;
- симпоматическая коррекция клинических симптомов.

Лечение токсических эффектов алкоголя обязательно включает антиоксидантную терапию, одними из наиболее мощных антиоксидантов являются витамины группы В. Их назначение способствует восстановлению функции периферических нервов и таким образом предотвращает развитие вегетативных и трофических расстройств, кроме того, снижает проявления болевого синдрома.

Поскольку снижение концентрации тиамина в крови выявляется у 40–80% лиц с хроническим алкоголизмом и, как уже говорилось, принимает непосредственное участие в патогенезе заболевания, назначение витаминов группы В считается патогенетически обоснованным и обязательным при терапии АПН [40]. Их эффективность при АПН доказана в целом ряде экспериментальных исследований и клинических испытаний. В плацебо-контролируемом исследовании 325 пациентов с АПН получали витамины группы В перорально в течение 12 нед [41]: 1-я группа получала комплекс витаминов В₁, В₂, В₆ и В₁₂, 2-я группа дополнительно еще получала фолиевую кислоту (витамин В₉) и 3-я группа – плацебо. В 1 и 2-й группах были выявлены достоверное снижение интенсивности нейропатической боли и улучшение вибрационной чувствительности по сравнению с группой плацебо. Авторы полагают, что токсическое действие этанола было основной причиной повреждения периферических нервов и клинический эффект витаминотерапии демонстрирует целесообразность ее использования у пациентов с хроническим алкоголизмом при наличии полинейропатии независимо от ее механизмов (токсического или дефицитарного).

Известно, что дефицит тиамина при АПН развивается из-за нарушения всасывания в кишечнике, поэтому лечение тяжелых форм АПН рекомендуется начинать с парентерального введения для более быстрого и гарантированного наступления эффекта. Для данной терапии можно использовать инъекционный комплексный препарат Нейромультивит («ГЛ.Фарма ГмБХ», Австрия). Парентеральная форма Нейромультивита (ампулы 2 мл) содержит 3 витамина группы В в терапевтических дозировках: тиамин – 100 мг, пиридоксин – 100 мг и цианокобаламин – 1 мг. Также одним из преимуществ препарата является отсутствие в составе лидокаина, что снижает риск развития побочных эффектов, особенно со стороны сердечно-сосудистой

системы. Это представляется особенно важным у пациентов с коморбидной патологией.

Ниже приведен клинический пример случая АПН и терапии с применением препарата Нейромультивит.

Пациент А., 55 лет, впервые пришел на прием невролога, до этого у врачей не наблюдался. Жалобы на момент осмотра: неустойчивость при ходьбе, «ноги стали ватные», боли и парестезии в дистальных отделах ног, болезненные судороги в икроножных мышцах, онемение пальцев ног.

Анамнез. Со времен учебы в институте постоянно принимает алкоголь в количестве несколько стаканов вина или пива в день и около 250 мл крепких спиртных напитков – 2 раза в неделю, курит по пачке сигарет в день. Пять лет назад стал отмечать периодические болезненные сведения в икроножных мышцах и небольшую неустойчивость при ходьбе, которой не придавал значения. За последний год – резкое ухудшение состояния в виде увеличения неустойчивости при ходьбе и стоянии (особенно с закрытыми глазами), появления чувства онемения пальцев ног.

При осмотре обращают на себя внимание сухость, шелушение, отечность и небольшая синюшность кожных покровов дистальных отделов нижних конечностей, кожа теплая. Масса тела 70 кг, рост 170 см, артериальное давление 153/96 мм рт. ст., частота сердечных сокращений 75 уд/мин, тоны сердца приглушены, ритм правильный, шумов нет, дыхание жесткое, хрипов нет.

В неврологическом статусе: снижение ахилловых рефлексов с двух сторон; гипестезия по типу «гольф», нарушение вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства в дистальных отделах нижних конечностей; пальценосовую пробу выполняет неуверенно, коленапточную пробу выполняет с атаксией; в позе Ромберга пошатывание, усиливающееся при закрытии глаз; ходьба с закрытыми глазами с пошатыванием, неустойчивость.

Отклонения лабораторных показателей: повышение уровня аспаргатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы. Инструментальные исследования: на компьютерной томограмме головного мозга – нерезко выраженная симметричная наружная и внутренняя гидроцефалия, признаки энцефалопатии, более вероятно – сосудистого генеза; электронейромиография нижних конечностей – несколько снижена скорость проведения импульса по моторным и сенсорным волокнам нервов и амплитуда М-ответа; дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий – признаки стенозирующего атеросклероза внечерепных отделов брахиоцефальных артерий без локальных нарушений гемодинамики; рентгенография органов грудной клетки – диффузный пневмосклероз; ультразвуковое исследование органов брюшной полости – признаки диффузных изменений печени и поджелудочной железы.

У пациента диагностирована наиболее часто встречающаяся форма АПН – хроническая симметричная дистальная сенсомоторная полинейропатия.

В данном случае нарастал функциональный дефект, поэтому лечение было начато с инъекционной формы комплекса витаминов В с последующим переходом на пероральный прием. Было рекомендовано:

- Нейромультивит по стандартной схеме: 10 внутримышечных инфузий (по 2 мл) с дальнейшим переходом на таблетированную форму по 1 таблетке 3 раза в день.
- Госпитализация в наркологическое отделение с целью дезинтоксикационной терапии и отказа от приема алкоголя.

- Консультация терапевта для стабилизации гемодинамики.
- Коррекция диеты.

От госпитализации и консультации нарколога пациент отказался, лечился амбулаторно: снизил употребление алкоголя и скорректировал питание, начал прием гипотензивных препаратов по рекомендации терапевта, проделал внутримышечный курс Нейромультивита. На фоне этого отмечены улучшение общего состояния, исчезновение онемения и ощущения «ватных ног», улучшилось состояние кожи нижних конечностей. В неврологическом статусе положительная динамика заключалась в нормализации вибрационной чувствительности и суставно-мышечного чувства в ногах (что свидетельствует о восстановлении функции периферических нервов). Пациенту даны рекомендации: консультация терапевта для коррекции артериального давления, продолжение приема Нейромультивита per os в течение 2 мес; в дальнейшем – повторение курсов сосудистой и метаболической терапии.

Таким образом, экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об эффективности терапии витаминами группы В ряда заболеваний периферической и центральной нервной системы. Относительно терапии болевых синдромов можно сделать следующие выводы: витамины группы В обладают анальгетической активностью, их совместное применение более эффективно, чем монотерапия В₁, В₆, В₁₂; в терапии острых болей комбинация витаминов группы В с НПВП более эффективна и безопасна, чем монотерапия НПВП. В будущем, скорее всего, показания к применению витаминов группы В будут расширяться.

Литература/References

1. Строчков ИА, Ахмеджанова ЛТ, Солоха ОА. Витамины группы В в лечении неврологических заболеваний. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2009; 11: 776–84. / Strokov IA, Akhmedzhanova LT, Solokha OA. Vitaminy gruppy V v lechenii neurologicheskikh zabolevanii. RMZh. Neurologiia. Psikiatriia. 2009; 11: 776–84. [in Russian]
2. Nardin RA, Amic AN, Raynor EM. Vitamin B₁₂ and methylmalonic acid levels in patients presenting with polyneuropathy. Muscle Nerve 2007; 36 (4): 532–5.
3. Данилов АБ, Данилов Ал.Б. Управляй болью. Биопсихосоциальный подход. М.: АММ ПРЕСС, 2012: 582. / Danilov AB, Danilov ALB. Upravliai bol'iu. Biopsichososial'nyi podkhod. M.: AMM PRESS, 2012: 582. [in Russian]
4. Воробьева ОВ. Диабетическая нейропатия: некоторые вопросы распространенности, патогенеза и лечения. РМЖ. Неврология. Психиатрия. 2009; 11: 748–51. / Vorob'eva OV. Diabeticheskaiia neiropatiia: nekotorye voprosy rasprostranennosti, patogeneza i lecheniia. RMZh. Neurologiia. Psikiatriia. 2009; 11: 748–51. [in Russian]
5. Dror DK, Allen LH. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on neurodevelopment in infants: current knowledge and possible mechanisms. Nutr Rev 2008; 5: 250–5.
6. Луцкий И.С., Лютикова Л.В., Луцкий Е.И. Витамины группы В в неврологической практике. Междунар. неврологический журн. 2008; 5. / Lutskiĭ IS, Liutikova LV, Lutskiĭ EI. Vitaminy gruppy V v neurologicheskoi praktike. Mezhdunar. neurologicheskii zburn. 2008; 5. [in Russian]
7. Mauro GL, Martorana U, Cataldo P et al. Vitamin B₁₂ in low back pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Eur Rev Med Pharmacol Sci 2000; 4 (3): 53–8.
8. Talaei A, Siavash M, Majidi H et al. Vitamin B₁₂ may be more effective than nortriptyline in improving painful diabetic neuropathy. Int J Food Sci Nutr 2009; 60 (Suppl. 5): 71–6.

9. Chiu CK, Low TH, Tey YS et al. The efficacy and safety of intramuscular injections of methylcobalamin in patients with chronic nonspecific low back pain: a randomised controlled trial. *Singapore Med J* 2011; 52 (12): 868–73.
10. Данилов АБ. Применение витаминов группы В при болях в спине: новые анальгетики? РМЖ. 2008; 16: 35–3. / Danilov AB. *Primenenie vitaminov gruppy V pri boliakh v spine: novye anal'getiki?* RMZh. 2008; 16: 35–3. [in Russian]
11. Лечение бенфотиамином. Мильгамма. Научный обзор. / *Lechenie benfotiaminom. Mil'gamma. Nauchnyi obzor.* [in Russian]
12. Merete C, Falcon LM, Tucker KL. Vitamin B₆ is associated with depressive symptomatology in Massachusetts elders. *J Am Coll Nutr* 2008; 3: 421–7.
13. Scott K, Zeris S, Kolbari MJ. Elevated B₆ levels and peripheral neuropathies. *Electromyogr Clin Neurophysiol* 2008; 5: 219–23.
14. Анисимова ЕИ, Данилов АБ. Эффективность бенфотиамин в лечении алкогольной полиневропатии. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. 2001; 4: 216–21. / Anisimova EI, Danilov AB. *Effektivnost' benfotiamina v lechenii alkogol'noi polinevropatii.* Zhurn. nevrologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. 2001; 4: 216–21. [in Russian]
15. Kasdan M, Janes C. Carpal tunnel syndrome and vitamin B₆. *Plast Reconstr Surg* 1987; 79: 456–8.
16. Aufiero E, Stitik T, Foye M et al. Pyridoxine hydrochloride treatment of carpal tunnel syndrome: a review. *Nutr Rev* 2004; 3: 96–104.
17. Katan MB. How much vitamin B₆ is toxic? *Ned Tijdschr Geneesk* 2005; 46: 2545–6.
18. Bettendorff L, Kolb HA, Schoffeniels E. Thiamine triphosphate activates anion channels of large unit conductance in neuroblastoma cells. *J Membr Biol* 1993; 136: 281–8.
19. Va A. Metabolic and structural role of thiamine in nervous tissues. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 7: 923–31.
20. Дамулин ИВ. Терапевтические возможности применения препарата Тригамма® в неврологической практике. Справ. врача общей практики. 2011; 7: 28–35. / Damulin IV. *Tерапевтические возможности применения препарата Тригамма® в неврологической практике. Справ. врача общей практики.* 2011; 7: 28–35. [in Russian]
21. Gibson GE, Blass JP. Thiamine-dependent processes and treatment strategies in neurodegeneration. *Antioxid Redox Signal* 2007; 9: 1605–10.
22. Ang CD, Alviar MJ, Dans AL et al. Vitamin B for treating peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 3: CD004573.
23. Старчина ЮА. Витамины группы В в лечении заболеваний нервной системы. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2009; 2: 84–7. / Starchina YuA. *Vitaminy gruppy B v lechenii zabolevaniy nervnoi sistemy.* Nevrologiia, neiropsikiatriia, psikhosomatika. 2009; 2: 84–7. [in Russian]
24. Bruggemann G, Koebler CO, Koch EM. Results of a double-blind study of diclofenac + vitamin B₆, B₁₂ versus diclofenac in patients with acute pain of the lumbar vertebra. A multicenter study. *Klein Wochenschr* 1990; 2: 116–20.
25. Kulwein A, Meyer HJ, Koebler CO. Reduced diclofenac administration by B vitamins: results of a randomized double-blinded study with reduced daily doses of diclofenac (75 mg diclofenac versus 75 mg diclofenac plus B vitamins) in acute lumbar vertebral syndromes. *Klein Wochenschr* 1990; 2: 107–15.
26. Zeng L, Alongkronrasmee D, van Rijn RM. An integrated perspective on diabetic, alcoholic, and drug-induced neuropathy, etiology, and treatment in the US. *J Pain Res* 2017; 10: 219–28.
27. Xu Z, Zhang P, Long L et al. Diabetes mellitus in classical trigeminal neuralgia: a predisposing factor for its development. *Clin Neurol Neurosurg* 2016; 151: 70–2.
28. Левин О.С. Полиневропатии. Клиническое руководство. М., 2011; с. 161–221. / Levin O.S. *Polinevropatii: Klinicheskoe rukovodstvo.* M., 2011; s. 161–221. [in Russian]
29. Tefsaye S, Boulton AJ, Dickenson AH. Mechanisms and management of diabetic painful distal symmetrical polyneuropathy. *Diabetes Care* 2013; 36: 2456–65.
30. Калинин АП, Котов С.В., Рудакова ИГ. Неврологические расстройства при эндокринных заболеваниях. Руководство для врачей. 2-е изд. М.: Медицинское информационное агентство, 2009; с. 235–300. / Kalinin AP, Kotov SV, Rudakova IG. *Nevrologicheskie rasstroistva pri endokrinnykh zabolevaniiakh.* Rukovodstvo dlia vrachei. 2-e izd. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2009; s. 235–300. [in Russian]
31. Шнайдер НА, Петрова ММ, Киричкова ГА. Диабетическая нейропатия: дефиниция, классификация, факторы риска. Вестн. НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина. 2008; 6 (Вып. 1): 67–72. / Shneider NA, Petrova MM, Kirichkova GA. *Diabeticheskaia neiropatii: definiitsiia, klassifikatsiia, faktory riska.* Vestn. NGU. Serii: Biologiia, klinicheskaiia meditsina. 2008; 6 (Vyp. 1): 67–72. [in Russian]
32. Xu L, Huang Z, He X et al. Adverse effect of metformin therapy on serum vitamin B₁₂ and folate: short-term treatment causes disadvantages? *Med Hypotheses* 2013; 2: 149–51.
33. Громова ОА, Стаховская ЛВ, Торшин ИЮ, Томилова ИК. Прием метформина провоцирует нарушения гомеостаза витамина B₁₂. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (4): 8–14. / Gromova OA, Stakhovskaya LV, Torshin IYu, Tomilova IK. *The application of metformin provokes disturbance in vitamin B₁₂ homeostasis.* Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 58–64. [in Russian]
34. Емельянова АЮ, Зиновьева ОЕ. Алкогольная полиневропатия: клинико-патогенетические варианты, принципы диагностики и лечения. Эффективная фармакотерапия. Неврология. 2015; 2. / Emelianova Ayu, Zinov'eva OE. *Alkogol'naiia polinevropatii: kliniko-patogeneticheskie varianty, printsipy diagnostiki i lecheniia.* Effektivnaia farmakoterapiia. Nevrologiia. 2015; 2. [in Russian]
35. Левин О.С. Полинейропатии. Клиническое руководство. М., 2005. / Levin O.S. *Polinevropatii. Klinicheskoe rukovodstvo.* M., 2005. [in Russian]
36. Ангельчева ОИ, Зиновьева ОЕ, Яхно НН. Нервно-мышечные нарушения при хроническом алкоголизме: учебное пособие. М.: МЕДпресс-Информ, 2009. / Angel'cheva OI, Zinov'eva OE, Iakhno NN. *Nervno-myshechnye narusheniia pri khronicheskom alkogolizme: uchebnoe posobie.* M.: MEDpress-Infom, 2009. [in Russian]
37. Zambelis T, Karandreas N, Tzavellas E et al. Large and small fiber neuropathy in chronic alcohol-dependent subject. *J Peripher Nerv Syst* 2005; 4: 375–81.
38. Пилипович АА, Русая ВВ. Применение тиоктовой кислоты в терапии полиневропатий. *Consilium Medicum.* 2017; 19 (9): 97–101. DOI: 10.26442/2075-1753_19.9.97-101 / Pilipovich AA, Rusaia VV. *The use of thioctic acid in the polyneuropathic therapy.* Consilium Medicum. 2017; 19 (9): 97–101. DOI: 10.26442/2075-1753_19.9.97-101 [in Russian]
39. Воробьева ОВ, Тверская ЕП. Алкогольная полиневропатия. *Consilium Medicum.* 2005; 7 (2): 138–42. / Vorob'eva OV, Tverskaia EP. *Alkogol'naiia polinevropatii.* Consilium Medicum. 2005; 7 (2): 138–42. [in Russian]
40. Chopra K, Tiwari V. Alcoholic neuropathy: possible mechanisms and future treatment possibilities. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 3: 348–62.
41. Peters TJ, Kotowicz J, Nyka W et al. Treatment of alcoholic polyneuropathy with vitamin B complex: a randomized controlled trial. *Alcohol Alcohol* 2006; 6: 636–42.

Сведения об авторе

Пилипович Анна Александровна – канд. мед. наук, доц. каф. нервных болезней ИПО ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М.Сеченова».
E-mail: aapilipovich@mail.ru

ООО «ММА «МедиаМедика»



«Consilium Medicum»

- для практикующих врачей
- 12 номеров в год
- каждый номер посвящен различным разделам медицины
- тираж 55 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Справочник Поликлинического Врача»

- для врачей поликлиник
- 12 номеров в год
- тираж 45 000 экз.



«Системные гипертензии»

- для кардиологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.Е. Чазова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Кардиогазета»

- для кардиологов и терапевтов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Кардиосоматика»

- для кардиологов, эндокринологов, терапевтов и неврологов
- 4 номера в год
- тираж 10 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Участковый Терапевт»

- для терапевтов поликлиник
- 6 номеров в год
- тираж 35 000 экз.



Хирургия – приложение к журналу «Consilium Medicum»

- 2 номера в год.
- Тираж 20 000 экз.



Педиатрия – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 4 номера в год.
- гл. редактор И.Н. Захарова
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



Болезни органов дыхания – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 1 номер в год. Тираж 20 000 экз.



Гастроэнтерология – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.



Дерматология – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 4 номера в год.
- Тираж 15 000 экз.



Неврология и Ревматология – приложение к журналу «Consilium Medicum».

- 2 номера в год. Тираж 20 000 экз.

Аудитория – врачи-специалисты (педиатры, хирурги, гастроэнтерологи и т.д.)



«Гинекология»

- для акушеров-гинекологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор В.Н. Прилепская
- тираж 15 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Современная Онкология»

- для онкологов
- 4 номера в год
- гл. редактор И.В. Поддубная
- тираж 5 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психиатрия и психофармакотерапия»

- для психиатров и психофармакологов
- 6 номеров в год
- гл. редактор П.В. Морозов
- тираж 35 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



«Психические расстройства в общей медицине»

- для психиатров и терапевтов
- 4 номера в год
- гл. редактор проф. А.Б. Смуглевич
- тираж 20 000 экз.
- входит в перечень журналов ВАК



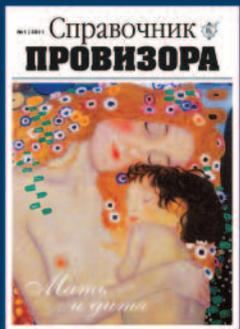
«Дневник психиатра»

- для для психиатров
- 4 номера в год
- гл. редактор П.В. Морозов
- тираж 15 000 экз.



«Женская Консультация»

- для акушеров-гинекологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Справочник провизора»

- для провизоров, рассылка по аптекам России
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.



«Первостольник» (газета)

- для провизоров и фармацевтов
- 12 номеров в год
- тираж 50 000 экз.



«ЖКТ»

- для гастроэнтерологов
- 4 номера в год
- тираж 5 000 экз.



Dental Tribune

Стоматологическая газета (лицензионный проект)

- для стоматологов
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Участковый Педиатр»

- для педиатров
- 6 номеров в год
- тираж 15 000 экз.



«Газета Невролога»

- для неврологов
- 4 номера в год
- тираж 15 000 экз.