

Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения

Ассоциация врачей общей практики (семейных врачей) РФ,
Национальная медицинская Ассоциация по изучению Сочетанных Заболеваний,
Профессиональный фонд содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”

Рабочая группа: Оганов Р. Г. (Председатель) (Москва), Симаненков В. И.* (Научный координатор проекта), Бакулин И. Г. (Санкт-Петербург), Бакулина Н. В. (Санкт-Петербург), Барбараш О. Л. (Кемерово), Бойцов С. А. (Москва), Болдуева С. А. (Санкт-Петербург), Гарганеева Н. П. (Томск), Дощицин В. Л. (Москва), Каратеев А. Е. (Москва), Котовская Ю. В. (Москва), Лиля А. М. (Москва), Лукьянов М. М. (Москва), Морозова Т. Е. (Москва), Переверзев А. П. (Москва), Петрова М. М. (Красноярск), Поздняков Ю. М. (Москва), Сыров А. В. (Москва), Тарасов А. В. (Москва), Ткачева О. Н. (Москва), Шальнова С. А. (Москва).

Совет экспертов: Барбараш О. Л. (Кемерово), Бойцов С. А. (Москва), Денисов И. Н. (Москва), Лазебник Л. Б. (Москва), Лиля А. М. (Москва), Мартынов А. И. (Москва), Ткачева О. Н. (Москва).

Ключевые слова: сочетанные заболевания, мультиморбидность, коморбидность, факторы риска, гериатрическая коморбидность, алгоритмы диагностики, первичная и вторичная профилактика, рациональная полифармакотерапия, безопасность лечения.

Конфликт интересов: декларации об отсутствии конфликта интересов у членов рабочей группы, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте www.profmedforum.ru.

Финансирование. Рекомендации созданы при организационной поддержке Профессионального фонда содействия развитию медицины “ПРОФМЕДФОРУМ”.

Благодарности. Выражаем благодарность за помощь в научном редактировании доценту Заугольниковой Т. В. (Москва).

Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019;18(1):5–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>

Поступила 04/12-2018

Получена рецензия 11/12-2018

Принята к публикации 24/12-2018



*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: visimanenkov@mail.ru

[Оганов Р. Г. — академик РАН, д. м. н., профессор, заслуженный деятель науки Российской Федерации, г. н. с. ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, руководитель отдела профилактики коморбидных состояний ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0003-0875-0773, Симаненков В. И.* — д. м. н., профессор, Заслуженный работник Высшей школы РФ, зав. кафедрой терапии и клинической фармакологии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-1956-0070, Бакулин И. Г. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой протопедтики внутренних болезней, гастроэнтерологии и диетологии, Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, Президент МОО “Общество гастроэнтерологов и гепатологов “Северо-Запад”, ORCID: 0000-0002-6151-2021, Бакулина Н. В. — д. м. н., профессор кафедры терапии и клинической фармакологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, ORCID: 0000-0003-4075-4096, Барбараш О. Л. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, директор ФГБНУ “Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний”, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, ORCID: 0000-0002-4642-3610, Бойцов С. А. — член-корреспондент РАН, д. м. н., профессор, Генеральный директор ФГБУ “НМИЦ кардиологии” Минздрава России, ORCID: 0000-0001-6998-8406, Болдуева С. А. — д. м. н., профессор, заслуженный врач России, зав. кафедрой факультетской терапии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова, ORCID: 0000-0002-1898-084X, Гарганеева Н. П. — д. м. н., профессор кафедры общей врачебной практики и поликлинической терапии, Сибирский государственный медицинский университет, ORCID: 0000-0002-7353-7154, Дощицин В. Л. — профессор кафедры кардиологии ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0001-8874-4108, Каратеев А. Е. — д. м. н., профессор, ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой”, ORCID: 0000-0002-1391-0711, Котовская Ю. В. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой кардиологии и персонализированной медицины факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН, зав. лабораторией сердечно-сосудистого старения ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр” ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, ORCID: 0000-0002-1628-5093, Лиля А. М. — д. м. н., профессор, Главный ревматолог Минздрава России, Генеральный директор ФГБНУ “Научно-исследовательский институт ревматологии им. В. А. Насоновой”, ORCID: 0000-0002-6068-3080, Лукьянов М. М. — к. м. н., в. н. с. отдела клинической кардиологии и молекулярной генетики ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0002-5784-4525, Морозова Т. Е. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой общей врачебной практики ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), ORCID: 0000-0002-3748-8180, Переверзев А. П. — к. м. н., ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России, ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”, ORCID: 0000-0001-7168-3636, Петрова М. М. — д. м. н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО “Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого” Минздрава России, ORCID: 0000-0002-8493-0058, Поздняков Ю. М. — д. м. н., профессор, ГБУЗ МО “Жуковская ГКБ”, зав. кардиологическим отделением, ORCID: 0000-0002-7579-7830, Сыров А. В. — к. м. н., зав. отделением кардиологии ГБУЗ Консультативно-диагностического центра № 6 Департамента здравоохранения г. Москвы, кафедра общей врачебной практики ФГАОУ ВО “Российский университет дружбы народов”, ORCID: 0000-0002-2536-5781, Тарасов А. В. — к. м. н., врач кардиолог-аритмолог, зав. отделением хирургического лечения сложных нарушений ритма сердца ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0003-4277-1711, Ткачева О. Н. — д. м. н., профессор, директор ФГБОУ ВО “Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова” Минздрава России, ОСП “Российский геронтологический научно-клинический центр”, ORCID: 0000-0002-4193-688X, Шальнова С. А. — д. м. н., профессор, руководитель отдела эпидемиологии ФГБУ “НМИЦ ПМ” Минздрава России, ORCID: 0000-0003-2087-6483].

Comorbidities in clinical practice. Algorithms for diagnostics and treatment

All-Russian fund "Association of general practitioners (family doctors) of Russian Federation", National medical Association for the Study of the Multimorbidity, Fund "PROFMEDFORUM"

Working group: Oganov R. G. (Chairman) (Moscow), Simanenkov V. I. (Project Scientific Coordinator) (St. Petersburg), Bakulin I. G. (St. Petersburg), Bakulina N. V. (St. Petersburg), Barbarash O. L. (Kemerovo), Boytsov S. A. (Moscow), Boldueva S. A. (St. Petersburg), Garganeeva N. P. (Tomsk), Doshchitsin V. L. (Moscow), Karateev A. E. (Moscow), Kotovskaya Yu. V. (Moscow), Lila A. M. (Moscow), Lukyanov M. M. (Moscow), Morozova T. E. (Moscow), Pereverzev A. P. (Moscow), Petrova M. M. (Krasnoyarsk), Pozdnyakov Yu. M. (Moscow), Syrov A. V. (Moscow), Tarasov A. V. (Moscow), Tkacheva O. N. (Moscow), Shalnova S. A. (Moscow).

Expert Council: Barbarash O. L. (Kemerovo), Boytsov S. A. (Moscow), Denisov I. N. (Moscow), Lazebnik L. B. (Moscow), Leela A. M. (Moscow), Martynov A. I. (Moscow), Tkacheva O. N. (Moscow).

Key words: comorbidities, multimorbidity, risk factors, geriatric comorbidity, diagnostic algorithms, primary and secondary prevention, polypharmacotherapy, safety of treatment.

Conflicts of interest: declarations of conflicts of interest are available on the website www.profmedforum.ru.

Acknowledgements. The group of authors is grateful to docent Zaugolnikova T. V. (Moscow) for the help in scientific editing.

Cardiovascular Therapy and Prevention. 2019;18(1):5–66
<http://dx.doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>

Oganov R. G. ORCID: 0000-0003-0875-0773, Simanenkov V. I. ORCID: 0000-0002-1956-0070, Bakulin I. G. ORCID: 0000-0002-6151-2021,

Bakulina N. V. ORCID: 0000-0003-4075-4096, Barbarash O. L. ORCID: 0000-0002-4642-3610, Boytsov S. A. ORCID: 0000-0001-6998-8406, Boldueva S. A. ORCID: 0000-0002-1898-084X, Garganeeva N. P. ORCID: 0000-0002-7353-7154, Doshchitsin V. L. ORCID: 0000-0001-8874-4108, Karateev A. E. ORCID: 0000-0002-1391-0711, Kotovskaya Yu. V. ORCID: 0000-0002-1628-5093, Lila A. M. ORCID: 0000-0002-6068-3080, Lukyanov M. M. ORCID: 0000-0002-5784-4525, Morozova T. E. ORCID: 0000-0002-3748-8180, Pereverzev A. P. ORCID: 0000-0001-7168-3636, Petrova M. M. ORCID: 0000-0002-8493-0058, Pozdnyakov Yu. M. ORCID: 0000-0002-7579-7830, Syrov A. V. ORCID: 0000-0002-2536-5781, Tarasov A. V. ORCID: 0000-0003-4277-1711, Tkacheva O. N. ORCID: 0000-0002-4193-688X, Shalnova S. A. ORCID: 0000-0003-2087-6483.

Received: 04.12.2018 **Revision Received:** 11.12.2018
Accepted: 24.12.2018

Список сокращений

ААП — антиаритмические препараты	НЯ — нежелательные явления
АГ — артериальная гипертензия	ОБ — окружность бедра
АГТ — антигипертензивная терапия	ОКС — острый коронарный синдром
АД — артериальное давление	ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения
АК — антагонист кальция	ОР — относительный риск
АЛТ — аланинаминотрансфераза	ОТ — окружность талии
АСТ — аспаратаминотрансфераза	ОХС — общий холестерин
БД — билиарная дисфункция	ОШ — отношение шансов
БКК — блокаторы кальциевых каналов	ПГ — простагландины
БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину	ПИКС — постинфарктный кардиосклероз
ГБ — гипертоническая болезнь	РГА — Российская гастроэнтерологическая ассоциация
ГИБП — генно-инженерные биологические препараты	РЗ — ревматические заболевания
ГС — гериатрические синдромы	РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра
ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	СД — сахарный диабет
ДН — диспансерное наблюдение	СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ЖА — желудочковые аритмии	СКФ — скорость клубочковой фильтрации
ЖКБ — желчнокаменная болезнь	СН — сердечная недостаточность
ЖКТ — желудочно-кишечный тракт	СРК — синдром раздраженного кишечника
ЖТ — желудочковая тахикардия	ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
ЗОЖ — здоровый образ жизни	ТИА — транзиторная ишемическая атака
иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента	УДХК — урсодезоксихолевая кислота
ИБС — ишемическая болезнь сердца	УЗИ — ультразвуковое исследование
ИМ — инфаркт миокарда	УКР — умеренные когнитивные расстройства
ИМТ — индекс массы тела	ФВ — фракция выброса
ИПП — ингибиторы протонной помпы	ФД — функциональная диспепсия
КГО — комплексная гериатрическая оценка	ФЖ — фибрилляция желудочков
КТ — компьютерная томография	ФК — функциональный класс
ЛВП — липопротеины высокой плотности	ФП — фибрилляция предсердий
ЛНП — липопротеины низкой плотности	ХБП — хроническая болезнь почек
ЛОНП — липопротеины очень низкой плотности	ХВГ — хронический вирусный гепатит
МНО — международное нормализованное отношение	ХСН — хроническая сердечная недостаточность
МРТ — магнитно-резонансная томография	ЦОГ — циклооксигеназа
МС — метаболический синдром	ЭКГ — электрокардиография
НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени	ЭхоКГ — эхокардиография
НАСГ — неалкогольный стеатогепатит	α -АБ — альфа-адреноблокатор
НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты	β -АБ — бета-адреноблокатор
НПР — неблагоприятные побочные реакции	

Оглавление

Введение	8
Раздел 1 Факторы риска коморбидности	9
Раздел 2 Сердечно-сосудистая коморбидность	12
Раздел 3 Метаболический синдром	15
Раздел 4 Коморбидные состояния при неалкогольной жировой болезни печени	18
Раздел 5 Стабильная ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и цереброваскулярные заболевания (сосудистая коморбидность)	22
Раздел 6 Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов	26
Раздел 7 Психосоциальные факторы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы	30
Раздел 8 Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и когнитивные нарушения	34
Раздел 9 Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях	38
Раздел 10 Нежелательные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: профилактика и лечение	38
Раздел 11 Коморбидные состояния при заболеваниях желудочно-кишечного тракта	47
Раздел 12 Коморбидные состояния у лиц пожилого и старческого возраста	50
Раздел 13 Полифармакотерапия при коморбидных состояниях	54
Раздел 14 Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в общеклинической практике. Алгоритм действий врача в случае развития неблагоприятных побочных реакций	60
Заключение	62

Введение

В конце 2017г вышли в свет первые отечественные Рекомендации “Коморбидная патология в клинической практике” [1]. Приятно констатировать, что авторский коллектив получил значительное число положительных отзывов от врачей, отмечавших интегративную направленность Рекомендаций и их несомненную полезность для клиницистов.

В то же время появились и конструктивные критические замечания, а также предложения, касавшиеся общей структуры Рекомендаций, стиля изложения, содержания и качества иллюстративных материалов. Ряд врачей “первой линии” (участковых терапевтов и врачей общей практики) отмечали, что освоение и использование в повседневной работе всего массива научной информации, собранного в Рекомендациях, являются для них весьма затруднительными (в том числе и по временным затратам). Поскольку авторский коллектив всегда подчеркивал, что Рекомендации ориентированы прежде всего на нужды врачей “первой линии”, мы сочли необходимым прислушаться к прозвучавшей критике.

В этой связи возникла идея создания, на базе уже опубликованных Рекомендаций, новой работы, которая была нами названа “**Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения**”. Такое название предполагает четкую структурированность информации, максимальное сокращение эпидемиологических, статистических и патогенетических разделов и использование следующих основных форм представления материалов:

1. Таблицы с критериями тех или иных состояний. При необходимости к таблицам даются краткие комментарии.

2. Диагностические тесты. Приводится сам тест, а также краткая инструкция по его проведению, расшифровке результатов и интерпретации.

3. Лечебно-диагностические пошаговые протоколы. Даются указания на этапность обследования и обозначаются сферы ответственности врачей “первой линии” и “узких” специалистов.

4. Лечебно-диагностические блок-схемы и алгоритмы, пошагово описывающие последовательный процесс принятия врачом лечебно-диагностического решения.

Все представляемые информационные разделы учитывают Порядки оказания помощи соответствующим категориям пациентов, утвержденные МЗ РФ. Предлагаемая информация базируется на результатах исследований, выполненных в рамках медицины, основанной на доказательствах, отечественных и международных клинических рекомендациях и консенсусах. В данных Рекомендациях, для оценки уровней достоверности доказательств и уровней убедительности рекомендаций, использовались шкалы, предложенные Окс-

фордским центром доказательной медицины [2] (таблицы 1, 2).

Прежде чем перейти к обсуждению отдельных аспектов диагностики и лечения коморбидных заболеваний висцеральных систем, необходимо коснуться одной дискуссионной проблемы. Это терминология и классификация сочетанных заболеваний. Сразу отметим, что общепризнанной международной классификации сочетанных заболеваний не существует. В нашей стране наиболее детально эти вопросы рассмотрены в руководстве “Старение. Профессиональный врачебный подход”, опубликованном в 2014г [3]. Авторами предлагается “развести” термины полиморбидность, коморбидность и мультиморбидность. Под **полиморбидностью** следует понимать наличие нескольких синхронно протекающих заболеваний у одного человека в различных стадиях и фазах своего развития. **Коморбидность** — это сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически и генетически взаимосвязанных между собой. **Мультиморбидность** — сочетание у одного больного нескольких хронических заболеваний различного генеза. При этом не подразумевается каких-либо причинно-следственных отношений и статистических характеристик. В последние годы именно термин “мультиморбидность” в отечественной и зарубежной литературе приобрел наибольшую популярность. Учитывая, что и в ранее опубликованных Рекомендациях, и в данных Алгоритмах авторы стремились выявить и описать ключевые патогенетические механизмы, обусловившие сосуществование нескольких болезней у одного пациента, мы сочли возможным сохранить в названии термин **коморбидность**. Однако, несомненно, вопросы терминологии требуют дальнейшего обсуждения. Столь же дискуссионными являются и вопросы классификации полиморбидных страданий. В опубликованной в 2018г статье Л.Б. Лазебника и Ю.В. Конева предлагается использовать следующие классификационные критерии: генетическая предрасположенность, локализация, тип и время возникновения, гендерные характеристики, профиль заболеваний, социальные причины, коморбидный статус, локализация, этиология и патогенез [4]. Их анализ позволяет детально описать особенности развития и течения сочетанных заболеваний у конкретного больного. В то же время для практического врача требуется дальнейшая разработка классификационных характеристик сочетанных заболеваний, удобная для применения в повседневной клинической практике.

Нужно подчеркнуть, что для врачей общей практики и врачей-терапевтов “первой линии” данная публикация не является монографией и руководством. Совершенно не обязательно сразу освоить весь значительный объем информации, аккумулиро-

Таблица 1

Уровни достоверности доказательств

Уровень	Диагностическое исследование	Терапевтическое исследование
1a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований 1-го уровня	Систематический обзор гомогенных РКИ
1b	Валидизирующее когортное исследование с качественным “золотым стандартом”	Отдельное РКИ (с узким ДИ)
1c	Специфичность или чувствительность столь высоки, что положительный либо отрицательный результат позволяет исключить/установить диагноз	Исследование “всё или ничего”
2a	Систематический обзор гомогенных диагностических исследований выше 2-го уровня	Систематический обзор (гомогенных) когортных исследований
2b	Разведочное когортное исследование с качественным “золотым стандартом”	Отдельное когортное исследование (включая РКИ низкого качества, т.е. с менее 80% пациентов, прошедших контрольное наблюдение)
2c	Нет	Исследование “исходов”; экологические исследования
3a	Систематический обзор гомогенных исследований уровня 3b и выше	Систематический обзор гомогенных исследований “случай-контроль”
3b	Исследование с непоследовательным набором или без проведения исследования “золотого стандарта” у всех испытуемых	Отдельное исследование “случай-контроль”
4	Исследование “случай-контроль” или исследование с некачественным либо не-независимым “золотым стандартом”	Серия случаев (и когортные исследования или исследования “случай-контроль” низкого качества)
5	Мнение экспертов без тщательной критической оценки или основанное на физиологии, лабораторные исследования на животных или разработка “первых принципов”	Мнение экспертов без тщательной критической оценки, лабораторные исследования на животных или разработка “первых принципов”

Примечание: РКИ — рандомизированное клиническое исследование, ДИ — доверительный интервал.

Таблица 2

Уровни убедительности рекомендаций

A.	Согласующиеся между собой исследования 1-го уровня
B.	Согласующиеся между собой исследования 2-го или 3-го уровня или экстраполяция на основе исследований 1-го уровня
C.	Исследования 4-го уровня или экстраполяция на основе исследований 2-го или 3-го уровня
D.	Доказательства 4-го уровня или затруднительные для обобщения или некачественные исследования любого уровня

ванный в Алгоритмах. Предлагается, что данная работа станет повседневным настольным справочником, к которому будут обращаться в ситуациях возникновения конкретных клинических проблем, связанных с ведением коморбидных пациентов.

Диагностика и ведение пациентов с коморбидной патологией остаются одной из наиболее сложных задач в клинической практике. Мы очень надеемся, что предлагаемая работа будет полезна в вашей практической деятельности, повысит ее эффективность и в конечном счете послужит на благо наших с вами пациентов.

Раздел 1. Факторы риска коморбидности

Понятие “фактор риска” получило широкое распространение после публикации результатов первого эпидемиологического исследования, проведенного в американском городке Фремингем [5]. Современные представления убеждают нас, что лучшим подходом является использование модели множественного или суммарного риска, т.е. множество факторов риска может влиять на развитие как

одного, так и нескольких заболеваний [6]. Это означает, что кроме специфических, причинных факторов риска развития того или иного состояния имеются такие общие, которые могут приводить к развитию полипатии (коморбидности), иначе говоря, факторы риска коморбидности [7].

Какие характеристики должны иметь факторы риска, чтобы привлечь внимание врача?

1. Доказана сильная связь факторов риска с заболеванием или изучаемым состоянием.
2. Высокая распространенность рассматриваемых факторов риска.
3. Разработаны научно обоснованные и эффективные методы профилактики и коррекции, учитывающие данные факторы риска.
4. Факторы влияют не на одно, а на несколько заболеваний.

Речь идет о традиционных и поведенческих факторах риска, хорошо изученных и плохо корректируемых, зачастую из-за малого внимания, которое уделяется врачом и пациентом их наличию. Важно помнить, что это так называемые модифици-

Таблица 3

Ассоциации между факторами риска и основными хроническими заболеваниями [7]

Фактор риска	Заболевания					
	Сердечно-сосудистые заболевания	Сахарный диабет 2 типа	Онкологические заболевания	Болезни органов дыхания	Хроническая болезнь почек	Неалкогольная жировая болезнь печени
Артериальная гипертензия	+	+			+	+
Курение	+	+	+	+	+	+
Злоупотребление алкоголем	+	+	+		+	
Нарушение обмена липидов	+	+	+		+	+
Ожирение	+	+	+	+	+	+
Неправильное питание	+	+	+	+	+	+
Низкая физическая активность	+	+	+	+	+	+
Повышенная гликемия	+	+				+

Таблица 4

Относительно безопасные значения факторов риска

Фактор	Относительно безопасные значения	Примечания
Артериальное давление, мм рт.ст.	<140/90 и >115/70	У лиц старше 65 лет норма может быть <150/90
Общий холестерин, ммоль/л	<5,0 при низком риске, <3,5 при высоком и <3,0 при низком риске	Классификация риска согласно Европейским рекомендациям (2016) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и Российским (2018)
Холестерин липопротеинов низкой плотности, ммоль/л	<3,0 при низком риске, <2,5 при высоком и <1,8 при низком риске	Классификация риска согласно Европейским рекомендациям (2016) по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний и Российским (2018)
Глюкоза, ммоль/л	<5,6 — капиллярная кровь, 6,1 — венозная кровь	Рекомендации Американской диабетической ассоциации, Всемирной организации здравоохранения
C-реактивный белок, мг/дл	<3,0	При значениях больше 10,0 провести санацию очагов хронической инфекции
Потребление овощей (кроме картофеля) и фруктов	Ежедневно, не менее 5 порций или 400 г	Овощи и фрукты могут быть замороженные, вяленые, отварные (но не варенье, не соки, кроме “фреш”)
Потребление соли	Не более 5 г NaCl или 2 г Na	1 чайная ложка соли содержит 5 г NaCl
Потребление рыбы	Не менее 2 раз в неделю	Рыба жирных сортов (палтус, лосось и т.п.) 11 раз в неделю
Потребление сахара	Не более 50 г	1 кусочек сахара содержит 5-7 г, так же как чайная ложка с горкой и без горки соответственно
Потребление насыщенного жира	Сливочное масло до 10 г	
Потребление алкоголя	Не более 24 г чистого этанола или 2 “динков” в день для мужчин. Не более 12 г чистого этанола или 1 “динка” в день для женщин	1 стандартный “динк” содержит 10 г чистого алкоголя или 12,7 мл, что составляет: 30 мл (40% алк.) водки/виски/коньяка; 250 мл пива (5% алк.); 100 мл вина (13% алк.)
Физическая активность	Не менее 150 мин умеренной или 75 мин интенсивной физической активности в неделю или 10 000 шагов в день	Умеренная физическая активность — до легкой испарины; интенсивная физическая активность — до пота
Курение	Полный отказ	Нет безопасной сигареты

руемые факторы риска, а значит, их можно корректировать. Основные шесть хронических неинфекционных заболеваний и семь факторов риска представлены в таблице 3.

Обращает на себя внимание, что практически каждый из известных факторов риска ассоциируется с большинством из представленных заболева-

ний. Наибольшее число ассоциаций между болезнями и модифицируемыми факторами риска демонстрируют поведенческие факторы риска и ожирение. Отсюда следует, что коморбидность не есть обязательное состояние, которое характерно для стареющего населения. Коморбидность прежде всего результат поведения индивидуума (больного,

Таблица 5

Балльная оценка наличия сопутствующих заболеваний при расчете индекса коморбидности Charlson

Заболевания	Баллы
Возраст	1
Инфаркт миокарда	1
Сердечная недостаточность	1
Поражение периферических сосудов (перемежающаяся хромота, аневризма аорты более 6 см, острая артериальная недостаточность, гангрена)	1
Преходящее нарушение мозгового кровообращения (транзиторная ишемическая атака)	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с минимальными остаточными явлениями	1
Деменция	1
Бронхиальная астма	1
Хронические неспецифические заболевания легких	1
Диффузные заболевания соединительной ткани	1
Язвенная болезнь желудка и/или двенадцатиперстной кишки	1
Цирроз печени без портальной гипертензии	1
Сахарный диабет без органических поражений	1
Острое нарушение мозгового кровообращения с гемиплегией или параплегией	2
Хроническая почечная недостаточность с уровнем креатинина более 3 мг %	2
Сахарный диабет с органическими поражениями	2
Злокачественные опухоли без метастазов	2
Острые и хронические лимфо- и миелолейкозы	3
Лимфомы	2
Цирроз печени с портальной гипертензией	3
Злокачественные опухоли с метастазами	6
Синдром приобретенного иммунодефицита	6
Сумма баллов	

пациента) и, как правило, формируется в молодом возрасте.

Какой практический вывод следует из этого? Необходимо как можно раньше выявлять факторы риска. В амбулаторной карте, электронной истории болезни должны быть указаны уровни факторов риска. Врач, медицинская сестра, регистратор должны проводить регулярную проверку наличия в истории указаний на факторы риска и их динамику в зависимости от возраста: один раз в год, один раз в 3 года, один раз в 5 лет. Краткое профилактическое консультирование врач должен проводить при любом визите пациента, делая это независимо от возраста пациента и числа сопутствующих состояний.

Существуют ли “нормальные” значения факторов риска? Вряд ли уместно говорить об этом, но относительно безопасные уровни факторов риска представлены в таблице 4.

Практически каждый фактор риска имеет конкретное количественное описание, основанное на последних европейских и российских рекомендациях. Оценка нормальных значений биологических факторов риска предполагает, что их так называемый норматив зачастую определяется как целевой уровень в зависимости от категории риска, к которой принадлежит больной. Важно помнить, что коморбидный пациент, как правило, относится

к категории высокого и чаще всего к категории очень высокого риска. А “нормативы” таких поведенческих факторов риска, как низкая физическая активность или потребление алкоголя, определяет врач в зависимости от состояния больного.

Врач первичного звена должен четко представлять прогноз заболеваний, который является основой формирования плана лечебных и профилактических мероприятий. Для больных с множественной сочетанной патологией прогноз является наиболее важным. В практическом здравоохранении используется множество калькуляторов прогноза коморбидных пациентов. Наиболее известен индекс М. Charlson, который представляет собой оценку сопутствующих состояний в баллах [8]. Сумма баллов колеблется от 0 до 40 и используется для прогнозирования смертности. Для получения общей оценки суммируют баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, а также добавляют 1 балл на каждые 10 лет жизни при превышении пациентом 40-летнего возраста (50 лет — 1 балл, 60 лет — 2 балла и т.д.). Шкала Charlson представлена в таблице 5.

Отличие индекса Charlson — возможность использования оценки возраста пациента и определения смертности пациентов, которая при отсутствии коморбидности составляет 12%, при 1-2 баллах — 26%, при 3-4 баллах — 52%, а при сумме более

Таблица 6

Коморбидность при ССЗ и состояниях у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

Коморбидность	ИБС, частота (%)	ХСН, частота (%)	ФП, частота (%)	Инсульт, частота (%)
АГ	81,3	85,6	84,5	89,0
Гиперлипидемия	69,1	62,6	64,4	69,9
ИБС	—	72,1	63,5	58,1
Диабет	41,7	47,1	37,1	41,5
ХСН	36,3	—	50,9	37,2
ХБП	30,2	44,8	34,4	35,2

Примечание: адаптировано из: DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014 Aug;52(8):688-94. doi:10.1097/MLR.000000000000166. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 7

Наиболее частые сочетания при наличии 2 и 3 ССЗ/состояний у пациентов в возрасте ≥ 65 лет

Два заболевания/состояния	Частота (%)
АГ + гиперлипидемия	57,2
АГ + ИБС	36,8
АГ + диабет	32,7
ИБС + гиперлипидемия	31,3
Три заболевания/состояния	Частота (%)
АГ + ИБС + гиперлипидемия	35,8
АГ + гиперлипидемия + диабет	31,7
АГ + диабет + ИБС	21,5

Примечание: адаптировано из: Centers for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. 2014. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/index.html>. АГ — артериальная гипертензия, ИБС — ишемическая болезнь сердца.

5 баллов — 85%. Например, больной 55 лет с суммой баллов 2 по шкале Charlson, добавляем 1 балл за то, что возраст больного превышает 40 лет, но не достигает 60. Таким образом, общая сумма баллов — 3, что соответствует прогнозу 52%.

Раздел 2. Сердечно-сосудистая коморбидность

Большинство пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в реальной медицинской практике характеризуются сочетанием двух и более заболеваний и состояний, т.е. сердечно-сосудистой коморбидностью [9]. Это предъявляет дополнительные требования к наблюдению и лечению данной категории больных. В рамках настоящих клинических Рекомендаций рассматриваются наиболее распространенные и социально значимые из них: артериальная гипертензия (АГ), гиперхолестеринемия, ишемическая болезнь сердца (ИБС), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), фибрилляция предсердий (ФП). Кроме того, необходимо учитывать наличие сахарного диабета (СД) и хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с ССЗ, так как они во многом определяют риск сер-

дечно-сосудистых осложнений и выбор медикаментозной терапии.

Распространенность коморбидности значительно увеличивается после 65 лет. По данным литературы, у большинства пациентов с вышеуказанными диагнозами (65-90%) имеется сердечно-сосудистая коморбидность (таблица 6).

Наиболее частые комбинации при наличии 2 и 3 заболеваний/состояний представлены в таблице 7.

Общая характеристика пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью

Сердечно-сосудистая коморбидность — это наличие у пациента двух и более ССЗ и патологических состояний [10]. По данным регистра РЕКВАЗА (Амбулаторно-поликлинический регистр кардиоваскулярных заболеваний в Рязанской области), в амбулаторной практике такие пациенты суммарно составляют 78% случаев обращения пациентов по поводу ССЗ. Важно подчеркнуть, что по данным амбулаторных российских регистров доля лиц с АГ среди пациентов, обращающихся в поликлиники по поводу ССЗ, составляет более 90%. Именно поэтому в данных рекомендациях будут прежде всего представлены особенности медикаментозной терапии при наиболее частых вариантах сердечно-сосудистой коморбидности, включающей АГ.

Диспансерное наблюдение пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью

Диспансерное наблюдение (ДН) пациентов с множественными ССЗ является принципиально важным компонентом системы медицинской профилактической помощи населению. Для практического ведения (диспансерного наблюдения) данной категории больных в амбулаторной практике важно выделить ключевое заболевание, определяющее прогноз жизни. В зависимости от тяжести заболевания, резистентности к проводимой терапии может потребоваться наблюдение нескольких специалистов (врач общей практики/терапевт, кардиолог, невролог и т.д.).

Подробная информация нормативного и рекомендательного характера представлена в приказе

Минздрава России № 1344н “Об утверждении порядка диспансерного наблюдения” и методических рекомендациях “Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития” под редакцией С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина 2014г [11].

Особенности ДН у больных с сердечно-сосудистой коморбидностью:

1. Множественные показания к ДН.

2. Множественность целевых показателей, которых необходимо достичь в ходе наблюдения и лечения:

— целевой уровень АД на фоне антигипертензивной терапии (АГТ) при АГ;

— целевые значения показателей липидного профиля на фоне липидснижающей терапии при ИБС и других клинических проявлениях атеросклероза, при дислипидемии;

— целевой уровень международного нормализованного отношения (МНО) при лечении варфарином больных с ФП.

При оценке качества лечения следует оценивать процент достижения целевого результата для всей совокупности целевых показателей.

3. Более высокая значимость:

— междисциплинарного взаимодействия в ходе ДН;

— приверженности медикаментозному лечению;

— применения комбинированных лекарственных препаратов;

— использования ресурса льготного лекарственного обеспечения;

— регулярности плановых визитов в поликлинику и наличия индивидуального плана ДН;

— преемственности между амбулаторными и госпитальными этапами лечения (при наличии госпитализаций по поводу ССЗ за период ДН);

— использования самоконтроля АД, возможности применения дистанционных методов мониторинга целевых показателей, дистанционного консультирования специалистами поликлиники.

Критерии эффективности ДН пациентов с множественными ССЗ:

— снижение доли случаев экстренной госпитализации по поводу ССЗ, вызовов скорой медицинской помощи;

— доля лиц с АГ и достижением на фоне АГТ целевого артериального давления (АД) (критерий стойкого достижения целевого АД по данным самоконтроля — усредненный уровень АД менее 135/85 мм рт.ст. с определением АД каждый день утром (дважды с интервалом 1-2 мин) и вечером (дважды с интервалом 1-2 мин));

— доля лиц с дислипидемией, у которых достигнуты на фоне терапии целевые значения

показателей липидного профиля (общего холестерина (ОХС), холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛНП));

— доля лиц с достижением целевых значений МНО (при назначении антикоагулянтной терапии варфарином больным с ФП; критерий: $\geq 60\%$ — значение показателя находится в целевом диапазоне);

— доля лиц с впервые выявленными ССЗ и развитием их осложнений (инфаркт миокарда (ИМ), мозговой инсульт) в ходе ДН.

Диагностические подходы принципиально не отличаются при наличии/отсутствии коморбидности. Важным является первоочередное использование методов диагностики с несколькими показаниями к их применению при ССЗ (электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭхоКГ), измерение АД, клинический анализ крови, липидного профиля, уровня креатинина, глюкозы, электролитов в крови и др.). Это позволяет оптимизировать лечебно-диагностический процесс при сердечно-сосудистой коморбидности, определить показания к последующему применению более сложных специфических методов с меньшим числом показаний к их осуществлению. Таким образом, при прочих равных условиях следует отдавать предпочтение методам лабораторной и функциональной диагностики с множественностью показаний к их применению.

Медикаментозная терапия пациентов с сердечно-сосудистой коморбидностью

При сердечно-сосудистой коморбидности, с ростом числа ССЗ и их осложнений, увеличивается число показаний к назначению ряда групп лекарственных препаратов. При множественности показаний к медикаментозному лечению ССЗ и их осложнений важно выделять **обязательные показания** (на основании доказанного благоприятного действия на прогноз конкретной группы лекарственного препарата без адекватного варианта замены на лекарственный препарат другой группы) и **показания к возможному применению** (доказанное благоприятное действие на прогноз, клиническое течение ССЗ, качество жизни пациента, наличие возможности адекватной замены на лекарственный препарат другой группы). Возможное показание может быть предпочтительным в случае, если препарат данной группы одновременно показан и для лечения другой сердечно-сосудистой патологии у конкретного пациента. Таким образом, в дополнение к обязательным назначениям при коморбидности (в т.ч. при сердечно-сосудистой) предпочтительным является комбинированное применение лекарственных препаратов, для которых имеются множественные (два и более) показания к возможному их назначению. На рисунке 1 представлены возможные сочетания лекарственных препаратов у пациентов с коморбидной патологией.

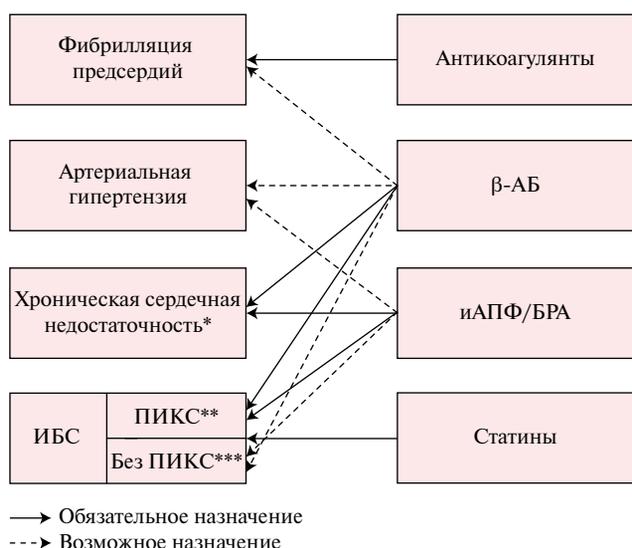


Рис. 1. Сочетание обязательных и возможных показаний к назначению антиагрегантов, β-АБ, иАПФ и статинов больным с сочетанием АГ, ИБС, ХСН.

Примечание: * — обязательное назначение при ХСН с ФВ <40%, возможное — при ФВ ≥40%. ** — обязательное назначение при ПИКС. *** — возможное. БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ПИКС — постинфарктный кардиосклероз, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

Артериальная гипертензия

В 2018г были опубликованы новые Европейские рекомендации по лечению АГ, вызвавшие значительный интерес отечественных клиницистов [12]. Наряду с приверженностью ко многим положениям, разработанным в предыдущие годы (классификация АГ, факторы риска и ассоциированные заболевания, подходы к комбинированной медикаментозной терапии и др.), в них даются новые критерии по уровням АД, с которых надо начинать лечение у больных различных возрастных групп (18-65 лет — 140/90 мм рт.ст. и более; 65-79 лет — 140/90 мм рт.ст. и более; 80 лет и старше — 160/90 мм рт.ст. и более). При высоком/нормальном АД (130-135/85-89 мм рт.ст.) медикаментозная терапия обычно не рекомендуется.

Целевой уровень систолического АД должен быть меньше 140 мм рт.ст., а диастолического — меньше 90 мм рт.ст. у всех пациентов с АГ независимо от возраста и коморбидности. У больных в возрасте до 65 лет оптимальным является систолическое АД 120-129 мм рт.ст., в возрасте 65 лет и старше — 130-139 мм рт.ст. Данные рандомизированных клинических исследований показали улучшение прогноза (снижение общей смертности, сердечно-сосудистых осложнений, инсульта и др.) при этих уровнях АД.

Антагонисты кальция (АК), блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), сартаны), диуретики являются антигипертензивными препаратами первого ряда в большинстве клинических ситуаций. Бета-адреноблокаторы (β-АБ) могут быть добавлены к лечению в случае специфических показаний, таких как ХСН, ИБС, аритмии. Подчеркивается, что β-АБ в меньшей степени снижают риск развития инсульта в сравнении с препаратами первого ряда. Препаратами резерва для лечения резистентной АГ являются спиронолактон и альфа-адреноблокаторы (α-АБ). Ключевую роль играют не только показания, но и противопоказания для назначения различных групп антигипертензивных препаратов (таблицы 8 и 9). С учетом отсутствия абсолютных противопоказаний назначение дигидропиридиновых АК должно рассматриваться у коморбидных пациентов с АГ в первую очередь.

Медикаментозная терапия при сочетании АГ, ИБС и ХСН:

— Не менее одного антигипертензивного препарата из групп иАПФ/блокаторов рецепторов к ангиотензину (БРА), АК, диуретиков.

— иАПФ/БРА, β-АБ при ИБС (постинфарктный кардиосклероз (ПИКС)) и ХСН (при фракции выброса (ФВ) <40%).

— Антиагреганты при документированной ИБС, в т.ч. двойная антиагрегантная терапия в течение 12 мес. после острого коронарного синдрома (ОКС), в течение 6-12 мес. после чрескожного коронарного вмешательства без ОКС.

Таблица 8

Антигипертензивная терапия у коморбидных пациентов

Этапы АГТ	АГ + ИБС	АГ + ХСН (ФВ <40%)	АГ + ФП
Этап 1	1. иАПФ/БРА + β-АБ/АК 2. АК + Д/β-АБ 3. β-АБ + Д	иАПФ/БРА + Д + β-АБ	иАПФ/БРА + β-АБ/АКнд β-АБ + АКд
Этап 2	Тройная комбинация лекарственных препаратов	иАПФ/БРА + Д + β-АБ + ААР	1. иАПФ/БРА + β-АБ + АКд/Д 2. β-АБ + АКд + Д
Этап 3	Тройная комбинация + ААР или β-АБ/α-АБ	—	—

Примечание: ААР — антагонист рецепторов к альдостерону (спиронолактон или эплеренон), АК — антагонист кальция, АКд — антагонист кальция дигидропиридиновый, АКнд — антагонист кальция недигидропиридиновый, Д — диуретик (тиазидный/тиазидоподобный; при ХСН, ХБП возможно назначение петлевого диуретика).

Противопоказания для назначения антигипертензивных препаратов

Группы препаратов	Противопоказания
Тиазидные диуретики	Подагра
β-АБ	Бронхиальная астма Брадикардия меньше 60 в минуту Синоатриальная блокада и атриовентрикулярная блокада высокой степени
Дигидропиридиновые антагонисты кальция	Нет
Пульсурежающие антагонисты кальция	Сниженная систолическая функция левого желудочка (ФВ <40%) Брадикардия меньше 60 в минуту Синоатриальная блокада и атриовентрикулярная блокада высокой степени
иАПФ	Беременность Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий Ангioneвротические отеки в анамнезе
БРА (сартаны)	Беременность Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л) Двусторонний стеноз почечных артерий

Примечание: β-АБ — бета-адреноблокаторы, БРА — блокаторы рецепторов ангиотензина II, иАПФ — ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, ФВ — фракция выброса.

— Статины при документированной ИБС, атеросклерозе, после ишемического инсульта, транзиторной ишемической атаки (ТИА), высоком риске сердечно-сосудистых осложнений.

— Спиринолактон при резистентной АГ и ХСН (при ФВ <40%).

Аспирин не эффективен и не должен назначаться для профилактики тромбоэмболических осложнений у пациентов с ФП. В случае сочетания ФП и ОКС с коронарным стентированием проводится тройная антитромботическая терапия (аспирин + клопидогрел + антикоагулянт в уменьшенной дозе) 1-6 мес., затем двойная (аспирин или клопидогрел + антикоагулянт в уменьшенной дозе) до 12 мес. При ОКС без стентирования — двойная антитромботическая терапия (аспирин или клопидогрел + антикоагулянт в уменьшенной дозе) в течение 12 мес. При плановом стентировании (без ОКС) — тройная антитромботическая терапия на протяжении 1 мес. с последующей двойной в течение 6-12 мес. В дальнейшем продолжается терапия антикоагулянтами в стандартных дозах, а антиагреганты отменяются. Длительность терапии может изменяться в зависимости от степени риска ишемических и геморрагических осложнений.

У коморбидных пациентов особое значение имеет приверженность лечению и возможность ее оценки в динамике. Недостаточная приверженность к терапии имеет более выраженное негативное влияние на прогноз у коморбидных пациентов. Для оценки приверженности к лечению в амбулаторно-поликлинической практике целесообразно использовать простой валидизированный опросник Мориски-Грина (вариант с 4 вопросами) на визите в поликлинику либо путем опроса по телефону.

Ниже приведены текст опросника и критерии оценки полученных результатов.

Шкала оценки приверженности Мориски-Грина [13]:

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?
2. Не относитесь ли вы иногда невнимательно к часам приема лекарственных средств?
3. Не пропускаете ли вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?
4. Если вы чувствуете себя плохо после приема лекарственных средств, не пропускаете ли вы следующий прием?

За каждый ответ “Нет” начисляется 1 балл. Приверженными к лечению считаются больные, набравшие 4 балла. Больные, набравшие 2 балла и менее, считаются неприверженными. Больные, набравшие 3 балла, находятся в группе риска по развитию неприверженности.

При нарастании выраженности коморбидности возрастает роль льготного лекарственного обеспечения, в частности в связи с возрастающей стоимостью многокомпонентной медикаментозной терапии, что имеет существенное значение для пациентов (особенно пенсионного возраста, которые составляют большинство случаев сердечно-сосудистой мультиморбидности). Следует шире использовать дистанционное консультирование коморбидных пациентов с АГ специалистами поликлиники (по телефону) с возможностью коррекции схемы АГТ и фиксации этих изменений в амбулаторной карте (дистанционная коррекция схемы АГТ).

Раздел 3. Метаболический синдром

Метаболический синдром (МС) — это не заболевание, а совокупность расстройств, предраспола-

Критерии диагностики метаболического синдрома [15]

Основной	
Абдоминальное ожирение	Окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин
Дополнительные	
АГ	АД >140/90 мм рт.ст.
Повышение уровня триглицеридов	>1,7 ммоль/л
Снижение концентрации ХС ЛВП	<1,0 ммоль/л у мужчин; <1,2 ммоль/л у женщин
Повышение концентрации ХС ЛНП	>3,0 ммоль/л
Гипергликемия натощак	Глюкоза в плазме крови натощак >6,1 ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	Глюкоза в плазме крови через 2 ч после теста толерантности к глюкозе в пределах >7,8 и <11,1 ммоль/л
Наличие у пациента абдоминального ожирения и любых двух из дополнительных критериев служит основанием для диагностики метаболического синдрома	

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, ХС ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

гающих к развитию серьезной сердечно-сосудистой патологии и СД (таблица 10). Практическое значение выделения МС заключается в том, что воздействие на его компоненты является основой для мероприятий по первичной профилактике ССЗ [14].

При развитии МС наблюдается 5-кратное увеличение риска СД 2 типа и 2-кратное повышение риска развития ССЗ в течение последующих 5-10 лет. Кроме того, у пациентов с МС в 2-4 раза увеличивается риск инсульта, в 3-4 раза — ИМ, в 2 раза повышается риск смерти от этих заболеваний по сравнению с пациентами без МС вне зависимости от анамнеза сердечно-сосудистых событий [15].

Принципы лечения метаболического синдрома

Краеугольным камнем в лечении МС являются немедикаментозные методы — рациональное питание, повышение физической активности, отказ от вредных привычек, т.е. формирование здорового образа жизни (ЗОЖ) [16]. При недостаточной эффективности немедикаментозного лечения приступают к лекарственной терапии имеющихся компонентов МС (таблица 11).

Лечение артериальной гипертензии

Шаг 1. Немедикаментозное лечение: снижение веса, регулярные физические нагрузки, исключение курения и алкоголя. Немедикаментозное лечение АГ у пациентов с МС представляется исключительно важным, так как снижение веса само по себе приводит к понижению АД.

Шаг 2. Медикаментозное лечение.

Принципы медикаментозного лечения АГ у пациентов с МС такие же, как у всех больных с АГ, и зависят от степени и стадии АГ, наличия факторов риска и ассоциированных состояний [17, 18]. Однако подходить к назначению антигипертензивных препаратов в этой популяции рекомендуется особенно тщательно, так как некоторые из лекарственных средств способствуют усилению метаболических нарушений. Предпочтительно

использовать антигипертензивные препараты, которые могут улучшить или, по крайней мере, не ухудшить чувствительность к инсулину. К таким средствам относятся блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (БРА, иАПФ) и блокаторы кальциевых каналов (БКК) (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые), а также агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов. Эти группы лекарств не влияют негативно на липидный и углеводный обмен и показали свою высокую эффективность в снижении АД и улучшении прогноза при АГ, в том числе — уменьшении новых случаев развития СД 2 типа.

Степень 1 — препараты первой линии при МС: БРА, иАПФ и БКК (как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые). При неэффективности монотерапии довольно рано проводится комбинированная терапия: БРА + БКК, иАПФ + БКК. Сочетание иАПФ и БРА не рекомендуется.

Степень 2 — при неэффективности вышеуказанных комбинаций добавляются агонисты I₂-имидазолиновых рецепторов (моксонидин, рилменидин), или мочегонные (индапамид, хлорталидон, гипотиазид), или кардиоселективные β-АБ (небиволол, бисопролол, метопролола сукцинат медленного высвобождения), или препараты этой же группы с вазодилатирующими свойствами: небиволол и неселективный β-АБ — карведилол.

Степень 3 — у пациентов с МС, протекающим с резистентной АГ, проводят многокомпонентную гипотензивную терапию указанными выше препаратами с обязательным включением блокаторов минералокортикоидных рецепторов (эплеренон или верошпирон).

Степень 4 — реже назначаются α-АБ (доксазозин, празозин), которые также снижают инсулинорезистентность, улучшают углеводный и липидный обмен, но могут вызывать постуральную гипотензию, в связи с чем их целесообразно комбинировать с β-АБ.

Таблица 11

Стратегии вмешательства в зависимости от общего сердечно-сосудистого риска и уровня ХС ЛНП

Суммарный сердечно-сосудистый риск (SCORE), %	Уровни ХС ЛНП				
	<70 мг/дл <1,8 ммоль/л	От 70 до <100 мг/дл От 1,8 до <2,6 ммоль/л	От 100 до <155 мг/дл От 2,6 до <4,0 ммоль/л	От 155 до <190 мг/дл От 4,0 до <4,9 ммоль/л	≥190 мг/дл ≥4,9 ммоль/л
<1	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии
Класс/уровень	I/C	I/C	I/C	I/C	IIa/A
≥1 до <5	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии
Класс/уровень	I/C	I/C	IIa/A	IIa/A	I/A
≥5 до <10, или высокий риск	Рекомендации по ЗОЖ	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ и медикаментозная терапия для большинства пациентов	Рекомендации по ЗОЖ и медикаментозная терапия для большинства пациентов	Рекомендации по ЗОЖ и медикаментозная терапия для большинства пациентов
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A
≥10, или очень высокий риск	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии	Рекомендации по ЗОЖ, при отсутствии контроля — решение о назначении медикаментозной терапии
Класс/уровень	IIa/A	IIa/A	I/A	I/A	I/A

Примечание: ЗОЖ — здоровый образ жизни, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

При многокомпонентной терапии предпочтительнее использовать фиксированные комбинации. Необходимо следить за потреблением соли и использованием препаратов, которые повышают АД: нестероидные противовоспалительные средства, гормоны и др.

Вопрос о назначении дезагрегантов в качестве первичной профилактики ССЗ при МС и АГ окончательно не решен. При очень высоком сердечно-сосудистом риске (риск по шкале SCORE более 10%) следует рассмотреть вопрос о назначении ацетилсалициловой кислоты при условии хорошего контроля АД. При наличии факторов риска эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) ацетилсалициловая кислота может назначаться под “прикрытием” ингибиторов протонной помпы (ИПП) и/или ребамипида — универсального гастроэнтеропротектора. Клопидогрел

рекомендуется как альтернативная антитромбоцитарная терапия при непереносимости аспирина.

Дислипидемии

Гиполипидемическая терапия при МС также проводится по общим принципам, с учетом суммарного сердечно-сосудистого риска.

Шаг 1. Снижение веса, рациональное питание, определение сердечно-сосудистого риска по шкале SCORE.

Шаг 2. У пациентов с МС, как правило, имеется высокий сердечно-сосудистый риск (риск по шкале SCORE 5-10%), поэтому показано медикаментозное лечение и в первую очередь применение статинов (ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы) с достижением целевого уровня ЛНП 2,6 ммоль/л и ниже или снижения уровня ЛНП на 50% от исходного, если до назначения статинов он находился в пределах 2,6-5,1 ммоль/л.

Таблица 12

Неалкогольная жировая болезнь печени и коморбидные состояния

Заболевание	Подклассы	Наиболее частые сопутствующие заболевания
Неалкогольная жировая болезнь печени	Неалкогольная жировая дистрофия печени	Алкогольная жировая болезнь печени
	Простой стеатоз	Лекарственная жировая болезнь печени
	Стеатоз и лобулярное воспаление легкой степени	Жировая дистрофия печени, связанная с гепатитом С (генотипа 3)
	НАСГ	Другие
	Ранняя стадия НАСГ: отсутствие фиброза или фиброз легкой степени (F0-F1)	Гемохроматоз Аутоиммунный гепатит Целиакия
	НАСГ с фиброзом: выраженный (\geq F2) или тяжелый (\geq F3, образование мостиков) фиброз	Болезнь Вильсона А/гипобеталипротеинемия, липоатрофия
	НАСГ-цирроз (F4)	Гипофункция гипофиза, гипотиреоз
	Гепатоцеллюлярный рак	Голодание, парентеральное питание Врожденные нарушения обмена (болезнь Вольмана (дефицит лизосомной кислой липазы))

Примечание: НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Шаг 3. Интенсификация снижения ХС ЛНП может быть достигнута добавлением эзетимиба, механизм действия которого заключается в нарушении абсорбции холестерина.

Шаг 4. При невозможности достичь целевых уровней ЛНП или сохраняющемся высоком уровне триглицеридов назначаются фибраты (фенофибрат, гемфиброзил). Фенофибрат (но не гемфиброзил) можно комбинировать со статинами. Не рекомендуется принимать фибраты при желчнокаменной болезни (ЖКБ).

Препараты никотиновой кислоты и секвестранты желчных кислот для длительного лечения при МС не рекомендуются.

Нарушение толерантности к глюкозе

Шаг 1. Рациональное питание с ограничением высокоусвояемых углеводов и животных жиров, физические нагрузки.

Шаг 2. Лекарственная терапия (препарат выбора — метформин, возможно использование акарбозы). Эффективность новых поколений сахароснижающих препаратов у больных с МС не изучалась.

Ожирение

Шаг 1. Снижение веса с помощью немедикаментозных методов лечения (диета, физические нагрузки) до достижения индекса массы тела (ИМТ) 20–25 кг/м², окружность талии (ОТ) менее 94 см у мужчин и менее 80 см у женщин [18].

Шаг 2. Медикаментозное лечение (орлистат, метформин, акарбоза, лираглутид).

Шаг 3. Бариатрическая хирургия.

Раздел 4. Коморбидные состояния при неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает в себя стеатоз, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) и цирроз печени. Важным критерием, отлича-

ющим НАЖБП от алкогольной болезни печени, служит факт отсутствия употребления пациентами алкоголя в гепатотоксичных дозах, т.е. более 40 г чистого этанола в сутки для мужчин и более 20 г — для женщин [17]. Большая часть случаев НАЖБП ассоциирована с МС [18, 19]. Ряд авторов считают, что НАЖБП является печеночным компонентом МС. НАЖБП, как правило, сочетается с рядом коморбидных состояний. Наиболее частые из них представлены в таблице 12.

Скрининговое обследование для выявления НАЖБП показано пациентам с наличием доказанных ассоциированных состояний:

- ожирение;
- СД 2 типа;
- дислипидемия;
- МС.

Кроме того, повышать риск НАЖБП могут следующие ассоциированные заболевания:

- синдром поликистозных яичников;
- гипотиреоз;
- синдром обструктивного апноэ сна;
- гипогонадизм;
- гипопитуитаризм;
- панкреатодуоденальная резекция;
- дефицит витамина D, а также прием тамоксифена.

Для НАЖБП характерна атерогенная дислипидемия, включающая:

- гипертриглицеридемию;
- повышение уровня ХС ЛНП;
- снижение концентрации холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС ЛВП);
- повышение уровня апо-В;
- увеличение содержания атерогенных малых плотных частиц ЛНП;
- высокий уровень свободных жирных кислот в плазме крови.

При НАЖБП на фоне МС обнаруживаются:

- избыточная масса тела (ИМТ >27 кг/м²);
- увеличение ОТ (более 94 см у мужчин и 80 см у женщин);
- АГ;
- гипергликемия натощак (>100 мг/дл);
- повышение уровня триглицеридов в сыворотке (>150 мг/дл);
- низкий уровень ХС ЛВП (≤ 40 мг/дл у мужчин, ≤ 50 мг/дл у женщин).

Пошаговый план обследования пациентов с подозрением на наличие НАЖБП [1]:

Шаг 1. Оценка антропометрических показателей (рост, масса тела, ИМТ, ОТ, окружность бедер (ОБ), отношение ОТ/ОБ).

Если талия пациента превышает 80 и 94 см соответственно у женщин и мужчин, надо подумать о возможности увеличения висцеральной жировой ткани, что служит основой для липолиза и освобождения большого пула свободных жирных кислот, которые устремляются в печень по воротной вене. Для диагностики ожирения необходимо рассчитывать ИМТ по формуле: $\text{ИМТ} = \text{масса тела, кг} / (\text{рост, м})^2$.

- В норме ИМТ 20–25 кг/м².
- При избыточной массе ИМТ 25–29,9 кг/м².
- При ожирении I степени ИМТ 30–34,9 кг/м².
- При ожирении II степени ИМТ 35–39,9 кг/м².
- При ожирении III степени ИМТ >40 кг/м².

Для установления типа ожирения производят измерение трех показателей: ОТ, ОБ, отношение ОТ/ОБ. ОТ измеряется в положении стоя на уровне пупка — на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним боковым краем ребер. ОБ измеряют на уровне больших вертелов бедренных костей.

Для абдоминального (висцерального) ожирения характерно:

- ОТ у женщин больше 80 см, у мужчин — больше 94 см,
- ОТ/ОБ у мужчин больше 1,0, у женщин — больше 0,85.

Шаг 2. Клинический и биохимический анализы крови.

Основное внимание следует уделить оценке уровня печеночных ферментов, общего билирубина, альбумина. Если уровень аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) повышен, необходимо провести дифференциальный диагноз заболеваний, которые могут проявляться гиперферментемией. С этой целью целесообразно исследование серологических маркеров вирусных гепатитов (HBsAg, anti-HCV; при выявлении последних — исследование HBV-DNA, HCV-

RNA). При подозрении на аутоиммунное повреждение печени следует оценить уровень антител (ANA, ASMA, AMA).

При НАЖБП активность трансаминаз в сыворотке крови, отражающая клеточную дистрофию, обычно не превышает 4–5-кратный уровень. В большинстве случаев преобладает активность АЛТ. В случае преобладания активности АСТ соотношение АСТ/АЛТ, как правило, не превышает 1,3, но возрастает при выраженном фиброзе. Учет этого соотношения может быть полезным при проведении дифференциального диагноза с алкогольной болезнью печени (когда соотношение АСТ/АЛТ часто >2), болезнью Вильсона (соотношение АСТ/АЛТ может превышать 4,5). Степень повышения АСТ и АЛТ не является точным показателем тяжести процесса и не коррелирует с выраженностью стеатоза и фиброза печени. Принято считать, что вероятность НАСГ выше, если активность сывороточных трансаминаз превышает верхнюю границу нормальных значений более чем в 2 раза, но нормальные показатели активности трансаминаз не позволяют надежно исключить НАСГ и фиброз печени.

Уровень γ -глутамилтрансферазы повышен у большинства пациентов, как правило, не более чем в 2 раза, в ряде случаев это может быть единственным отклонением в биохимическом анализе. Повышение уровня щелочной фосфатазы наблюдается у трети больных и также обычно не превышает норму более чем в 2 раза. Примерно в 20% случаев выявляется умеренное повышение содержания общего билирубина за счет прямой фракции (в 1,5–2 раза).

Шаг 3. Определение уровня глюкозы, инсулина в крови натощак и расчет показателя НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance).

Проявлением СД служит повышение глюкозы более 6,1 ммоль/л натощак, более 11,1 ммоль/л при случайном определении. Инсулинорезистентность характеризуется повышением содержания инсулина в сыворотке крови при нормальном или повышенном уровне глюкозы.

Для выявления инсулинорезистентности можно использовать следующие показатели:

1. Уровень инсулина в плазме натощак. Значение показателя больше 18 мкЕд/мл расценивается как базальная гиперинсулинемия; одновременное определение уровня С-пептида в крови подтверждает полученный результат.

2. Гомеостатическая модельная оценка — расчет показателя НОМА-IR по формуле: $\text{НОМА-IR} = \text{инсулин плазмы натощак (мкЕд/мл)} \times \text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} / 22,5$. При инсулинорезистентности НОМА-IR $>2,27$.

3. Индекс Саго — отношение глюкозы (ммоль/л) к уровню инсулина натощак (мкЕд/мл). При инсулинорезистентности индекс менее 0,33.



Рис. 2. Снижение веса приводит к регрессии стеатоза, фиброза и разрешению неалкогольного стеатогепатита (адаптировано из: Hannah WN, et al. Clin Liver Dis. 2016;20:339-50).

Примечание: * — в зависимости от снижения веса. НАСГ — неалкогольный стеатогепатит.

Шаг 4. Исследование липидного профиля (триглицериды, холестерин липопротеинов очень низкой плотности (ХС ЛОНП), ХС ЛВП).

Лица, страдающие НАЖБП, относятся к пациентам высокого сердечно-сосудистого риска. Именно поэтому для них важно знать целевые значения ОХС и ХС ЛНП. Для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска необходимо добиваться значений ЛНП ниже 2,5 ммоль/л, а ОХС — ниже 4,5 ммоль/л.

Шаг 5. Ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости.

Признаками жировой дистрофии печени по данным УЗИ считаются следующие признаки:

- диффузное увеличение “яркости” печеночной паренхимы, при этом эхогенность печени превышает эхогенность почек;
- нечеткость сосудистого рисунка;
- дистальное затухание эхосигнала.

УЗИ имеет высокую чувствительность (89%) и специфичность (93%) в выявлении НАЖБП, если содержание жира в печени превышает 30%. В диагностике НАЖБП можно использовать такие методы визуализации печени, как компьютерная и магнитно-резонансная томография (КТ и МРТ). При проведении КТ печени основными признаками НАЖБП выступают:

- снижение рентгеноплотности печени, которая в норме составляет 50-75 HU, на 3-5 HU;
- рентгеноплотность печени меньше рентгеноплотности селезенки;
- более высокая плотность внутривенных сосудов, воротной и нижней полой вен по сравнению с печеночной тканью.

МРТ печени с использованием фазового контраста позволяет количественно оценить степень жировой инфильтрации. Очаги снижения интен-

сивности на T1-взвешенных изображениях могут свидетельствовать о локальном накоплении жира. Методы визуализации не могут использоваться в дифференцировании стеатоза печени от НАСГ.

Шаг 6. Если при применении всех перечисленных диагностических методов в правомочности диагноза НАЖБП все же остаются сомнения, необходимо проведение биопсии печени — метода, позволяющего с высокой степенью достоверности провести дифференциальный диагноз между стеатозом и НАСГ, оценить стадию фиброза и на основании гистологических данных прогнозировать дальнейшее течение заболевания, а также исключить другие причины поражения печени.

Лечение неалкогольной жировой болезни печени

Модификация образа жизни

Во всех случаях необходимо начинать с модификации образа жизни. Продемонстрировано, что диета и физические нагрузки не только способствуют снижению массы тела, повышению инсулиночувствительности, но и улучшают гистологическую картину у больных НАЖБП, уменьшают выраженность воспаления при НАСГ.

Доказано, что даже умеренное уменьшение калорийности рациона сопровождается значительным снижением активности печеночных ферментов и регрессом воспалительных изменений в печени. Необходимо добиваться плавного снижения массы тела: первоначально — на 10% и не более чем на 0,5-1,0 кг в неделю. Влияние снижения веса на течение НАЖБП показано на рисунке 2.

Пациентам с НАЖБП рекомендуется ежедневная физическая активность. Умеренные аэробные нагрузки, например ежедневная ходьба в среднем темпе не менее 30 мин с достижением 12 тыс. шагов в сутки, способствуют снижению массы тела и уменьшению выраженности стеатоза печени.

При неэффективности этих методов могут быть использованы фармакологические препараты, снижающие массу тела: орлистат и лираглутид под торговым наименованием Саксенда в суточной дозе 3 мг. Мы приводим торговое название данного лекарственного средства в связи с тем, что только такая дозировка зарегистрирована и в США FDA, и в нашей стране для применения у пациентов с ожирением и без СД 2 типа.

При наличии морбидного ожирения с ИМТ более 40 кг/м², неэффективности терапевтических мер по снижению массы тела возможно применение хирургических методов лечения ожирения. Наиболее часто применяемые бариатрические операции: “слив” (рукавная гастропластика) и бандажирование желудка.

Медикаментозное лечение неалкогольной жировой болезни печени в условиях коморбидности

Клинические ситуации	Препараты
Прогрессирующее течение НАЖБП	Пиоглитазон, 30 мг/сут. Токоферола ацетат, 800 МЕ/сут.
НАЖБП с ожирением	Орлистат, 360 мг/сут.
НАЖБП с сахарным диабетом 2 типа	Инсулиновые сенситайзеры (метформин, тиазолидиндионы, пиоглитазон); антагонисты GLP-1: лираглутид, эксенатид
НАЖБП с гиперхолестеринемией	Статины (аторвастатин, розувастатин, эзетимиб)
НАЖБП с синдромом внутрипеченочного холестаза	Урсодезоксихолевая кислота, 500–750 мг/сут.
НАЖБП с артериальной гипертонией	Блокаторы рецепторов ангиотензина II (телмисартан, лозартан, ирбесартан), ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Примечание: НАЖБП — неалкогольная жировая болезнь печени.

Для лечения НАЖБП можно рекомендовать применение следующих препаратов: **метформин, статины, пиоглитазон, урсодезоксихолевая кислота (УДХК)**. Особенности использования метформина и пиоглитазона были рассмотрены в ранее опубликованных Рекомендациях. Тактика фармакотерапии у коморбидных пациентов с НАЖБП представлена в таблице 13.

Остановимся на особенностях использования при НАЖБП статинов и УДХК.

Пациентам с НАЖБП и дислипидемией показано **применение статинов**. Применение статинов обычно не только не приводит к повышению уровня АЛТ и риска развития стеатоза, но, напротив, может отмечаться даже улучшение показателей, отражающих состояние печени. Учитывая, что пациенты с НАЖБП относятся к группе высокого сердечно-сосудистого риска, им требуется терапия мощными статинами: аторвастатином или розувастатином для достижения снижения уровня ХС ЛНП в среднем на 50%.

Применение УДХК у пациентов с НАЖБП является патогенетически обоснованным. Накоплена убедительная доказательная база эффективности и мультитаргетности для препаратов УДХК, что позволяет назначать их у коморбидного пациента с НАЖБП [20]. Показано, что на фоне УДХК у больных НАСГ снижается уровень АЛТ и уменьшается выраженность стеатоза. УДХК — лекарственное средство с хорошим профилем безопасности, практически не дающее существенных побочных эффектов.

Ключевыми для понимания ценности применения УДХК являются следующие моменты: пациенты с НАЖБП, как правило, принимают одновременно несколько препаратов, относящихся к патогенетической терапии (наиболее часто статины, сахароснижающие препараты, инсулиносенситайзеры и др.), которые могут быть потенциально гепатотоксичны или приводят к отклонениям в “печеночных” пробах. Назначение УДХК у таких пациентов позволяет достигать не только биохимический

ответ (нормализация печеночных проб и улучшение функции печени), но и гистологический ответ (снижение воспалительных изменений и выраженности стеатоза).

Кроме того, препараты УДХК — традиционная и доказанная точка приложения при ЖКБ и билиарных дисфункциях (БД), что позволяет рассматривать УДХК в качестве препарата выбора при коморбидности с ЖКБ. Наличие дуоденогастрального рефлюкса у коморбидных пациентов — дополнительное показание для назначения УДХК.

В российском мультицентровом исследовании РАКУРС “Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с использованием препарата Урсосан” было показано, что применение УДХК в дозе 10–15 мг/кг в сутки длительностью 6 мес. и более вместе со статинами приводит к более существенному снижению показателей ОХС и ХС ЛНП, чем монотерапия статинами. Вторичный анализ исследования РАКУРС показал, что достоверное снижение этих показателей происходит как у пациентов с НАЖБП на стадии стеатоза, так и на стадии стеатогепатита. Применение УДХК при НАСГ оказывает положительное влияние на биохимические показатели, ведет к снижению активности АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, γ -глутамилтрансферазы и уменьшению выраженности стеатоза и воспаления по данным гистологического исследования печени. Гипохолестеринемический эффект УДХК обусловлен снижением всасывания холестерина в кишечнике, снижением синтеза холестерина в печени и уменьшением экскреции холестерина в желчь.

Серия исследований, проведенных на УДХК под торговым наименованием Урсосан, позволила разработать тактику терапевтических действий в таких случаях. При повышении АЛТ и АСТ более чем в 3 раза от верхних границ норм необходимо провести 3-месячный курс УДХК и затем, при достаточном снижении уровней аминотрансфераз,

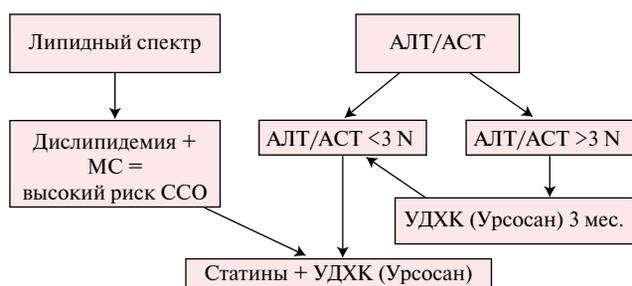


Рис. 3. Алгоритм лечения дислипидемии и неалкогольного стеатогепатита [10].

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспартатаминотрансфераза, МС — метаболический синдром, ССО — сердечно-сосудистые осложнения, УДХК — урсодезоксихолевая кислота.

подключить статины. Если повышение АЛТ и АСТ находится в диапазоне 1-3 нормы, можно сразу начинать с комбинированной терапии, включающей статины и УДХК [11]. На рисунке 3 представлен алгоритм ведения пациентов с НАЖБП и дислипидемиями.

Раздел 5. Стабильная ИБС, АГ и цереброваскулярные заболевания (сосудистая коморбидность)

Стратификация риска сердечно-сосудистых осложнений

При отсутствии ССЗ, ХБП, СД для определения степени риска сердечно-сосудистых осложнений применяется шкала SCORE (таблица 14). По шкале SCORE определяется 10-летний риск сердечно-сосудистой смерти у пациентов в возрасте 40-65 лет. У пациентов старше 65 лет риск сердечно-сосудистых осложнений определяется по выраженности индивидуальных факторов риска, приведенных ниже. Назначаемое лечение должно определяться полученной индивидуальной степенью риска (таблицы 15-17).

Перенесенные сердечно-сосудистые события резко повышают риск повторных событий. По данным уже упоминавшегося Фремингемского исследования, ожидаемая продолжительность жизни после перенесенного острого ИМ снижалась

Таблица 14

Шкала SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Систол. артериальное давление (мм рт.ст.)	Женщины		Возраст	Мужчины																
	Некурящие	Курящие		Некурящие	Курящие															
	4	5		6	7	8	4	5	6	7	8									
180	7	8	9	10	12	13	15	17	19	22	14	16	19	22	26	26	30	35	41	47
160	5	5	6	7	8	9	10	12	13	16	9	11	13	15	16	18	21	25	29	34
140	3	3	4	5	6	6	7	8	9	11	6	8	9	11	13	13	15	17	20	24
120	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	4	5	6	7	9	9	10	12	14	17
180	4	4	5	6	7	8	9	10	11	13	9	11	13	15	18	18	21	24	28	33
160	3	3	3	4	5	5	6	7	8	9	6	7	9	10	12	12	14	17	20	24
140	2	2	2	3	3	3	4	5	5	6	4	5	6	7	9	8	10	12	14	17
120	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	3	3	4	5	6	6	7	8	10	12
180	2	2	3	3	4	4	5	5	6	7	6	7	8	10	12	12	13	16	19	22
160	1	2	2	2	3	3	3	4	4	5	4	5	6	7	8	8	9	11	13	16
140	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	3	4	5	6	5	6	8	9	11
120	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	8
180	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	4	4	5	6	7	7	8	10	12	14
160	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3	2	3	3	4	5	5	6	7	8	10
140	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	3	4	5	6	7
120	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4	5
180	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	2	2	2	2	3	3	4
160	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	2	2	2	3
140	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	2	2
120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1

Примечание: Кардиология: национальное руководство. Ред. Е. В. Шляхто. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с. (Национальные руководства).

Таблица 15

Факторы риска развития ССЗ

Мужской пол
Курение
Дислипидемия
ОХС >4,9 ммоль/л
ЛНП >3,0 ммоль/л
ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин, <1,2 ммоль/л у женщин
Триглицериды >1,7 ммоль/л
Глюкоза плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л и/или нарушение толерантности к глюкозе
Ожирение (ИМТ ≥30 кг/м ²)
Абдоминальное ожирение (ОТ ≥94 см у мужчин, ≥80 см у женщин) (для лиц европейской расы)
Семейный анамнез ранних ССЗ (возраст ≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин)

Примечание: ИМТ — индекс массы тела, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОТ — окружность талии, ОХС — общий холестерин, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

в среднем на 10 лет. Регистр OACIS, изучавший риск развития повторного ИМ, показал, что максимальный риск повторного ИМ приходится на первый год после перенесенного острого ИМ, но на протяжении 5 лет наблюдения остается стабильно высоким [21].

В исследовании CAPRIE, показавшем эффективность клопидогрела в профилактике повторных сердечно-сосудистых событий у пациентов, перенесших острый ИМ, 26% имели мультифокальный атеросклероз [22]. При проведении ретроспективного анализа данных исследования участвовавших в нем больных разделили на две группы, которые в течение периода наблюдения (от 1 до 3 лет) имели или не имели подтвержденный объективным исследованием острый ИМ. Был проведен многомерный анализ с целью выявления независимых предикторов ИМ, что позволило определить семь исходных

Таблица 16

Определение степени сердечно-сосудистого риска [7]

Очень высокий риск
Документированная ИБС
Диабет с поражением органов или в сочетании с большими факторами риска: курением, выраженным повышением АД или холестерина
Тяжелая ХБП (рСКФ <30 мл/мин/1,73 м ²)
10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥10%
Высокий риск
ОХС >8 ммоль/л
ХС ЛНП >5,0 ммоль/л
АД >180/110 мм рт.ст.
Большинство пациентов с СД (за исключением молодых с СД I типа)
Пациенты с ХБП при рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²
10-летний риск смерти от ССЗ по SCORE ≥5%, но <10%
Умеренный риск
10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE ≥1-<5%
Низкий риск
10-летний риск смерти от ССЗ по шкале SCORE <1%

Примечание: АД — артериальное давление, ОХС — общий холестерин, рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

характеристик высокого риска острого ИМ при трехлетнем наблюдении:

1. Возраст 65 лет и старше.
2. СД.
3. Ишемический инсульт в анамнезе.
4. Острый ИМ в анамнезе.
5. Заболевание периферических артерий.
6. Стенокардия в анамнезе.
7. Исходный уровень креатинина выше 115 мкмоль/л.

Основная нагрузка по лечению пациентов с сосудистой коморбидностью ложится на врача

Таблица 17

Данные регистра REACH (Reduction of Atherothrombosis for Continued Health) [23]

Событие	Отношение рисков за 4 года (95% ДИ): пациенты с ишемическим событием в анамнезе	
	Атеросклероз одной сосудистой области, % (n=16 732)	Мультифокальный атеросклероз, % (n=5 158)
Общая смертность	12,05	17,65
Сердечно-сосудистая смертность	7,57	12,69
ИМ без смертельного исхода	4,13	6,01
Инсульт без смертельного исхода	5,92	10,74
Госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений	20,70	35,48
Сердечно-сосудистая смертность, ИМ и инсульт	15,72	25,02
Сердечно-сосудистая смертность, ИМ, инсульт и госпитализации по поводу сердечно-сосудистых осложнений	29,89	47,14

Примечание: ДИ — доверительный интервал, ИМ — инфаркт миокарда.

Показания для консультации кардиолога
и необходимые предварительные обследования на амбулаторном этапе

Консультация кардиолога должна осуществляться в кратчайшие сроки по выявлении нижеуказанной патологии или по выписке из стационара.

Кратность приема определяется кардиологом на основании тяжести заболевания и действующих рекомендаций.

1. Первые 12 мес. после перенесенного ИМ.
2. Первые 12 мес. после хирургического и интервенционного лечения сердечно-сосудистых заболеваний.
3. Первые 12 мес. после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии.
4. Первые 12 мес. после перенесенного инфекционного эндокардита.
5. АГ III стадии, рефрактерная к медикаментозной терапии.
6. После стационарного лечения по поводу угрожающих жизни нарушений ритма и проводимости, в т.ч. после установки электрокардиостимулятора.
7. Тяжелая ХСН (III-IV ФК).
8. Стенокардия напряжения (III-IV ФК).
9. Первичная легочная гипертензия.
10. Неясные боли в грудной клетке, требующие исключения стенокардии.
11. Выраженная одышка неясного генеза.
12. Фибрилляция предсердий: при наличии стойкой тахисистолии, частых пароксизмов, решение вопроса о проведении тромбопрофилактики.
13. Пороки сердца и сосудов любой этиологии, аневризма аорты.
14. Кардиомиопатия, перикардит, миокардит.
15. Выраженная дислипидемия, резистентная к назначению стандартных доз статинов.
16. Для решения вопроса о направлении на высокотехнологические методы лечения: коронароангиографию, хирургическое лечение аритмий, установку электрокардиостимулятора.

При подозрении на острые, угрожающие жизни состояния необходим немедленный вызов бригады скорой помощи. Любые сомнения врача должны решаться в пользу больного!

Необходимые обследования для консультации кардиолога в плановом порядке.

Обязательные:

- Клинический анализ крови.
 - Клинический анализ мочи.
 - Биохимический анализ крови: билирубин, креатинин, мочевиная кислота, глюкоза, АСТ, АЛТ, креатинфосфокиназа, ОХС, ЛНП, ЛВП, триглицериды, калий, натрий.
 - ЭКГ.
 - Рентгенография органов грудной клетки.
 - ЭхоКГ.
 - Дневник пациента по АД и частоте сердечных сокращений.
- Обязательно предупредить пациента о необходимости предоставить все имеющиеся медицинские данные, включая все имеющиеся выписные эпикризы и ЭКГ.

Дополнительно:**При аритмии:**

- Результаты обследования на уровень гормонов щитовидной железы (ТТГ-скрининг, при отклонении от нормы ТТГ по показаниям Т₃, Т₄, АТкТГ, АТкТПО).
- Коагулограмма (ПТИ, АЧТВ); МНО (при терапии варфарином).

При рефрактерном течении АГ:

- СМАД.
- УЗИ почек и надпочечников, щитовидной железы.
- УЗДГ сосудов почек (по показаниям).
- Гормоны щитовидной железы (ТТГ-скрининг, по показаниям Т_{3своб}, Т_{4своб}, АТкТГ, АТкТПО).
- Биохимический анализ мочи (микроальбуминурия по показаниям).

При отеках ног:

- Биохимический анализ крови (фибриноген, D-димер).
- УЗДГ вен нижних конечностей (по показаниям).
- Заключение сосудистого хирурга (по показаниям).

При одышке неясного генеза:

- Функция внешнего дыхания с бронхолитиком.
- Анализ крови на мозговой натрийуретический пептид.
- КТ органов грудной клетки (по показаниям).

При подозрении на перенесенную тромбоэмболию легочной артерии:

- ЭхоКГ (с оценкой давления в легочной артерии).
- КТ органов грудной клетки.

При сочетанной кардиологической и неврологической патологии:

- УЗДГ магистральных артерий головы и шеи.

При подозрении на заболевания соединительной ткани, ревматический генез порока сердца:

- Биохимический анализ крови (РФ, СРБ, АСЛО).

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСЛО — антистрептолизин-О, АСТ — аспаратаминотрансфераза, АТкТГ — антитела к тиреоглобулину, АТкТПО — антитела к тиреопероксидазе, АЧТВ — активированное частичное тромбопластиновое время, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, МНО — международное нормализованное отношение, ОХС — общий холестерин, ПТИ — протромбиновый индекс, РФ — ревматоидный фактор, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СРБ — С-реактивный белок, ТТГ — тиреотропный гормон, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, УЗИ — ультразвуковое исследование, ФК — функциональный класс, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

общей практики и участкового терапевта. Лечение и наблюдение наиболее тяжелых пациентов должен осуществлять кардиолог. Необходимый объем обследований и показания для консультации кардиолога представлены в таблице 18.

Лечебная тактика

Тромботическая окклюзия артерий, стенозирующий атеросклероз, тромбоэмболии являются причиной развития ИБС (ИМ, стенокардии), ишемии

головного мозга (ишемического инфаркта головного мозга, хронической ишемии, сосудистой деменции), почек (ХБП, почечной АГ), нижних конечностей (ишемия нижних конечностей). Антикоагулянтная и антитромбоцитарная терапии являются краеугольным камнем в лечении этих состояний.

Монотерапия малыми дозами аспирина (75-125 мг) достоверно эффективнее плацебо. Дополнительное назначение второго антитромбоцитарного

Индивидуальный выбор антигипертензивных препаратов

Бессимптомное поражение органов	Препараты
Гипертрофия левого желудочка	иАПФ, БКК, БРА
Бессимптомный атеросклероз	БКК, иАПФ
Микроальбуминурия	иАПФ, БРА
Почечная дисфункция	иАПФ, БРА
Отдельные группы и заболевания	Препараты
Изолированная систолическая гипертензия у пожилых	Диуретики, БКК
Сахарный диабет	иАПФ, БРА
Беременность	Метилдопа, β-АБ, антагонисты кальция
Сердечно-сосудистые события	Препараты
Перенесенное ОНМК	Любые препараты, эффективно снижающие АД
Перенесенный острый ИМ	β-АБ, иАПФ, БРА
Стенокардия	β-АБ, БКК
Сердечная недостаточность	Диуретики, β-АБ, иАПФ, БРА, блокаторы минералокортикоидных рецепторов
Аневризма аорты	β-АБ
ФП, контроль ритма	β-АБ, иАПФ, БРА, блокаторы минералокортикоидных рецепторов
ФП, контроль частоты	β-АБ, пульсурежающие БКК
Терминальная стадия ХБП, протеинурия	иАПФ, БРА
Атеросклероз периферических артерий	иАПФ, БКК

Примечание: β-АБ — бета-адреноблокатор, АД — артериальное давление, БКК — блокатор кальциевых каналов, БРА — блокатор рецепторов к ангиотензину, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, ИМ — инфаркт миокарда, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек.

препарата — ингибитора P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов (клопидогрел, прасугрел, тикагрелор) — позволяет снизить риск ишемических событий. Такая комбинация рекомендована в течение года после ИМ, ОКС и/или стентирования коронарной артерии.

Однако обратной стороной является повышение риска кровотечений, в том числе жизнеугрожающих, что не позволяет применять такую комбинацию неопределенно долго, в частности у пациентов с хронической ишемией. Комбинация антитромбоцитарных препаратов с антикоагулянтами также приводит к существенному росту геморрагических осложнений. В особых случаях (острый ИМ, стентирование коронарных артерий у пациентов с ФП) проводится ограниченная по времени (1 год) комбинированная терапия клопидогрелом или аспирином в сочетании с уменьшенными дозами антикоагулянтов (варфарин с поддержанием МНО на уровне 2,0-2,5, ривароксабан 15 мг/сут., дабигатрана этексилат 110 мг 2 раза в сутки или апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). При этом в первый месяц применяется тройная терапия: аспирин 100 мг + клопидогрел 75 мг + антикоагулянт в указанных выше дозах [23, 24].

Важные данные были получены в недавно закончившихся исследованиях COMPASS и PEGASUS [25, 26]. В исследовании COMPASS при лечении пациентов со стабильным течением ИБС и высоким риском острых коронарных событий добавление ривароксабана в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки к традиционной терапии аспирином 100 мг

привело к снижению риска ишемических событий, инсульта, сердечно-сосудистой и общей смертности. Исследование PEGASUS показало, что у пациентов, перенесших ИМ, после 1 года стандартной двойной антиагрегантной терапии проведение двойной антитромбоцитарной терапии аспирином 100 мг с тикагрелором в уменьшенной дозе 60 мг 2 раза в сутки на срок до 3 лет приводит к достоверному снижению риска сердечно-сосудистых событий (ИМ и ишемического инсульта). В обоих исследованиях достоверного роста тяжелых, угрожающих жизни кровотечений зарегистрировано не было.

Назначение статинов у пациентов с документированным атеросклерозом или высоким риском сердечно-сосудистых осложнений является обязательным, так как позволяет остановить прогрессирование атеросклероза и добиться стабилизации потенциально тромбогенных атеросклеротических бляшек. Показано назначение больших доз статинов (аторвастатин 40, 80 мг или розувастатин 20, 40 мг) для достижения целевого уровня ЛНП меньше 1,8 ммоль/л у пациентов с документированной ИБС или очень высоким риском. У пациентов высокого риска возможно применение меньших доз статинов для достижения целевого уровня ЛНП меньше 2,5 ммоль/л.

Выбор антигипертензивного препарата влияет на риск развития ССЗ (таблица 19).

Отдельно необходимо остановиться на лечении АГ у пожилых пациентов и пациентов старческого

Таблица 20

Целевое АД у пациентов пожилого и старческого возраста

60-80 лет	Меньше 150/90 мм рт.ст.
Старше 80 лет	Меньше 150/90 мм рт.ст.*
Нижняя граница АД	Не определена
Степень снижения АД	Индивидуальная

Примечание: * — у пациентов 80 лет и старше, если АД ниже 160/90 мм рт.ст., начало антигипертензивной терапии обычно не показано. АД — артериальное давление.

возраста. Более 70% мужчин и 80% женщин старше 70 лет имеют АГ. Действующие рекомендации определяют целевой уровень АД для пациентов старше 60 лет меньше 150/90 мм рт.ст., а для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при перенесенном инсульте или ТИА, ниже 140/90 мм рт.ст.

До настоящего времени окончательно не определено, с какого уровня АД требуется проведение АГТ у пациентов 80 лет и старше. По мнению ряда экспертов, при систолическом АД ниже 160 мм рт.ст. у пациентов старческого возраста АГТ не требуется. Целевым уровнем является снижение АД ниже 150 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения. До настоящего времени не определен допустимый нижний уровень диастолического АД, а это крайне важно для пациентов с систолической АГ, когда повышение систолического сопровождается снижением диастолического АД (таблица 20).

Снижение риска развития инсульта и деменции у пациентов пожилого и старческого возраста является ключевым вопросом АГТ. Целый ряд препаратов (дигидропиридиновые БКК, диуретики, иАПФ, сартаны) имеют доказательную базу по профилактике инсульта. Однако именно БКК и диуретики имеют такие доказательства для пациентов пожилого и старческого возраста с систолической АГ. В частности, в исследовании PATS индапамид показал достоверное снижение риска повторного инсульта у пациентов, уже перенесших ТИА или острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе. Индапамид, за счет длительного периода полувыведения, позволяет добиться стойкого контроля АД в течение суток. При прямом сравнении с гидрохлортиазидом, в эквивалентной дозе индапамид сильнее снижает АД и не вызывает существенных метаболических нарушений. Аналогичные данные по снижению риска инсульта были получены для БКК. В частности, нитрендипин в исследовании Syst-Eur на 42% снижал частоту развития инсультов. Эффективность препарата была также показана в группе пациентов с СД. С учетом вышесказанного, сочетание нитрендипина и индапамида является комбинацией выбора у пожилых пациентов с АГ [27, 29].

Причинами развития деменции являются болезнь Альцгеймера и сосудистая деменция. Болезнь Альцгеймера характеризуется тремя neuropathological изменениями в головном мозге: внеклеточными агрегатами β -амилоида, образованием амилоидных бляшек и нейросинаптическими нарушениями. БКК могут улучшать цереброваскулярную перфузию и ослаблять β -амилоид-опосредованную нейродегенерацию. Такие результаты были получены для нитрендипина, но не для амлодипина и нифедипина [28, 30].

В Российском консенсусе по лечению АГ у пациентов старше 80 лет отмечены результаты исследования Syst-Eur, показавшие достоверное снижение риска развития деменции на 55% при лечении нитрендипином. Таких доказательств для других антигипертензивных препаратов, в частности для других БКК, не получено. Средняя доза нитрендипина 20 мг 1 раз в сутки, при необходимости дозу можно увеличить до 20 мг 2 раза или уменьшить до 10 мг 1 раз в сутки. Показаниями для назначения нитрендипина являются АГ у пациентов в возрасте 60 лет и старше, систолическая АГ, СД, когнитивные нарушения, инсульты в анамнезе [29, 31].

Наряду с неблагоприятным прогнозом, у пациентов с сосудистой коморбидностью имеется выраженное снижение качества жизни. Развивающиеся когнитивные нарушения значительно ухудшают уровень социальной адаптации пациентов, что приводит к дополнительной нагрузке на их семейное окружение, систему здравоохранения, социальную службу, нанося серьезный экономический ущерб [30, 31]. В связи с этим в схемы лечения пациентов с сосудистой коморбидностью возможно включать препараты, улучшающие качество жизни. Так, у пациентов со стабильной стенокардией могут применяться: пролонгированные нитраты, никорандил, ивабрадин, ранолазин, триметазидин. Препаратами выбора для профилактики приступов стенокардии являются моно- и динитраты. Антиангинальным действием обладает никорандил, который, что особенно важно, можно назначать и при плохой переносимости нитратов. Препарат имеет сочетание нитратоподобных свойств и способности открывать калиевые каналы клеточной стенки. Назначается как для профилактики, так и для купирования приступов стенокардии. Начальная доза 10 мг 2 раза, в дальнейшем возможно увеличение дозы до 10-20 мг 3 раза в сутки [32].

Раздел 6. Нарушения ритма сердца у коморбидных пациентов

К важнейшим особенностям современной практической кардиологии относится преобладание хронических заболеваний, генез которых имеет преимущественно мультифакторный характер, отличающийся системностью поражения и ко-

Патофизиологические изменения в миокарде, связанные с аритмией, и клинические состояния, которые могут усиливать эти изменения

Патофизиологические изменения	Клиническая патология, приводящая к изменениям	Проаритмический механизм
Изменения внеклеточного матрикса, функции фибробластов и жировых клеток		
Интерстициальный и заместительный фиброз	ФП (особенно формы с частыми эпизодами аритмии), ГБ, СН, клапанная патология	Электрическая диссоциация, нарушения проводимости
Воспалительная инфильтрация		Профибротический ответ, осложнение ФП, желудочковая экстрасистолия, ЖТ
Жировая инфильтрация	Ожирение	Профибротический/провоспалительный ответ, локальные нарушения проводимости
Отложение амилоида	Возраст, СН, ИБС	Нарушения проводимости
Повреждение миоцитов		
Апоптоз и некроз	ИБС, СН	Может индуцировать заместительный фиброз
Гипертрофия миоцитов	Дилатация предсердий/желудочков, ФП, желудочковая экстрасистолия	Усугубление нарушений проводимости
Эндотелиальные и сосудистые нарушения		
Микрососудистые нарушения	Атеросклероз, ИБС и поражение периферических сосудов, ФП	Усиление ишемии миокарда, гетерогенность электрической функции, структурное ремоделирование
Эндокардиальное ремоделирование		Повышение риска тромбообразования
Изменения в автономной нервной системе		
Симпатическая гипериннервация	СН, ГБ	Повышенная склонность к эктопии

Примечание: ГБ — гипертоническая болезнь, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ЖТ — желудочковая тахикардия, СН — сердечная недостаточность, ФП — фибрилляция предсердий.

морбидностью. Нарушения ритма и проводимости сердца в большинстве случаев являются вторичными, т.е. развиваются на фоне имеющейся кардиальной или экстракардиальной патологии, тем самым усугубляя ее течение, а порой являются основной причиной осложнений данных заболеваний [33]. Аритмия развивается в случае, когда структурные и электрофизиологические аномалии изменяют ткань предсердий или желудочков сердца, что способствует формированию и распространению патологических импульсов. Такие изменения, как воспаление, фиброз или гипертрофия, чаще возникают на фоне структурной патологии сердца, обусловленной гипертонической болезнью (ГБ), патологией коронарных сосудов или сердечной недостаточностью (СН), что способствует увеличению давления в левом желудочке и в левом предсердии, вызывая электрическую нестабильность последних [34]. В таблице 21 представлены патофизиологические состояния миокарда, приводящие к нарушениям ритма и проводимости сердца.

Принципы терапии нарушений ритма и проводимости сердца у коморбидных больных:

1. Наличие коморбидности следует учитывать при выборе стратегии лечения или антиаритмической терапии, т.е. первоочередной тактикой будет

влияние на основное заболевание с учетом понимания механизмов аритмогенеза.

2. У коморбидных больных необходимо уточнять степень функциональных нарушений и морфологического статуса всех выявленных нозологических форм для определения и профилактики возможных осложнений, которые могут возникать на фоне нарушений ритма сердца.

3. При появлении каждого нового, в том числе маловыраженного, симптома на фоне антиаритмической терапии следует проводить исчерпывающее обследование с целью определения его причины.

4. Необходимо помнить, что коморбидность приводит к полипрагмазии, т.е. одновременному назначению большого количества лекарственных препаратов, что делает невозможным контроль над эффективностью терапии, снижает их приверженность к лечению и способствует резкому возрастанию вероятности развития местных и системных нежелательных побочных эффектов антиаритмической терапии.

5. Назначение антиаритмической терапии или нефармакологических методов лечения аритмий у коморбидных пациентов зависит от симптомности аритмии, гемодинамических нарушений с целью улучшения прогноза и профилактики осложнений.

Особенности тактики ведения нарушений ритма и проводимости сердца с учетом отдельных коморбидных состояний

1. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ГБ

У больных, страдающих ГБ, распространены предсердные нарушения ритма, в частности частая предсердная экстрасистолия, ФП, реже встречаются желудочковые аритмии (ЖА) [35]. У больных с ФП в 70-80% случаев причиной тахикардии является именно ГБ [36]. С учетом доказательства основного патогенеза предсердных и ЖА у таких больных, а именно перегрузка давлением левого желудочка и левого предсердия, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы даже у пациентов, прошедших катетерные (интервенционные) методы лечения, должны быть рекомендованы такие препараты, как иАПФ или сартаны. При частых симптомных аритмиях рекомендованы антиаритмические препараты (ААП) IC класса, в первую очередь пропафенон, за исключением больных с гипертрофией миокарда левого желудочка по данным ЭхоКГ ≥ 14 мм, III класса — соталол с обязательным контролем функции почек и оценкой интервала Q-T и только при наличии выраженной структурной патологии сердца — амиодарон. При пароксизмальной ФП, сопровождающейся клинической симптоматикой, при неэффективности или непереносимости одного и более ААП I или III класса показаны катетерные абляции устья легочных вен, класс рекомендаций I, уровень доказательности A (I, A).

2. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с ИБС и СН

К механизмам нарушения ритма и проводимости сердца у больных с острыми формами ИБС относятся: изменение электрофизиологических свойств миокарда в зоне поражения, потеря электрической стабильности миокарда, электролитный дисбаланс и гиперкатехоламинемия. Частота развития ФП у пациентов с ОКС составляет 10-21% и является независимым предиктором неблагоприятного исхода. ЖА, в частности экстрасистолия, регистрируется в 90% случаев, ЖТ или фибрилляция желудочков (ФЖ) у 6% пациентов с ОКС в первые 48 ч. Нарушения атриовентрикулярной проводимости у больных с ОКС развиваются в 12-20% случаев, нарушение внутрижелудочковой проводимости у 10-24% больных [37].

При пароксизме ФП в рамках ОКС экстренная электрическая кардиоверсия постоянным током рекомендуется у пациентов с нестабильной гемодинамикой, сохраняющейся ишемией при недостаточном “управлении частотой” (I, C). Рекомендуется стратегия “управления частотой” (урежение частоты желудочковых сокращений), путем внутривенного введения, а затем перорального приема

β -АБ у больных без признаков выраженной СН (I, C) или амиодарона при систолической СН (IIb, C). У больных с желудочковыми нарушениями ритма при ОКС для уменьшения вероятности развития ЖТ/ФЖ рекомендуется назначение β -АБ как можно раньше, а также коррекция электролитных нарушений. При рецидивирующей полиморфной ЖТ рекомендовано внутривенное введение β -АБ (I, B), для лечения и купирования ЖТ — электрическая кардиоверсия или амиодарон (I, C). Несмотря на то что лидокаин может снижать количество случаев возникновения ФЖ в острой фазе ИМ, это лекарство значительно увеличивает опасность асистолии. Метаанализ 14 исследовательских работ показал незначительное повышение смертности у пациентов, получавших лидокаин, по сравнению с контролем. Использование этого лекарства как профилактического средства не оправдано. Лидокаин не должен использоваться, если перед ним вводился амиодарон. ААП IA и IC класса у больных с ОКС противопоказаны (III, A). Брадиаритмии и атриовентрикулярные блокады при ОКС чаще всего наступают в результате проксимальной окклюзии правой коронарной артерии или доминантной огибающей артерии. Быстрая коронарная реваскуляризация обычно позволяет восстановить атриовентрикулярное проведение. Если нарушения проводимости сопровождаются выраженными нарушениями гемодинамики, то рекомендована временная стимуляция желудочков с трансвенозной имплантацией стимулирующего электрода (I, C).

Для больных с хроническими формами ИБС и СН характерны желудочковые нарушения ритма и ФП. Распространенность ФП у больных с СН варьирует от 4% для лиц с I функциональным классом (ФК) NYHA до 40% при IV ФК NYHA. Для таких пациентов особое значение имеет оценка объема поражения коронарного русла, степень ишемии и дисфункции левого желудочка с целью определения риска внезапной сердечной смерти. У больных с ЖА и ФП основными рекомендованными препаратами являются β -АБ, но не для снижения симптомов аритмии, а для профилактики внезапной сердечной смерти, так как они обладают выраженным антифибрилляторным действием (I, A). Применение амиодарона следует рассмотреть для уменьшения симптомов аритмии, но препарат не влияет на профилактику внезапной сердечной смерти (IIa, C). Для выбора антиаритмической терапии при ФП у больных ИБС необходимо учитывать наличие рубцовых изменений миокарда и ФВ левого желудочка. Если у больного с ФП определяются постинфарктные рубцы и снижена сократительная способность миокарда (ФВ $< 40\%$), рекомендована стратегия “управления частотой” с помощью β -АБ (I, B) или амиодарона (IIa, B). Однако при прогрессировании декомпенсации СН до III-IV ФК амио-

дарон может увеличивать риск смерти. Эффективность и безопасность амиодарона повышаются при их сочетании с β -АБ. Таким образом, если у больного планируется назначение амиодарона для лечения симптоматической аритмии, лечение β -АБ должно быть продолжено. Соталол рекомендован только для больных с сохраненной систолической функцией левого желудочка, поскольку с увеличением дозы соталола и при нарастании тяжести СН увеличивается и опасность проаритмических осложнений. ААП IA и IC класса таким больным противопоказаны, так как рубцовые изменения миокарда желудочков создают условия для образования патологической цепи ре-энтри, а вышеуказанные препараты могут провоцировать ре-энтри желудочковую тахикардию (ЖТ), что является проаритмогенным эффектом (III, C). Следует учесть, что у амиодарона при длительном его применении высока вероятность органотоксичных эффектов, а у β -АБ низкий эффект для предупреждения ФП.

В случаях хронических форм ИБС без рубцовых изменений миокарда и при СН с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ФВ >40%) следует рассмотреть вопрос о назначении для профилактического приема ААП IC класса, прежде всего пропafenона, обладающего β -адреноблокирующими свойствами. Пропафенон может быть использован у больных с ИБС без ИМ в анамнезе и без ОКС, с сохраненной систолической функцией левого желудочка и без гипертрофии миокарда левого желудочка более 1,4 см. Проведенное российское многоцентровое рандомизированное исследование ПРОСТОР доказало эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма) у данной категории больных для профилактики рецидивов ФП [37].

Вопрос о возможности применения ААП IC класса у лиц со структурной патологией сердца можно было бы и не поднимать, если бы ФП у больных успешно устранялась препаратами III класса. Существующий якобы “запрет” на использование ААП IC класса у пациентов со структурным поражением сердца является далеко не столь категоричным, как принято считать. В частности, для лечения пароксизмальной ФП у больных с митральным стенозом рекомендуется использование препаратов именно IC и III класса. Манипулирование слишком широким и неоднозначным понятием “структурное поражение сердца” не должно заменять конкретных клинических ситуаций при решении вопроса выбора эффективного ААП для пациента [38].

3. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с хронической обструктивной болезнью легких

У пациентов с хронической обструктивной болезнью легких встречаются предсердные аритмии, включая ФП, правопредсердные тахиаритмии

(многоочаговая предсердная тахикардия, трепетание предсердий), которые слабо реагируют на электростимуляцию, но замедляются при использовании верапамила и дилтиазема. Теофиллины и β -адренергические агонисты могут способствовать возникновению ФП и затруднить контроль за частотой желудочковых сокращений. Высокоselectивные β -АБ при хронической обструктивной болезни легких использовать можно, при условии отсутствия бронхиальной астмы и обострения заболевания. Для профилактики ФП возможно применение пропафенона или соталола [39].

4. Нарушения ритма и проводимости сердца у больных с заболеваниями щитовидной железы

У пациентов с гипертиреозом ФП регистрируется в 5-15% случаев. Важнейшую роль в устранении аритмий у таких больных играет лечение основного заболевания. Если ФП протекает без выраженных нарушений показателей гемодинамики, сохранена систолическая функция левого желудочка (ФВ >40%), отсутствует постинфарктная кардиомиопатия, то с профилактической целью могут быть назначены пропafenон или соталол с учетом того, что данные ААП имеют свойства β -АБ [38].

Принципы лечения тиреотоксической ФП

1. ФП при тиреотоксикозе обратимое явление.
2. Основные цели лечения: достижение эутиреоза, нормосистолии и предупреждение эмболических осложнений.
3. Начальная тактика — контроль частоты сердечных сокращений и назначение тиреостатической терапии.
4. Амиодарон — только в случаях, когда нет других альтернатив, при этом его необходимо комбинировать с тиреостатиком.
5. Решение о восстановлении и удержании синусового ритма — только при достижении эутиреоза (так как при сохраняющемся тиреотоксикозе высок риск рецидива аритмии).
6. Фармакологическая или электрическая кардиоверсия — не ранее чем через 3-4 мес. после достижения эутиреоза, так как в первые 6-16 нед. эутиреоидного состояния у 2/3 больных происходит спонтанное восстановление синусового ритма.
7. Кардиоверсия проводится с той же антикоагулянтной подготовкой, что и у пациентов без тиреотоксикоза.
8. Большинство эмболических осложнений при тиреотоксической ФП происходит в ранние сроки от выявления тиреотоксикоза.

Одной из самых частых ошибок в реальной клинической практике является назначение амиодарона “со старта”, не убедившись в том, что функция щитовидной железы не нарушена. Амиодарон-ассоциированный тиреотоксикоз наиболее часто встречается в йоддефицитных регионах, преимущественно возникает у мужчин и может развиваться

Таблица 22

Психосоциальные факторы и риск развития ССЗ, оценка прогноза неблагоприятных исходов

Низкий социально-экономический статус	ОР преждевременной смерти после ИМ и ОР смерти от ССЗ 1,3-2,0
Низкая социальная поддержка (социальная изоляция)	ОР смерти и худшего прогноза от ССЗ 1,5-3,0
Стресс на работе	ОР раннего развития ИБС 1,2-1,5
Стресс в семье	ОР развития ИБС 2,7-4,0
Депрессия	ОР развития ИБС 1,6-1,9; ОР неблагоприятного прогноза 1,6-2,4
Тревога (тревожность)	ОР развития ИБС 1,3; ОШ смерти после ИМ 1,2; ОШ кардиальных событий 1,7
Панические атаки	ОР развития ИБС 4,2
Враждебность, гнев	ОР развития и неблагоприятного прогноза ССЗ 1,2
Тип личности D	ОР развития и неблагоприятного прогноза ССЗ 2,2
Посттравматическое стрессовое расстройство	ОР развития ИБС 1,3

Примечание: ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ОР — относительный риск, ОШ — отношение шансов, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания.

даже через несколько месяцев после отмены препарата. Происходит потеря антиаритмической активности амиодарона, т.е. рецидивирование нарушений ритма сердца у больных, принимающих амиодарон, должно служить основанием для внеочередного мониторинга функции щитовидной железы. Парадоксально, но амиодарон и его метаболит дезэтиламиодарон вызывают “местный гипотиреоз в сердечной мышце”, что защищает сердце от действия избытка тиреоидных гормонов. Поэтому отмена амиодарона может усилить токсическое действие таковых на сердце. Амиодарон-ассоциированный гипотиреоз часто встречается у лиц с аутоиммунным тиреоидитом (до 71%), преимущественно у женщин и пожилых людей, и в этом случае нет потери антиаритмической активности препарата. Имеются данные о высокой эффективности и хорошей переносимости комбинированной терапии уменьшенными дозами пропafenона, причем допустимой считается комбинация пропafenона с β-АБ.

Раздел 7. Психосоциальные факторы при ССЗ

Анализ коморбидности соматической и психической патологии, личностных особенностей пациентов раскрывает важнейшую по своей значимости проблему раннего выявления депрессии, тревоги, других психосоциальных факторов риска, а также их коррекции, управления стрессом, психологическими и поведенческими факторами прежде всего у пациентов с социально значимыми ССЗ и у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском. Современными ориентирами развития профилактического направления являются популяционная стратегия, стратегия высокого риска с учетом сердечно-сосудистых факторов риска, стратегия вторичной профилактики и реабилитации [1].

Психосоциальные факторы риска и их место в системе кардиоваскулярной профилактики [7]

- Психосоциальные факторы риска, такие как низкий социально-экономический статус, низкая социальная поддержка (социальная изоляция), враждебность (гнев), тип личности D, психосоциальный стресс на рабочем месте и в семье, депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство и другие психические расстройства, оказывают неблагоприятное влияние на риск развития, течение и прогноз ССЗ.

- Механизмы, связывающие психосоциальные факторы с повышенным сердечно-сосудистым риском, тесно взаимосвязаны с поведенческими факторами сердечно-сосудистого риска (нездоровый образ жизни, в том числе более частое курение, нездоровое питание, недостаток физической активности, употребление алкоголя), а также с повышенным расходом средств здравоохранения, низкой приверженностью к рекомендациям по изменению образа жизни и медикаментозной терапии ССЗ. Например, низкий социально-экономический статус часто ассоциируется с социальной изоляцией, депрессией, нездоровым образом жизни. В таблице 22 отражена степень влияния психосоциальных факторов на риск развития и прогноз ССЗ в соответствии с данными доказательной базы.

С какой целью рекомендуется проводить оценку психосоциальных факторов в клинической практике?

- Оценка психосоциальных факторов риска при помощи клинического опроса или с использованием стандартизированных опросников рекомендуется с целью определения возможных барьеров к изменению образа жизни или приверженности к медикаментозному лечению у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском или у лиц с установленным диагнозом ССЗ.

Таблица 23

Шкала выраженности психотравмирующих воздействий (для взрослых, по DSM-III-R)

Выраженность психотравмы	Примеры психотравмирующих воздействий	
	Острые психотравмы (длительность менее 6 мес.)	Хронические психотравмы (длительность более 6 мес.)
Отсутствует	Не было острых психотравм, которые могут быть связаны с заболеванием	Не было затяжных психотравмирующих обстоятельств, которые могут быть связаны с заболеванием
Незначительная	<ul style="list-style-type: none"> Разрыв с другом (подругой) Начало или окончание обучения Отъезд ребенка из дома 	<ul style="list-style-type: none"> Семейные ссоры Неудовлетворенность работой
Умеренная	<ul style="list-style-type: none"> Женитьба Разлука Потеря работы Отставка Аборт 	<ul style="list-style-type: none"> Разлад в семье Серьезные финансовые затруднения Конфликт с начальством Быть “родителем-одиночкой”
Выраженная	<ul style="list-style-type: none"> Развод Рождение первого ребенка 	<ul style="list-style-type: none"> Безработица Бедность
Экстремальная	<ul style="list-style-type: none"> Смерть супруга Серьезные соматические заболевания Стать жертвой насилия 	<ul style="list-style-type: none"> Серьезная хроническая болезнь (у себя или ребенка)
Катастрофическая	<ul style="list-style-type: none"> Смерть ребенка Суицид супруга Стихийные бедствия 	<ul style="list-style-type: none"> Оказаться заложником Пребывание в плену, в концентрационном лагере

• Оценка психосоциальных факторов у лиц с выявленными факторами сердечно-сосудистого риска и у пациентов с ССЗ рассматривается в качестве модификаторов прогнозируемого риска сердечно-сосудистых осложнений, особенно у лиц с пороговым риском по SCORE.

Для чего врачу-терапевту и кардиологу необходимо знать и выявлять психосоциальные факторы риска?

Психосоциальный стресс (острый и хронический) является мощным триггером развития тревожно-депрессивных расстройств, а также может спровоцировать развитие ОКС, увеличить смертность от ИМ в первые сутки среди лиц, перенесших потерю близкого человека [40].

В таблице 23 представлена шкала оценки степени выраженности и продолжительности психотравмирующего воздействия психосоциального стресса. Данная шкала поможет лечащему врачу сформулировать вопросы и разобраться с ответами пациента во время беседы и сбора анамнестических сведений.

Среди психосоциальных факторов особое место занимают тревога и депрессия и их клинические проявления у пациентов с ССЗ, что подтверждается результатами метаанализов многих клинико-эпидемиологических исследований, проведенных в разные годы за рубежом и в России [41, 42].

Результаты российского исследования КОМЕТА, проведенного в 2017г, показали, что симптомы тревоги и депрессии имелись почти у половины амбулаторных больных АГ и ИБС, при этом клинически выраженная тревожная симптоматика выявлялась у 25,5% пациентов, депрессивная — у 16,3% пациен-

тов. Проведенные исследования указывают на возрастающую необходимость выявления и коррекции тревожных и депрессивных расстройств в клинической практике [43].

Как проводить оценку психосоциальных факторов в клинической практике?

Предварительная оценка психосоциальных факторов может быть сделана лечащим врачом во время обычного клинического опроса, при обращении пациента в поликлинику к терапевту или кардиологу, в процессе сбора жалоб, как соматического характера, так и психоэмоционального состояния пациента (предъявленных жалоб и активно выявленных), анамнеза заболевания, анамнеза жизни, проводимого обследования и лечения. Повышает эффективность диагностического процесса пациент-ориентированное общение с больным.

Принципы пациент-ориентированного общения с пациентом

- Проводить достаточно времени с пациентом, внимательно слушать и повторять существенные ключевые слова.

- Учитывать психосоциальные и культуральные аспекты, зависящие от пола, возраста, образования и социального статуса.

- Поощрять выражение эмоций, не упрощать психосоциальные трудности и проблемы пациента.

- Объяснять важную медицинскую информацию на языке, понятном пациенту, выражать надежду и помогать избавиться от чувства вины, подержать в действиях.

- В случае выраженных психических симптомов выяснять предпочтения в лечении и принимать

Основные вопросы для оценки психосоциальных факторов риска в клинической практике

Название	Вопросы
Низкий социально-экономический статус	<i>Какое у вас образование? Являетесь ли вы работником физического труда?</i>
Стресс на работе и в семье	<i>Справляетесь ли вы с требованиями на рабочем месте? Достойно ли вы вознаграждены за ваши усилия на рабочем месте? Есть ли у вас серьезные проблемы с вашим супругом (супругой)?</i>
Социальная изоляция	<i>Вы живете один? Есть ли у вас недостаток в доверенном лице? Вы потеряли важного родственника или друга за последний год?</i>
Депрессия	<i>Чувствуете ли вы себя подавленным, депрессивным или разочаровавшимся? Вы потеряли интерес к жизни или способность получать удовольствие?</i>
Тревожность	<i>Как часто вы чувствуете себя нервным, встревоженным или раздраженным? Как часто вы не можете контролировать или остановить свое беспокойство?</i>
Враждебность	<i>Как часто вы злитесь на мелочи? Как часто вас раздражают привычки других людей?</i>
Тип личности D	<i>Если суммировать — как часто вы чувствуете себя обеспокоенным, раздраженным или подавленным? Избегаете ли вы делиться своими мыслями и чувствами с другими людьми?</i>
Посттравматическое стрессовое расстройство	<i>Вы когда-либо пережили травмирующее событие? Страдаете ли вы ночными кошмарами или навязчивыми мыслями?</i>
Другие психические расстройства	<i>Страдаете ли вы любым другим психическим расстройством?</i>

совместные решения относительно дальнейших диагностических и терапевтических шагов.

- Обобщать важные аспекты консультации, чтобы подтвердить их понимание пациентом.
- Предлагать пациенту регулярное катамнестическое наблюдение.

С целью уточнения наличия психосоциальных факторов риска и выбора дальнейшей тактики обследования и лечения пациенту предлагается в процессе беседы ответить на ряд простых вопросов, позволяющих лучше ориентироваться лечащему врачу (таблица 24).

Следует помнить, что положительный ответ пациента на низкий уровень образования и/или положительный ответ на один и более из других перечисленных вопросов указывают на повышенный сердечно-сосудистый риск. В этом случае риск ССЗ будет более высоким, чем вычисленный по SCORE, и психосоциальный фактор риска может использоваться как модификатор кардиоваскулярного риска. При положительных ответах необходимо проведение дополнительного психологического и/или психиатрического консультирования.

Врач первичного звена при большом дефиците времени и недостаточном опыте работы с большим арсеналом различных психометрических опросников не имеет реальной возможности использовать их в своей клинической практике.

Мы рекомендуем использовать унифицированный субъективный опросник, который является наиболее распространенным скрининговым инструментом для выявления уровня тревоги и депрессии в общей медицинской практике (таб-

лица 25). Данный опросник носит название “Госпитальная шкала тревоги и депрессии” (Hospital Anxiety and Depression Scale — HDRS).

Шкала отличается простотой применения и обработки, ее заполнение не требует продолжительного времени (не более 10-15 мин) и не вызывает затруднений у пациентов. Пациенту предлагаются опросник и инструкция по его заполнению. В опроснике разъясняется: “Эмоции играют важную роль в возникновении большинства заболеваний, поэтому опросник разработан для того, чтобы помочь вашему доктору понять, как вы себя чувствуете”. “Не раздумывая слишком долго над каждым утверждением, выберите вариант ответа на вопрос, соответствующий вашему состоянию в течение последних 7 дней. Ваша первая реакция всегда будет наиболее верной”.

Опросник содержит 2 подшкалы для выявления тревоги (Т) и депрессии (Д) (пер. с англ. *Anxiety* (тревога) — А, *Depression* (депрессия) — D) и включает в себя 14 утверждений: по 7 на каждую из подшкал. Каждому утверждению соответствует 4 варианта ответа, отражающие выраженности признака и кодирующие по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Рассчитывается суммарный балл по каждой подшкале.

Наличие менее 7 баллов по шкале HADS рассматривается как отсутствие достоверно выраженных симптомов. При наличии в анамнезе более одного психосоциального стресса или суицидального риска необходима дополнительная психологическая и клиническая оценка состояния пациента врачом-психиатром.

Госпитальная шкала тревоги и депрессии — Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)

Оценка уровня тревоги (Т)	Оценка уровня депрессии (Д)
<p>1 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ НАПРЯЖЕННОСТЬ, МНЕ НЕ ПО СЕБЕ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Все время 2 <input type="checkbox"/> Часто 1 <input type="checkbox"/> Время от времени, иногда 0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю</p>	<p>Д — ТО, ЧТО ПРИНОСИЛО МНЕ БОЛЬШОЕ УДОВОЛЬСТВИЕ, И СЕЙЧАС ВЫЗЫВАЕТ У МЕНЯ ТАКОЕ ЖЕ ЧУВСТВО</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Определенно, это так 1 <input type="checkbox"/> Наверное, это так 2 <input type="checkbox"/> Лишь в очень малой степени это так 3 <input type="checkbox"/> Это совсем не так</p>
<p>2 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ СТРАХ, КАЖЕТСЯ, БУДТО ЧТО-ТО УЖАСНОЕ МОЖЕТ ВОТ-ВОТ СЛУЧИТЬСЯ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Определенно, это так, и страх очень сильный 2 <input type="checkbox"/> Да, это так, но страх не очень сильный 1 <input type="checkbox"/> Иногда, но это меня не беспокоит 0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю</p>	<p>Д — Я СПОСОБЕН РАССМЕЯТЬСЯ И УВИДЕТЬ В ТОМ ИЛИ ИНОМ СОБЫТИИ СМЕШНОЕ</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Определенно, это так 1 <input type="checkbox"/> Наверное, это так 2 <input type="checkbox"/> Лишь в очень малой степени это так 3 <input type="checkbox"/> Совсем не способен</p>
<p>3 Т — БЕСПОКОЙНЫЕ МЫСЛИ КРУТЯТСЯ У МЕНЯ В ГОЛОВЕ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Постоянно 2 <input type="checkbox"/> Большую часть времени 1 <input type="checkbox"/> Время от времени и не так часто 0 <input type="checkbox"/> Только иногда</p>	<p>Д — Я ИСПЫТЫВАЮ БОДРОСТЬ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю 2 <input type="checkbox"/> Очень редко 1 <input type="checkbox"/> Иногда 0 <input type="checkbox"/> Практически все время</p>
<p>4 Т — Я ЛЕГКО МОГУ СЕСТЬ И РАССЛАБИТЬСЯ</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Определенно, это так 1 <input type="checkbox"/> Наверное, это так 2 <input type="checkbox"/> Лишь изредка это так 3 <input type="checkbox"/> Совсем не могу</p>	<p>Д — МНЕ КАЖЕТСЯ, ЧТО Я СТАЛ ВСЕ ДЕЛАТЬ ОЧЕНЬ МЕДЛЕННО</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Практически все время 2 <input type="checkbox"/> Часто 1 <input type="checkbox"/> Иногда 0 <input type="checkbox"/> Совсем нет</p>
<p>5 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ ВНУТРЕННЕЕ НАПРЯЖЕНИЕ ИЛИ ДРОЖЬ</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю 1 <input type="checkbox"/> Иногда 2 <input type="checkbox"/> Часто 3 <input type="checkbox"/> Очень часто</p>	<p>Д — Я НЕ СЛЕЖУ ЗА СВОЕЙ ВНЕШНОСТЬЮ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Определенно, это так 2 <input type="checkbox"/> Я не уделяю этому столько времени, сколько нужно 1 <input type="checkbox"/> Может быть, я стал/а меньше уделять этому внимания 0 <input type="checkbox"/> Я слежу за собой так же, как и раньше</p>
<p>6 Т — Я ИСПЫТЫВАЮ НЕУСИДЧИВОСТЬ, СЛОВНО МНЕ ПОСТОЯННО НУЖНО ДВИГАТЬСЯ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Определенно, это так 2 <input type="checkbox"/> Наверное, это так 1 <input type="checkbox"/> Лишь в некоторой степени это так 0 <input type="checkbox"/> Совсем не испытываю</p>	<p>Д — Я СЧИТАЮ, ЧТО МОИ ДЕЛА (ЗАНЯТИЯ, УВЛЕЧЕНИЯ) МОГУТ ПРИНЕСТИ МНЕ ЧУВСТВО УДОВОЛЕТВОРЕНИЯ</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Точно так же, как и обычно 1 <input type="checkbox"/> Да, но не в той степени, как раньше 2 <input type="checkbox"/> Значительно меньше, чем обычно 3 <input type="checkbox"/> Совсем так не считаю</p>
<p>7 Т — У МЕНЯ БЫВАЕТ ВНЕЗАПНОЕ ЧУВСТВО ПАНИКИ</p> <p>3 <input type="checkbox"/> Очень часто 2 <input type="checkbox"/> Довольно часто 1 <input type="checkbox"/> Не так уж часто 0 <input type="checkbox"/> Совсем не бывает</p>	<p>Д — Я МОГУ ПОЛУЧИТЬ УДОВОЛЬСТВИЕ ОТ ХОРОШЕЙ КНИГИ, РАДИО- ИЛИ ТЕЛЕПРОГРАММЫ</p> <p>0 <input type="checkbox"/> Часто 1 <input type="checkbox"/> Иногда 2 <input type="checkbox"/> Редко 3 <input type="checkbox"/> Очень редко</p>

Примечание: учитывается суммарный показатель по каждой подшкале, состоящей из 7 утверждений, подшкале тревоги (Т) и депрессии (Д):

0-7 баллов — отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги/депрессии;

8-10 — субклинически выраженная тревога/депрессия.

Если сумма баллов по одной из подшкал составила 8 баллов и более, необходима консультация психотерапевта/психиатра для уточнения психического состояния пациента и назначения необходимой терапии.

Пациенты с отягощенным психиатрическим анамнезом или подтвержденными данными о том, что тревожное/депрессивное расстройство осложняет ССЗ, направляются на дополнительное психиатрическое обследование.

Результаты тестирования не являются клиническим диагнозом, лишь указывают на уровень выявленных нарушений. Верификация клинического диагноза психического расстройства у пациентов с выраженными психопатологическими симптомами должна осуществляться врачом-психиатром.

Медикаментозная терапия

Психофармакотерапия депрессивных и тревожных расстройств у пациентов с коморбидной патологией включает использование лекарственных

Таблица 26
Сроки развития разных эффектов при назначении антидепрессанта

Клиническое действие антидепрессанта	Сроки развития стойкого эффекта
Анксиолитическое	2-4 нед.
Тимоаналептическое	3-6 нед.
Антифобическое	3-6 мес.
Противорецидивное	1 год и более

препаратов класса антидепрессантов и класса противотревожных средств, включенных дополнительно в схему лечения ССЗ (ИБС и АГ).

К антидепрессантам первого ряда относятся современные препараты, сочетающие мягкий тимоаналептический эффект с хорошей переносимостью. В эту группу включаются лекарственные средства с различной химической структурой, разработанные с учетом современных представлений о патогенезе депрессивных расстройств [42]. В общей медицинской практике с доказанным терапевтическим эффектом преимущественно применяются антидепрессанты класса — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): флуоксетин, сертралин, пароксетин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам. Среди СИОЗС наилучший баланс эффективности/безопасности имеют эсциталопрам и сертралин, что позволяет их назначать больным с ССЗ и тревожно-депрессивными состояниями различной степени тяжести.

Применение бензодиазепиновых транквилизаторов в связи с нежелательными эффектами седации, атаксии, миорелаксации, синдрома отмены и привыкания существенно ограничено, особенно при длительном назначении. Это обуславливает предпочтительный выбор для терапии тревожных расстройств небензодиазепиновых анксиолитиков (гидроксизин, этифоксин, фабомотизол), а также антидепрессантов класса СИОЗС сбалансированного действия с выраженным противотревожным действием (таблица 26).

Основные принципы лечения депрессивных и тревожно-депрессивных состояний в кардиологической и общей медицинской практике

1. Назначать антидепрессанты только при депрессивных состояниях легкой/средней тяжести (по возможности после консультации с психиатром). Лечить тяжелые и рекуррентные депрессии может только врач-психиатр/психотерапевт.

2. Отдавать предпочтение антидепрессантам новых поколений, прежде всего СИОЗС.

3. Не превышать рекомендуемые терапевтические дозы антидепрессантов, например сертралин 50-100 мг/сут., эсциталопрам 10 мг/сут. Указанные дозы являются терапевтическими при депрессиях

легкой и средней тяжести, в большинстве случаев титрация дозы не требуется.

4. Учитывать отсроченность клинического эффекта антидепрессантов. Эффект нарастает постепенно на фоне редукции симптоматики и становится значимым к концу первых 2 нед. терапии. Проинформировать об этом пациента с тем, чтобы он не ожидал немедленного положительного эффекта от приема препарата.

5. Соблюдать адекватную длительность курсового приема. Стойкий антидепрессивный и противотревожный эффект достигается через 1-1,5 мес. от начала терапии. В ряде случаев во избежание возвращения симптоматики рекомендуется противорецидивная и поддерживающая терапия, длительность которой может варьировать от 3 мес. до нескольких лет.

6. В каждой клинической ситуации продолжительность антидепрессивной терапии определяется индивидуально. Для антидепрессантов новых поколений привыкание и синдром отмены не характерны.

Раздел 8. Артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца и когнитивные нарушения

Многочисленные отечественные и зарубежные исследования свидетельствуют о наличии связи АГ и ИБС с риском развития когнитивных расстройств. АГ является наиболее серьезным фактором риска развития дисфункции органов и систем, прежде всего головного мозга. Наличие АГ сопряжено с риском возникновения ОНМК, это, в свою очередь, увеличивает риск возникновения деменции в 5-9 раз. Однако даже без развития ОНМК повышение систолического АД на каждые 10 мм рт.ст. увеличивает развитие умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых — на 9% [44].

Для пациентов с ИБС к предрасполагающим факторам развития когнитивных расстройств относят наличие ХСН (риск когнитивных расстройств наиболее высок при снижении ФВ левого желудочка ниже 30%), гипергликемии, а также ФП. К другим причинам, предрасполагающим к развитию когнитивных нарушений у пациентов с АГ и ИБС, относят пожилой возраст, уровень образования, снижение уровня альбумина, натрия и калия в крови [45].

Методы оценки когнитивных нарушений

Когнитивные нарушения — нарушения одной или нескольких когнитивных функций в результате какого-либо заболевания, включая АГ и ИБС.

Классификация когнитивных расстройств:

- легкие (сохранение возможности жить самостоятельно),
- умеренные (необходима некоторая степень ухода),

- выраженные нарушения, т.е. деменция (больной полностью беспомощен в быту).

Для большинства пациентов с когнитивными нарушениями при АГ и ИБС характерны легкие и умеренные расстройства: ухудшение памяти и внимания, замедление мышления, снижение инициативы, активности, настроения, нарушение ориентировки; возможны возбуждение и агрессивность, реже апатия и депрессия. Развиваются расстройства в интеллектуальной сфере (нарушения памяти, способности сконцентрироваться, дефицит внимания), в эмоциональной области (колебания настроения, отсутствие заинтересованности и дружелюбия), неуравновешенность и другие неврологические симптомы, такие как головокружение, головная боль, ухудшение слуха, бессонница, тремор. Могут выявляться нарушения моторики, расстройства походки, недержание мочи, дефекты полей зрения, насильственный смех или плач, интеллектуальные нарушения, нарушение познавательных процессов. Когнитивные нарушения у больных с АГ и ИБС могут приводить к социально-бытовой дезадаптации пациентов, увеличению сроков временной нетрудоспособности [46].

Нарушение памяти проявляется главным образом при обучении: могут быть затруднены запоминание слов, визуальной информации, приобретение новых двигательных навыков. Страдает произвольное и непроизвольное запоминание. Семантическая память (память на значения) остается сохранной. В основном страдает активное воспроизведение материала. На более поздних стадиях развивается нарушение абстрактного мышления и суждений.

Диагностические критерии легких когнитивных расстройств:

- Наличие изменений когнитивных функций, обнаруживаемых при клиническом и нейропсихологическом исследовании.

- Наличие жалоб на снижение памяти, внимания или умственной работоспособности, высказанных самостоятельно или при активном расспросе врача.

- Отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал (результат Краткой шкалы оценки психического статуса не менее 28 баллов).

- Отсутствие нарушений повседневной жизненной активности.

- Отсутствие синдрома умеренных когнитивных расстройств (УКР) и деменции.

Диагностические критерии синдрома УКР:

- Когнитивные нарушения, о которых сообщает пациент и/или лица из его ближайшего окружения.

- Свидетельства снижения когнитивных способностей, по сравнению с исходным более высо-

ким уровнем, полученные от пациента и/или его ближайшего окружения.

- Объективные проявления нарушений памяти и/или других когнитивных функций, полученные при помощи нейропсихологических тестов.

- Отсутствие нарушений привычных для пациента форм повседневной активности. Однако могут отмечаться нарушения в сложных видах деятельности.

- Отсутствие деменции.

При диагностике легких и УКР в первую очередь учитываются жалобы пациентов и/или их родственников, во-вторых, результаты оценки неврологического статуса и психометрического тестирования, в-третьих, КТ либо МРТ.

К когнитивным жалобам относят утомляемость при умственной работе, снижение памяти, способности сосредоточиться и т.д. Жалобы могут быть как от пациента, так и от его окружения. При этом изложение жалоб пациента окружающими более объективно, так как у больных с когнитивными нарушениями, как правило, снижена самооценка.

Целью неврологического обследования является диагностика неврологических синдромов (двигательных, чувствительных, вегетативных нарушений), характерных для отдельных заболеваний центральной нервной системы, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Особое внимание, с учетом особенностей патогенеза расстройств, следует уделять оценке экстрапиримидных нарушений, нарушений равновесия, походки, тазовых функций. При наличии жалоб на головокружение в числе прочего нужно провести тесты для исключения ортостатической гипотензии.

Нейропсихологическое обследование. В повседневной клинической практике широкое применение нашла Монреальская шкала когнитивных функций (“Мокатест”), которая содержит упрощенный вариант теста связи цифр и букв, тест литеральных ассоциаций, тест рисования часов, другие тесты на внимание и управляющие функции, а также оценку памяти, ориентировки, номинативной функции речи и др. Методика относительно проста, занимает не более 10-15 мин и высокочувствительна для выявления сосудистых когнитивных нарушений и может использоваться врачами “первой линии”. Инструкция по применению и оценке результатов опубликована нами ранее в “Коморбидной патологии в клинической практике. Клинические рекомендации” [1].

Следующий этап заключается в определении тяжести когнитивных расстройств с анализом влияния определяемых нарушений на повседневную (профессиональную, социальную, бытовую) жизнь пациента.

Всем пациентам с когнитивными нарушениями в обязательном порядке необходимо проведение

Методы лабораторной и инструментальной диагностики у пациентов с когнитивными нарушениями

Лабораторные методы	Инструментальные методы
Общий анализ крови	МРТ (1,5-3,0 тесла)
Общий анализ мочи	КТ
Биохимический анализ крови (показатели функции печени, почек, липидный спектр, электролиты, глюкоза, гликированный гемоглобин)	Дуплексное сканирование сосудов шеи и магистральных сосудов
Коагулограмма	Исследование функции сердца: ЭКГ, ЭхоКГ, суточный мониторинг АД и ЭКГ
Анализ гормонов щитовидной железы	Рентгенография органов грудной клетки
Анализ концентрации витамина В ₁₂ , исключение сифилиса, прочих нейроинфекций	Позитронно-эмиссионная томография с лигандами амилоида
Анализ ликвора (общий, серологическое исследование при подозрении на нейроинфекцию, анализ маркеров нейродегенерации)	Методы функциональной диагностики, МРТ

Примечание: АД — артериальное давление, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография.

развернутого клинического анализа крови с определением количества эритроцитов и уровня гемоглобина (для исключения микро- и макроцитарной анемии), скорости оседания эритроцитов, лейкоцитарной формулы (для исключения воспалительных реакций); определение уровня электролитов (натрий, кальций, калий), глюкозы, печеночных ферментов, креатинина, мочевины, гормонов щитовидной железы (свободного Т₄ и тиреотропного гормона); серологическое исследование крови на сифилис. Одним из важных факторов развития нервно-психических расстройств является дефицит витамина В₁₂ и/или фолиевой кислоты, встречающийся у 3% лиц среднего возраста и более чем у 10% пациентов старше 70 лет, что указывает на необходимость исследования их концентрации в сыворотке крови у всех пациентов с когнитивными нарушениями вне зависимости от наличия у них анемии.

При развитии деменции неясной этиологии у молодых пациентов требуется более детальное серологическое обследование для исключения возможных нейроинфекций, включая ВИЧ, боррелиоз, токсоплазмоз, вирусы герпеса и т.д. Исследование ликвора проводится при подозрении на нейроинфекционное заболевание, кроме того, для анализа биомаркеров нейродегенеративных заболеваний (β-амилоида, общего и фосфорилированного тау-протеина).

При наличии сосудистых факторов риска (ССЗ, АГ, гиперхолестеринемии) необходимо кардиологическое обследование методами ЭКГ и ЭхоКГ, а также исследование магистральных сосудов головы при помощи дуплексного или триплексного сканирования.

Важнейшее место в диагностике деменции играют методы нейровизуализации — МРТ и, при невозможности ее выполнения, КТ. Эти методы необходимы для определения выраженности и локализации структурных изменений головного мозга, исключения потенциально курабельных причин (опухоли, субдуральной гематомы, гидроцефалии).

Для диагностики нейродегенеративных заболеваний используются такие методы, как функциональная МРТ, позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой или специфическими лигандами амилоида (например, питтсбургским веществом — PIB). Перечень методов параклинического обследования пациентов с когнитивными нарушениями приведен в таблице 27.

Лечение и профилактика когнитивных нарушений при АГ и ИБС

Главными задачами ведения пациентов с АГ и когнитивными расстройствами являются адекватная коррекция АГ и достижение целевых значений АД. При лечении АГ достижение целевого уровня АД у пациентов обязательно, но темпы его снижения должны быть максимально щадящими. Они зависят от исходных цифр АД у данного больного, длительности и тяжести как АГ, так и сопутствующих заболеваний. Быстрые темпы снижения могут сопровождаться явлениями гипоперфузии головного мозга, особенно это справедливо для пациентов пожилого возраста [47].

Имеется ряд доказательств благоприятного влияния АГТ на когнитивный статус больных АГ. Впервые возможность предупреждения развития деменции в процессе лечения АГ была убедительно продемонстрирована в исследовании Syst-Eur, в котором приняли участие около 3000 пациентов старше 60 лет с изолированной систолической гипертензией (160-219/<95 мм рт.ст.) и без признаков деменции. Полученные данные свидетельствуют о том, что гипотензивная терапия дигидропиридиновым АК (нитрендипином) у пожилых больных с изолированной систолической АГ привела к снижению риска деменции альцгеймеровского типа на 55%. Появление на российском фармацевтическом рынке первого препарата нитрендипина (Нитремед) дает возможность оптимизировать профилактику цереброваскулярной патологии и когнитивных нарушений у больных АГ.

Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях

Коморбидные состояния	Частота при основных РЗ*	Клиническое значение
Сердечно-сосудистые заболевания (АГ, ИБС, ХСН) [7, 46]	40-80%	<ul style="list-style-type: none"> При системных воспалительных РЗ (ревматоидный артрит, спондилоартрит) риск развития ИМ и инсульта на 50% выше, чем в общей популяции. Прием ряда противоревматических препаратов (глюкокортикоидов, НПВП) повышает риск дестабилизации течения ГБ и ХСН, а также развития ИМ и инсульта (0,5-1,0 случаев на 100 пациентов/лет). Стойкая АГ может повышать риск прогрессирования остеоартрита.
Метаболический синдром [51, 52]	10-35%	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение риска развития клинически выраженного остеоартрита в 2-9 раз**. Увеличение темпов прогрессирования остеоартрита. Повышение риска стойкой гиперурикемии и развития подагрического артрита (на 50-80%), а также темпов прогрессирования и развития осложнений подагрического артрита.
Дислипидемия	>30%	<ul style="list-style-type: none"> Ускорение развития атеросклероза и риска развития ИМ и инсульта при ревматоидном артрите и спондилоартрите. Ускорение прогрессирования остеоартрита. При быстром снижении активности болезни (в частности, на фоне применения ряда ГИБП при ревматоидном артрите) отмечается повышение уровня холестерина (“липидный парадокс”).
Язвенная болезнь [51, 52]	5-10%	<ul style="list-style-type: none"> Увеличение риска ЖКТ-кровотечений на фоне приема НПВП (в 4 раза).
Хронический вирусный гепатит В и С [53]	0,1-1,0%	<ul style="list-style-type: none"> Применение иммуносупрессивной терапии (особенно ГИБП) увеличивает риск обострения ХВГ В (в т.ч. с возможностью развития фульминантного гепатита) на 50%, ХВГ С – на 15-20%.
НАЖБП	Среди больных псориазическим артритом встречается в 40-60%	<ul style="list-style-type: none"> Частота развития НАЖБП в 2 раза выше у больных псориазическим артритом, чем в популяции. Нарушения функции печени, связанные с НАЖБП, повышают риск лекарственной гепатопатии, связанной с приемом метотрексата, лефлуномида, НПВП и др. противоревматических препаратов.
ХБП [56, 57]	10-40%	<ul style="list-style-type: none"> Повышение риска развития НЯ со стороны почек при использовании НПВП на 50-100%. Повышение риска почечных и системных НЯ при использовании метотрексата, лефлуномида, циклофосамида и др. иммуносупрессивных средств, препаратов для лечения остеопороза (бисфосфонаты).
Психические нарушения [54, 55]	Частота РТДС – 20-83%, УКР – 30-75%	<ul style="list-style-type: none"> Более тяжелое течение и быстрое прогрессирование системных РЗ. Существенное ухудшение качества жизни и более тяжелая оценка симптомов РЗ. Снижение эффективности противоревматической терапии.

Примечание: * – зависит от возраста и популяции, ** – зависит от числа клинических признаков МС. АГ – артериальная гипертензия, ГБ – гипертоническая болезнь, ГИБП – генно-инженерные биологические препараты, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ИБС – ишемическая болезнь сердца, ИМ – инфаркт миокарда, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, НПВП – нестероидные противовоспалительные средства, НЯ – нежелательные явления, РЗ – ревматические заболевания, РТДС – расстройства тревожно-депрессивного спектра, УКР – умеренные когнитивные расстройства, ХБП – хроническая болезнь почек, ХВГ – хронический вирусный гепатит, ХСН – хроническая сердечная недостаточность.

В исследовании PROGRESS (комбинация иАПФ – периндоприла и тиазидоподобного диуретика индапамида в дозе 2,5 мг) был продемонстрирован выраженный профилактический эффект АГТ в отношении развития когнитивных расстройств.

Сходные положительные тенденции были зафиксированы в других испытаниях, основанных на применении фозиноприла, лозартана, биспролола, метопролола сукцината, моксонидина и ателнолола. Протективное влияние АГТ на когнитивные функции напрямую зависит от раннего начала, длительности и регулярности лечения АГ, а не только от выбора препарата конкретного класса.

Для пациентов с ИБС важной составляющей в лечении и профилактике когнитивных нарушений является соблюдение приема всех рекомендованных групп препаратов, а также проведение мероприятий по реваскуляризации миокарда. Существуют доказательства, что прием адекватных доз статинов, антиагрегантов обладает протекторными эффектами в отношении сохранности когнитивных функций. Чрезвычайно важны мероприятия, направленные на профилактику и лечение ХСН и нарушений ритма сердца, т.е. факторов, снижающих когнитивные функции [48].

Особенности течения коморбидных заболеваний при ревматических заболеваниях

1. Атипичное течение:
 - ССЗ: безболевая ишемия миокарда и бессимптомный ИМ, атипичные приступы стенокардии (в виде приступов слабости, одышки, боли в плече и др.).
 - Пищеварительная система: “немые” язвы ЖКТ, стертая клиническая картина при перфорации и развитии перитонита, холецистита, панкреатита и др.
2. Более агрессивное течение ССЗ (атеросклероза, ИБС, ХСН) на фоне активного системного воспаления при аутоиммунных и иммуно-воспалительных РЗ, при наличии ревматоидного фактора и антител к циклическому цитруллинированному пептиду.
3. Более быстрое прогрессирование ССЗ и развитие психических нарушений, связанных с хронической болью, тяжелыми нарушениями функции суставов и позвоночника и вынужденным малоподвижным образом жизни.
4. Возможность развития катастрофических осложнений коморбидных заболеваний на фоне противоревматической терапии (тромбоэмболические осложнения и ЖКТ-кровотечения на фоне приема НПВП, фульминантный вирусный гепатит на фоне ГИБП, острая почечная и печеночная недостаточность при использовании метотрексата, лефлуномида, циклофосамида и др.).
5. Быстрое прогрессирование метаболических и эндокринных нарушений на фоне приема глюкокортикоидов: метаболический синдром, гипергликемия, гиперхолестеринемия.

Примечание: ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, РЗ — ревматические заболевания, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Раздел 9. Коморбидные состояния при ревматических заболеваниях

Хронические ревматические заболевания (РЗ) являются одной из основных причин инвалидизации пациентов различных возрастных групп в развитых странах, при этом их удельный вес в структуре заболеваемости постоянно возрастает. Наиболее часто встречаются остеоартрит (12-15% в популяции), подагрический артрит (0,8-1,0%), ревматоидный артрит (0,6%) и спондилоартриты (0,2%) [49].

Большинство пациентов с болезнями суставов и позвоночника имеют различные коморбидные состояния, которые оказывают существенное влияние на течение основного заболевания, возможности патогенетической терапии, развитие осложнений и жизненный прогноз в целом [50, 51].

Негативная роль коморбидных состояний при РЗ определяется следующими факторами:

1. Патогенетической связью между основным и коморбидным заболеванием, характеризующейся взаимным отягощением и способствующей более быстрому их прогрессированию (например, атеросклероз при ревматоидном артрите, МС при остеоартрите и подагре и т.д.) [52].

2. Значительным возрастанием риска развития нежелательных явлений (НЯ) при назначении противоревматических препаратов, что ограничивает возможности эффективного лечения как основного заболевания (например, ограничения при использовании генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) у больных ревматоидным артритом и спондилоартритом, инфицированных HBV и HCV), так и коморбидного (ограничения при назначении нестероидных противовоспалительных препаратов при язвенной болезни, ССЗ и др.) [53, 54].

К основным коморбидным заболеваниям и состояниям, которые имеют наибольшее клиническое значение при РЗ, относятся: ССЗ, МС, дислипидемия, язвенная болезнь, заболевания печени — хронический вирусный гепатит (ХВГ) В и С, НАЖБП, ХБП, психические нарушения, такие как расстройства тревожно-депрессивного спектра (РТДС) и УКР [55].

Распространенность коморбидных состояний широко варьирует в зависимости от конкретного РЗ и возраста пациентов. Ниже приведены основные из них, а также их клиническое значение и особенности течения (таблицы 28 и 29).

Комплексный план ведения пациентов с РЗ, такими как ревматоидный артрит, спондилоартрит, остеоартрит и подагрический артрит, включает обязательную оценку наличия коморбидных заболеваний и состояний, их профилактику и лечение (при необходимости). При этом профилактика и лечение коморбидных заболеваний при РЗ не отличаются от лечения этих заболеваний при отсутствии патологии суставов и позвоночника и проводятся в соответствии с национальными рекомендациями и порядками оказания медицинской помощи, утвержденными МЗ РФ.

Выбор противоревматической терапии во многом определяется наличием коморбидных состояний, которые могут быть факторами риска развития НЯ (таблицы 30-32, рисунки 4 и 5).

Раздел 10. Нежелательные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов: профилактика и лечение

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) — обширная группа различных по химической структуре препаратов, объединенных общим механизмом фармакологического действия — блокадой фермента циклооксигеназы

План ведения больных РЗ с учетом наличия коморбидных заболеваний и состояний

Последовательность	Мероприятия
Шаг 1. Диагностика коморбидных заболеваний и состояний при первичном осмотре пациента с РЗ	<ul style="list-style-type: none"> Уточнить наличие клинически выраженных коморбидных заболеваний при сборе анамнеза и изучении медицинской документации. Оценить наличие симптомов коморбидных заболеваний, в частности ССЗ (жалобы на боли в области сердца, одышку, перемежающуюся хромоту, отеки, сердцебиение и др., повышение АД), заболевания пищеварительной системы (гастралгии, другие диспепсические симптомы, изжога и признаки рефлюкса, признаки поражения печени — иктеричность склер, увеличение печени и др.), внешние признаки МС (абдоминальное ожирение: ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин). Оценить лабораторные тесты для скрининга коморбидных состояний: общий анализ крови, уровень ХС, гликемия натощак, мочевая кислота, креатинин, АЛТ и АСТ.
Шаг 2. Диагностика коморбидных заболеваний и состояний у пациента с РЗ на госпитальном этапе	<ul style="list-style-type: none"> В случае подозрения на наличие коморбидных заболеваний и состояний провести дополнительное клиническое и инструментальное исследование для уточнения их характера и тяжести. Для ССЗ: ЭКГ, СМАД, УЗИ брахицефальных артерий, оценка липидного спектра; для МС: определение критериев ВНОК (абдоминальное ожирение, АГ, повышение уровня триглицеридов $\geq 1,7$ ммоль/л, снижение уровня ЛВП <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин, повышение уровня ЛНП >3,0 ммоль/л, гипергликемия натощак (уровень сахара в крови $\geq 6,1$ ммоль/л) или нарушение толерантности к глюкозе (показатель в плазме крови через 2 ч после нагрузки глюкозой $\geq 7,8$ и $\leq 11,1$ ммоль/л)); для пищеварительной системы — эзофагогастродуоденоскопия, УЗИ органов брюшной полости, биохимический анализ крови; для почек — расчет СКФ; для выявления психических нарушений — использование стандартных опросников (HADS). Оценить наличие стандартных факторов риска и риска осложнений коморбидных заболеваний с помощью стандартных индексов (для ССЗ — mSCORE, модифицированный индекс SCORE для ревматоидного артрита, умножить обычный показатель на 1,5). При назначении иммуносупрессивной терапии (прежде всего, ГИБП и тофацитиниба) требуется обязательное обследование на наличие туберкулеза (рентгенография органов грудной клетки, проба Манту с двумя туберкулиновыми единицами или кожная проба с рекомбинантным туберкулезным антигеном), вирусов гепатита В и С (HBsAg, анти-HCV).
Шаг 3. Определить тактику в отношении коморбидных заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> При наличии клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, а также расчетного высокого/очень высокого риска осложнений необходимы консультация специалиста (кардиолога, гастроэнтеролога, психиатра и др.) и решение вопроса о дальнейшем обследовании, назначении и коррекции терапии коморбидного заболевания. При отсутствии клинически выраженного коморбидного заболевания, умеренном или низком расчетном риске осложнений консультация специалиста и дополнительная терапия не требуются.
Шаг 4. Определить тактику ведения пациента с РЗ с учетом выявленных коморбидных заболеваний	<ul style="list-style-type: none"> При наличии клинически выраженных коморбидных заболеваний или состояний, а также расчетного высокого/очень высокого риска осложнений лечение РЗ проводится параллельно с лечением коморбидного заболевания и профилактикой осложнений, связанных с противоревматической терапией. Так, наличие АГ требует комплексной АГТ, высокий риск осложнений ССЗ является показанием для применения статинов, язвенная болезнь — ИПП, МС — комплексной программы коррекции веса и контроля гликемии и т.д. <i>Важно!</i> Следует учитывать наличие коморбидных заболеваний как факторов риска и противопоказания для назначения ряда противоревматических препаратов. При отсутствии клинически выраженного коморбидного заболевания, умеренном или низком расчетном риске связанных с ним осложнений специальная профилактика не требуется.
Шаг 5. Контроль коморбидной патологии при лечении РЗ	<ul style="list-style-type: none"> В процессе ведения больных РЗ необходимо регулярно оценивать наличие и тяжесть коморбидных заболеваний и состояний, их динамику в процессе противоревматической терапии, своевременно проводить коррекцию их лечения и профилактики.

Примечание: АГ — артериальная гипертензия, АГТ — антигипертензивная терапия, АД — артериальное давление, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаргатаминотрансфераза, ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ИПП — ингибиторы протонной помпы, МС — метаболический синдром, ЛВП — липопротеины высокой плотности, ЛНП — липопротеины низкой плотности, РЗ — ревматические заболевания, ОТ — окружность талии, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ХС — холестерин, УЗИ — ультразвуковое исследование, ЭКГ — электрокардиография.

(ЦОГ) 2, которая приводит к снижению синтеза простагландинов (ПГ) в очаге воспаления или повреждения ткани, и способностью оказывать обезболивающее, противовоспалительное и жаропонижающее действие [58]. Они широко используются для купирования острой и контроля хрониче-

ской боли при различных заболеваниях и патологических состояниях, которые приведены ниже:

1. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани: остеоартрит, неспецифическая боль в спине, ревматоидный артрит, спондилоартриты, подагра и другие метаболические артропатии, локаль-

Таблица 31

Оценка риска осложнений ССЗ

Очень высокий	<ul style="list-style-type: none"> Установленный диагноз ССЗ (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН). Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий. Осложненный СД (с повреждением органов-мишеней или другими факторами риска). ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м²). SCORE ≥10%
Высокий	<ul style="list-style-type: none"> Значимо повышенные факторы риска (ОХС ≥8 ммоль/л, или ЛНП >6 ммоль/л, или АД ≥180/100 мм рт.ст.). ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м²). СД без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1 типа без факторов риска). SCORE ≥5- <10%
Умеренный	SCORE ≥1- <5%
Низкий	SCORE <1%

Примечание: АД — артериальное давление, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

Таблица 32

Влияние наиболее широко используемых противоревматических препаратов на коморбидные заболевания и состояния

Препараты	Коморбидные заболевания и состояния					
	ССЗ	МС	Болезни ЖКТ	ХВГ В и С, НАЖБП	ХБП	РТДС, УКР
НПВП	--	НД	--	-	--	НД
Глюкокортикоиды	--	--	-	--	НД	-
Метотрексат	+	НД	-	--	--	НД
Лефлуномид	-	-	-	--	--	НД
Сульфасалазин	НД	НД	-	НД	-	НД
Гидроксихлорохин	+	+	НД	НД	НД	НД
Азатиоприн	НД	НД	--	--	--	НД
Микофенолата мофетил	-	НД	--	--	--	НД
Циклофосфамид	-	НД	--	--	--	НД
Циклоспорин А	-	-	--	--	--	НД
ГИБП	±*	±*	**	--	НД	НД
Тофацитиниб	±*	±*	**	--	НД	НД

Примечание: (–) — однозначно негативное, (– –) — риск опасных осложнений, (+) — положительное действие, (±) — неоднозначный эффект, НД — нет данных. * — ГИБП могут вызывать серьезные нежелательные явления со стороны ССЗ (в частности, нарушения ритма сердца и тромботические осложнения в момент введения), повышение уровня холестерина на фоне снижения активности ревматического заболевания (“липидный парадокс”). Тофацитиниб может вызывать артериальную гипертензию и повышение уровня холестерина. Однако при длительном использовании ГИБП и тофацитиниб оказывают благоприятное действие на течение ССЗ и снижают риск инфаркта миокарда и инсульта. ** — ГИБП могут повышать риск любых септических состояний, в т.ч. связанных с патологией брюшной полости. Для ингибиторов интерлейкина-6 и тофацитиниба повышен специфический риск развития перфорации кишки. ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, МС — метаболический синдром, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РТДС — расстройства тревожно-депрессивного спектра, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, УКР — умеренные когнитивные расстройства, ХБП — хроническая болезнь почек, ХВГ — хронический вирусный гепатит.

ное воспаление мягких тканей ревматического характера (тендинит, тендовагинит, бурсит) и др.

2. Травмы и иные состояния, сопровождающиеся болью, вызванной повреждением или острым воспалением, в частности при стоматологических заболеваниях.

3. Послеоперационная боль.

4. Почечная и билиарная колика.

5. Головная боль напряжения и мигрень.

6. Онкологические заболевания (как компонент паллиативной обезболивающей терапии).

7. Гинекологические заболевания, дисменорея.

НПВП подразделяют на селективные (с-НПВП, или коксибы, от аббревиатуры “COX-2 inhibitor”) и неселективные (н-НПВП). Последние в терапевтических дозах блокируют не только ЦОГ-2, но и структурный аналог этого фермента ЦОГ-1, активность которого играет большую роль в поддержании ряда важных функций организма, в частности устойчивости слизистой оболочки ЖКТ к повреждающему действию внешних агрессивных

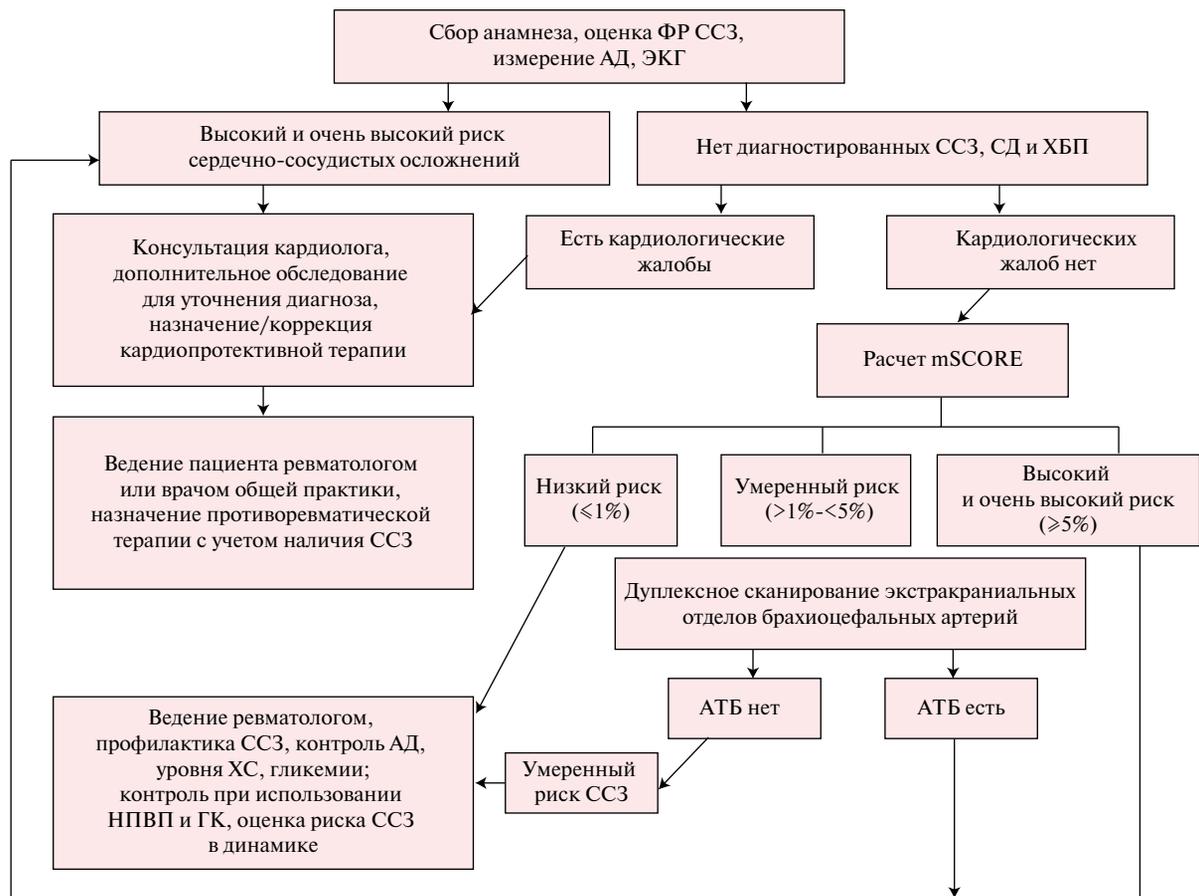


Рис. 4. Алгоритм ведения больных РЗ с коморбидными ССЗ.

Примечание: АД — артериальное давление, АТБ — атеросклеротическая бляшка, ГК — глюкокортикоиды, НПВП — нестероидные противовоспалительные средства, СД — сахарный диабет, ССЗ — сердечно-сосудистое заболевание, ФР — фактор риска, ХБП — хроническая болезнь почек, ХС — холестерин, ЭКГ — электрокардиография.

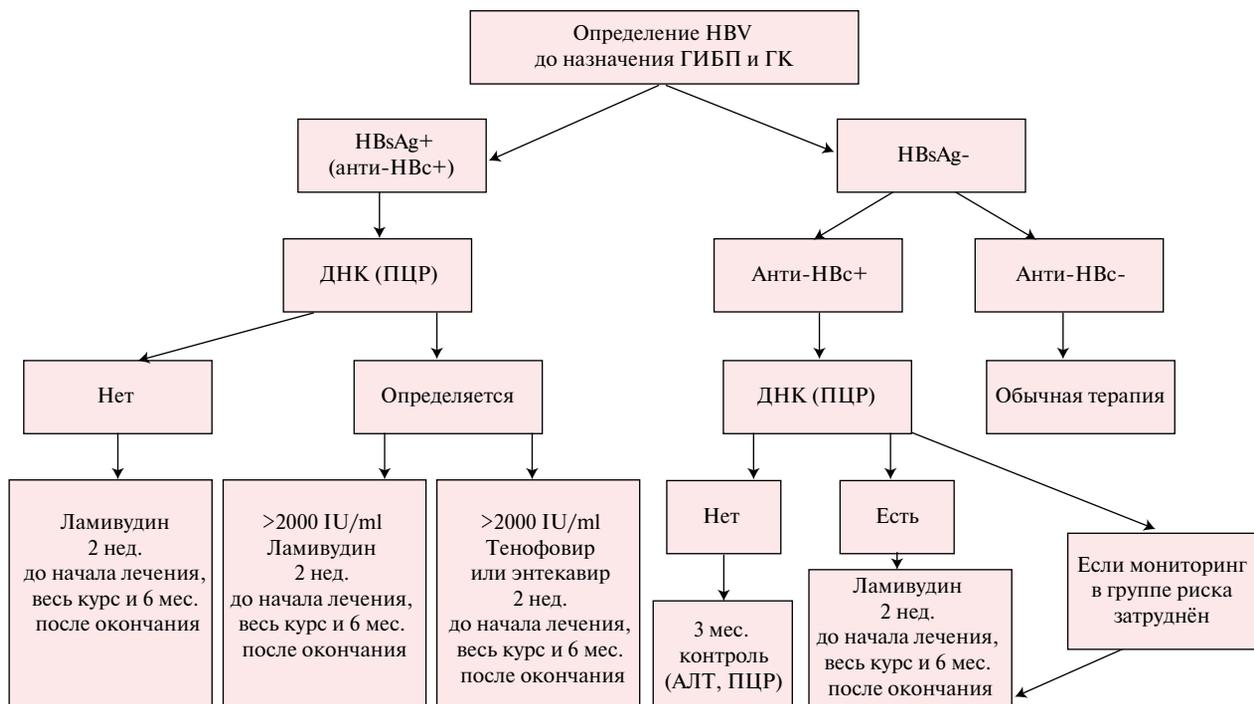


Рис. 5. Алгоритм проведения иммуносупрессивной терапии у больных РЗ, инфицированных HBV.

Примечание: АЛТ — аланинаминотрансфераза, ГИБП — генно-инженерные биологические препараты, ГК — глюкокортикоиды, ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота, ПЦР — полимеразная цепная реакция, HBV — вирус гепатита.

НПВП, используемые в российской медицинской практике [59]

Международное непатентованное название	Коммерческое название	Разовая доза, мг	Длительность действия, ч	Лекарственная форма	Макс. суточная доза, мг
Амтолметин гуацил	Найзилат	600	6-8	П/о	1800
Ацетилсалициловая кислота	Аспирин	500-1000	4-6	П/о	3000
Ацеклофенак	Аэртал	100-200	12	П/о, местные	200
Ацеметацин	Рангудил	60	6-8	П/о	180
Декскетопрофен	Дексалгин, фламадекс	12,5-25	4-6	П/о, в/м	75
Диклофенак	Вольгарен, диклонат, ортофен, раптен и др.	50-100	8-12	П/о, в/м, местные	150
Ибупрофен	Нурофен, МИГ, бруфен, солпафлекс и др.	200-400	6-8	П/о, местные	2400
Индометацин	Индометацин, метиндол	25-100	6-12	П/о, свечи	200
Кетопрофен	Кетонал, аркетал, быструмкапс, фламакс, флексен и др.	50-100	6-12	П/о, в/в, в/м, местные	200
Кетопрофена лизиновая соль	Артрозилен	320	24	П/о, в/в, в/м, свечи, местные	320
Кеторолак	Кеторол, кетанов, долак и др.	10-30	4-6	П/о, в/в, в/м, местные	90
Лорноксикам	Ксефокам	8-16	12	П/о, в/в, в/м	16
Мелоксикам	Мовалис, амелотекс, артрозан, мирлокс, лем, мелокс, мовасин, мелофлекс и др.	7,5-15	24	П/о, в/м, свечи	15
Метамизол	Анальгин, баралгин	250-1000	4-6	П/о, в/в, в/м, свечи	2000
Мефенамовая кислота	Мефенамовая кислота	250-500	6-8	П/о	3000
Набуметон	Релафен	500-750	12	П/о	2000
Напроксен	Налгезин, напросин	250-1000	12	П/о	1250
Нимесулид	Апонил, найз, нимесил, нимулид, немулкс, нимика и др.	100-200	12	П/о, местные	200
Пироксикам	Пироксикам	10-20	24	П/о	40
Сулиндак	Клинорил	200	12	П/о	400
Теноксикам	Теноктил, теникам, тилкотил, тексамен и др.	20	24	П/о, в/м	40
Тиaproфеновая кислота	Сургам	300	12	П/о, свечи, в/м	600
Целекоксиб	Целебрекс	100-400	12-24	П/о	400
Фенилбутазон*	Бутадион	150	6-8	П/о	600
Флурбипрофен*	Стрепсилс	В данной форме 8,75 мг	2-3	П/о	До 5 таблеток
Этодолак	Нобедолак, эльдерин	400	12	П/о	1200
Эторикоксиб	Аркоксиа	30-120	24	П/о	120

Примечание: в/в — внутривенно, в/м — внутримышечно, местные — препараты для местного нанесения (мази, гели, спрей), п/о — пероральные формы (таблетки, капсулы, суспензии, порошки для приготовления раствора).

факторов. Этим определяется различие между с-НПВП и н-НПВП по степени негативного влияния на ЖКТ. НПВП, зарегистрированные в России, представлены в таблице 33.

Представителями с-НПВП являются два препарата — целекоксиб и эторикоксиб. Ряд российских и зарубежных экспертов выделяют НПВП с умеренной селективностью в отношении ЦОГ-2 —

мелоксикам, нимесулид, набуметон и этодолак. Остальные представители этой лекарственной группы относятся к н-НПВП.

Неблагоприятные явления, связанные с приемом нестероидных противовоспалительных препаратов

НПВП могут оказывать специфическое негативное действие на различные органы и системы человеческого организма, приводящее к развитию

Основные осложнения, связанные с приемом НПВП

Осложнение	Частота (на 100 больных в год)	Патогенез (основной механизм)	Типичные клинические проявления	Диагностика
НПВП-гастропатия	0,5-1	Блокада ЦОГ-1 и подавление синтеза ПГ в слизистой оболочке ЖКТ, уменьшение защитного потенциала слизистой и ее повреждение кислотой желудочного сока	Язва желудка и двенадцатиперстной кишки, кровотечение, перфорация и стриктура верхних отделов ЖКТ	ЭГДС
НПВП-ассоциированная диспепсия	10-40	Контактное действие НПВП; повышение проницаемости слизистой оболочки для ионов H ⁺	Гастралгии, тошнота, тяжесть в эпигастрии после приема НПВП	Наличие жалоб при отсутствии ЭГДС-изменений
НПВП-энтеропатия	0,5-1	Блокада ЦОГ-1, подавление синтеза ПГ в слизистой оболочке кишки, повышение ее проницаемости и развитие воспаления, связанного с транслокацией бактерий	Сочетание железодефицитной анемии и гипоальбуминемии при отсутствии признаков НПВП-гастропатии	Видеокапсульная эндоскопия; маркеры проницаемости и воспаления кишки (кальпротектин и др.)
Артериальная гипертензия	2-10	Блокада ЦОГ-2 в почках, снижение синтеза ПГ и простаглицлинов	Повышение артериального давления, снижение эффективности антигипертензивных препаратов (иАПФ и др.)	Суточное мониторирование артериального давления
Тромбоэмболические осложнения	0,5-1,0	Усиление тромбообразования из-за блокады ЦОГ-2 и снижения синтеза простаглицлинов	Инфаркт миокарда, ишемический инсульт, внезапная коронарная смерть	Ухудшение течения ишемической болезни сердца на фоне приема НПВП
НПВП-нефропатия	~1,0	Снижение ЦОГ-1/ЦОГ-2-зависимого синтеза ПГ в ткани почек	Задержка жидкости, снижение СКФ, развитие острой почечной недостаточности и прогрессирование ХБП	Контроль СКФ
Послеоперационное кровотечение	0,5-1,0	Блокада ЦОГ-1 и снижение синтеза тромбосана A ₂	Повышенная кровоточивость после операции	Увеличение времени свертывания крови; тщательный контроль кровопотери

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, иАПФ — ингибитор ангиотензинпревращающего фермента, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, ПГ — простагландины, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ХБП — хроническая болезнь почек, ЦОГ — циклооксигеназа, ЭГДС — эзофагогастроуденоскопия.

опасных НЯ (таблица 34). Это серьезная медицинская и социальная проблема, с учетом широкого использования НПВП и того факта, что большинство “потребителей” НПВП — люди пожилого возраста, имеющие многочисленные коморбидные заболевания.

Профилактика осложнений со стороны верхних отделов желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы

Факторы риска

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований и рандомизированных контролируемых испытаний, подавляющее большинство эпизодов серьезных НЯ, связанных с приемом НПВП, возникает у лиц, имеющих четко обозначенные факторы риска [59]. Поэтому выявление факторов риска имеет принципиальное значение для планирования рациональной профилактики осложнений, связанных с приемом НПВП (таблица 35).

Профилактика НПВП-ассоциированных осложнений

НПВП существенно отличаются по степени негативного действия на различные органы и системы человеческого организма, что дает возможность использовать более безопасные препараты при наличии факторов риска.

Выбор более безопасных НПВП в отношении ЖКТ и сердечно-сосудистой системы:

1. Целекоксиб имеет наименьший риск развития желудочно-кишечных кровотечений, язв, диспепсии и железодефицитной анемии, в том числе у больных с факторами риска.

2. Эторикоксиб реже вызывает диспепсию и бессимптомные язвы, но не желудочно-кишечные кровотечения, в том числе из дистальных отделов ЖКТ, в сравнении с н-НПВП.

3. Ацеклофенак, мелоксикам и нимесулид реже вызывают диспепсию (Ia) и бессимптомные язвы, чем н-НПВП. Риск развития желудочно-кишечных

Основные факторы риска НПВП-ассоциированных осложнений

Риск осложнений со стороны ЖКТ		Риск сердечно-сосудистых осложнений	
Высокий	Язвенный анамнез (включая язвы, осложненные кровотечением или перфорацией) ЖКТ-кровотечение или перфорация в анамнезе Прием низких доз аспирина для профилактики атеротромбоза или иных антитромботических средств и/или антикоагулянтов	Очень высокий	Установленный диагноз ССЗ (ИМ, ОКС, реваскуляризация коронарных и других артерий, ОНМК/ТИА, клинически выраженная ИБС, аневризма аорты, заболевания периферических артерий, ХСН)
			Документально подтвержденный значимый субклинический атеросклероз сонных и коронарных артерий
			Осложненный СД (с повреждением органов-мишеней или другими факторами риска)
			ХБП (СКФ <30 мл/мин/1,73 м ²)
Умеренный	Пожилые возраст (≥65 лет), диспепсия, курение, прием глюкокортикоидов, инфицированность <i>H. pylori</i>	Умеренный	SCORE ≥10%
			Значимо повышенные факторы риска (ОХС ≥8 ммоль/л, или ЛНП >6 ммоль/л, или АД ≥180/100 мм рт.ст.)
			ХБП (СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ²)
Низкий	Отсутствие факторов риска	Низкий	СД 2 типа без поражения органов-мишеней (за исключением молодых пациентов с СД 1 типа без факторов риска)
			SCORE ≥5-<10%
			SCORE ≥1-<5%
			SCORE <1%

Примечание: АД — артериальное давление, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, ЛНП — липопротеины низкой плотности, ОКС — острый коронарный синдром, ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения, ОХС — общий холестерин, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ТИА — транзиторная ишемическая атака, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность.

кровотечений при использовании ацеклофенака, мелоксикама и нимесулида может быть ниже, чем при использовании других н-НПВП.

4. Осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы при использовании НПВП следует рассматривать как свойственные всем препаратам данной лекарственной группы, риск развития которых зависит от индивидуальных особенностей препарата и используемой дозы, но не от селективности в отношении ЦОГ-2.

5. Напроксен и целекоксиб в меньшей степени способствуют дестабилизации АД и СН.

6. Использование напроксена не ассоциируется со значимым повышением риска сердечно-сосудистой смертности.

Медикаментозная профилактика осложнений, связанных с приемом НПВП:

1. Основной метод профилактики — учет факторов риска, их коррекция (при возможности) и назначение НПВП с более благоприятным профилем желудочно-кишечной и сердечно-сосудистой безопасности [56, 57, 60].

2. Дополнительным методом профилактики осложнений со стороны верхних отделов ЖКТ является назначение ингибиторов протонного насоса, которые эффективно снижают риск развития язв желудка и двенадцатиперстной кишки, а также ЖКТ-кровотечений из верхних отделов ЖКТ, проведение эрадикации *H. pylori* [61].

3. Эффективным методом профилактики развития эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, тонкой и толстой кишки может быть назначение ребамипида, что доказано в серии рандомизированных контролируемых испытаний.

4. Не следует назначать низкие дозы аспирина или другие антитромботические/антикоагулянтные средства для профилактики сердечно-сосудистых осложнений, связанных с приемом НПВП, пациентам, не имеющим для этого определенных показаний.

5. Не существует эффективных медикаментозных методов нефро- и гепатопротекции для снижения риска НПВП-ассоциированных осложнений.

Алгоритм назначения НПВП

Риск осложнений	Сердечно-сосудистая система		
	Низкий	Умеренный и высокий	Очень высокий*
ЖКТ Низкий	Любые НПВП	НПВП с наименьшим сердечно-сосудистым риском: напроксен, целекоксиб, низкие дозы ибупрофена (<1200 мг/сут.)	По возможности избегать назначения любых НПВП**
Умеренный	н-НПВП + ИПП, с-НПВП	Целекоксиб* или напроксен* + ИПП***	
Высокий	Целекоксиб или эторикоксиб + ИПП***	Целекоксиб* + ИПП***	

Примечание: * — рекомендуемая доза для длительного применения целекоксиба 200 мг/сут., напроксена — 500 мг/сут. ** — возможность назначения НПВП у лиц с очень высоким сердечно-сосудистым риском следует обсуждать лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза от применения НПВП превышает вероятный вред, связанный с риском развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Решение вопроса о таком назначении лечащий врач принимает при обязательном согласовании с пациентом. НПВП у больных с очень высоким риском осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы следует применять в минимальной эффективной дозе кратковременным курсом, достаточным для достижения требуемого клинического эффекта. На сегодняшний день препаратом выбора в этой ситуации следует считать напроксен. *** — для длительной профилактики НПВП-гастропатии у больных с коморбидными заболеваниями, получающих различные фармакологические средства, целесообразно использовать ингибитор протонного насоса с минимальным риском лекарственных взаимодействий, такой как пантопразол. Для профилактики развития НПВП-гастропатии и НПВП-энтеропатии может быть использован ребамипид по 100 мг 3 раза в сутки курсами по 2 мес. ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

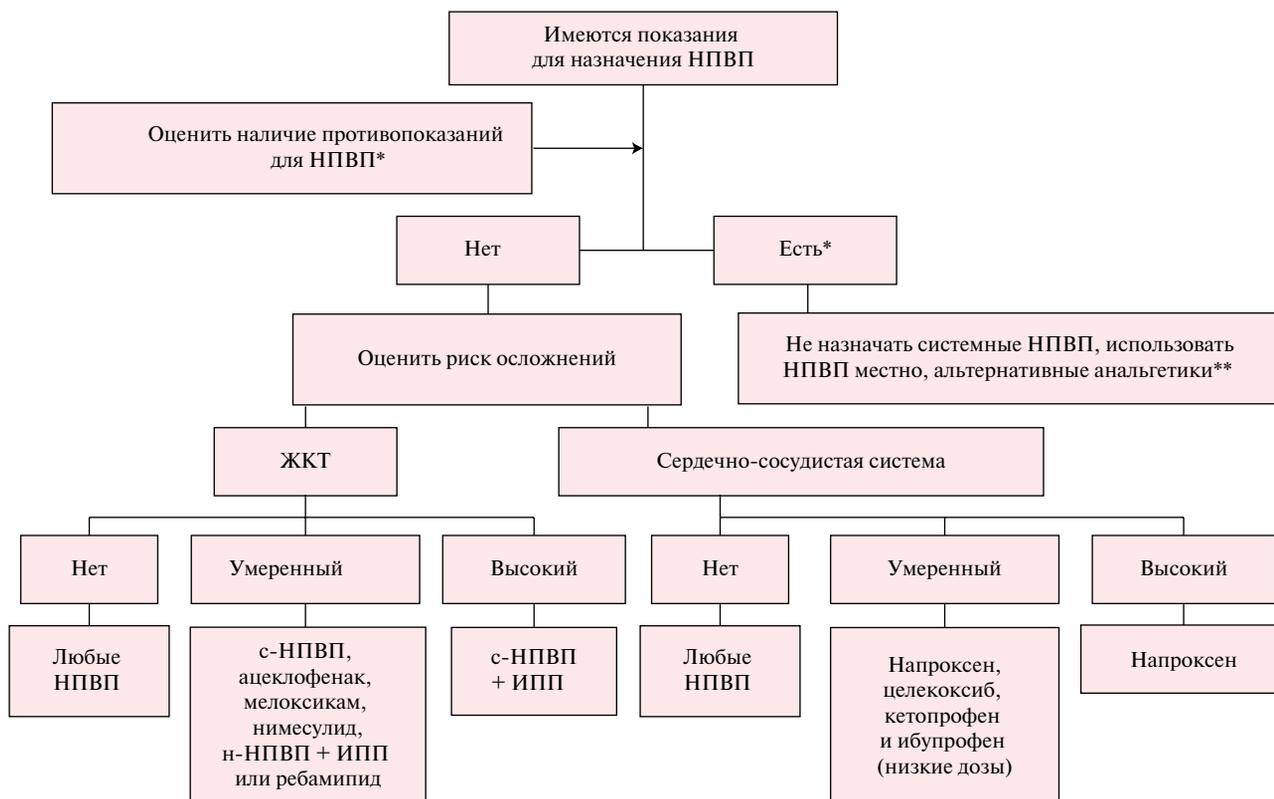


Рис. 6. Алгоритм выбора НПВП.

Примечание: * — противопоказания для назначения НПВП: ЖКТ-кровотечение, эрозии и язвы ЖКТ на момент назначения, воспалительные заболевания кишечника, инфаркт миокарда или ишемический инсульт/транзиторная ишемическая атака в анамнезе, ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа с поражением органов-мишеней, хроническая сердечная недостаточность ≥ 2 NYHA, скорость клубочковой фильтрации < 30 мл/ч, аллергия на НПВП, тяжелое нарушение функции печени. ** — трамадол, тапентадол, парацетамол (может применяться не во всех случаях). ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты.

Алгоритм назначения НПВП

Рациональное применение НПВП следует обосновывать на активном выявлении и тщательной оценке приведенных выше факторов риска. Необ-

ходимо учитывать преимущества отдельных представителей этой лекарственной группы в отношении переносимости и безопасности, а также возможности медикаментозной профилактики НЯ.

Могут быть представлены три основных сценария выбора НПВП, в зависимости от риска НЯ:

- Низкая вероятность развития осложнений: SCORE = 0 и отсутствие факторов риска со стороны ЖКТ. Возможно назначение любых НПВП без медикаментозной профилактики.

- Умеренная вероятность развития осложнений: значение SCORE $>1 \leq 5$ и наличие умеренного риска ЖКТ-осложнений. Показано использование наиболее безопасных НПВП без дополнительной профилактики или других НПВП на фоне медикаментозной профилактики осложнений.

- Высокая вероятность осложнений: SCORE ≥ 5 и/или наличие диагностированного заболевания сердечно-сосудистой системы, наличие основных факторов риска ЖКТ-осложнений. Рекомендуется применение НПВП с наименьшим риском кардиоваскулярных осложнений и наиболее безопасных для ЖКТ препаратов, обязательно в сочетании с активной медикаментозной профилактикой ЖКТ-осложнений.

В любом случае назначение НПВП должно быть персонализированным и определяться индивидуальными особенностями пациента и клинической ситуацией.

Учитывая вышеизложенное, выбор НПВП с учетом наличия или отсутствия факторов риска осложнений со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы может быть представлен в виде алгоритма (таблица 36, рисунок 6).

Рекомендации по контролю нежелательных явлений при длительном применении НПВП

Планируя длительное применение НПВП, следует провести тщательное обследование пациента для выявления коморбидной патологии, а также рассмотреть возможность дополнительной коррекции имеющихся факторов риска.

Для снижения риска НЯ со стороны верхних отделов ЖКТ рекомендуется:

Диагностика инфекции *H. pylori* и решение вопроса о проведении курса эрадикационной терапии. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции показаны всем больным, имевшим в анамнезе язвы или эрозии желудка и/или двенадцатиперстной кишки. Тестирование на *H. pylori* и проведение курса антихеликобактерной терапии в случае выявления инфекции также показаны больным, нуждающимся в длительном приеме ИПП, во избежание миграции *H. pylori* и развития хронического активного гастрита тела желудка.

Для снижения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы рекомендуется:

- Соблюдение ЗОЖ (здоровое питание, регулярная физическая активность).

- Отказ от курения.

- Контроль массы тела, ее снижение при исходном повышении ИМТ ≥ 30 кг/м².

- Диагностика АГ и дислипидемии, их медикаментозная коррекция для достижения целевого уровня АД (для большинства больных $<140/90$ мм рт.ст., у больных СД $<140/85$ мм рт.ст.) и целевого уровня ХС ЛНП (риск сердечно-сосудистых осложнений: низкий/умеренный — ХС ЛНП $>3,0$ ммоль/л, высокий сердечно-сосудистый риск — ХС ЛНП $>2,6$ ммоль/л, очень высокий сердечно-сосудистый риск — ХС ЛНП $>1,8$ ммоль/л).

Следует принимать во внимание, что использование НПВП может снижать гипотензивный эффект β -АБ, иАПФ и БРА, но не блокаторов медленных кальциевых каналов.

При выявлении повышенного риска кардиоваскулярных осложнений (SCORE $\geq 5\%$) или диагностированного заболевания сердечно-сосудистой системы показана консультация кардиолога, в т.ч. для решения вопроса о необходимом объеме обследования (дуплексное сканирование экстракраниальных отделов брахиоцефальных артерий, определение жесткости сосудистой стенки, ЭхоКГ, суточное мониторирование ЭКГ, суточное мониторирование АД, нагрузочные тесты, мультиспиральная КТ сердца и сосудов, коронароангиография, МРТ сердца, исследование уровня биомаркера ХСН — NT-proBNP, натрийуретического гормона (В-типа) N-концевого пропептида). Вопросы дальнейшего ведения пациентов с высоким или очень высоким сердечно-сосудистым риском, нуждающихся в регулярном приеме НПВП, должны быть согласованы с кардиологом.

Сочетание НПВП с аспирином и/или клопидогрелом ассоциируется с повышением риска осложнений со стороны ЖКТ. Кроме того, при одновременном приеме ибупрофена, напроксена и низких доз аспирина возможно снижение антиагрегантного эффекта последнего. При необходимости назначения комбинации низких доз аспирина и НПВП целесообразно назначение первых за 2 ч до приема НПВП [58]. Следует по возможности минимизировать дозу и длительность приема НПВП в случае проведения двойной антиагрегантной терапии. Если пациенты принимают пероральные антикоагулянты, предпочтительнее назначение целекоксиба, так как комбинация антикоагулянтов с н-НПВП ассоциируется с высоким риском ЖКТ-кровотечений.

Для снижения риска нефротоксических осложнений рекомендуется:

- Тщательный контроль АД при наличии АГ. Следует с осторожностью назначать иАПФ/БРА в комбинации с мочегонными препаратами из-за повышения риска нефротоксических реакций на фоне приема НПВП.

Контроль нежелательных явлений при длительном использовании НПВП

Нежелательные явления	Диагностика		Мероприятия по снижению риска
	Методы диагностики	Кратность	
НПВП-гастропатия	Эзофагогастродуоденоскопия	Каждые 12 мес. или по показаниям	Профилактический прием ИПП, ребамипида, эрадикация <i>H. pylori</i>
	Оценка жалоб, признаки ЖКТ-кровотечения (стул черного цвета, рвота кофейной гущей, тахикардия, гипотензия и др.)	Каждый визит (не реже 1 раза в 3 мес.)	
НПВП-энтеропатия	Уровень гемоглобина	Каждые 3 мес.	Профилактический прием ребамипида
	Видеокапсульная эндоскопия	По показаниям	
Сердечно-сосудистые	Оценка жалоб, измерение артериального давления	Через 2-4 нед. после начала приема НПВП, затем не реже 1 раза в 3 мес.	Рациональный подбор кардиопротективной терапии (гипотензивной, гиполипидемической, улучшающей сократительную функцию сердца, антиагрегантной/антикоагулянтной)
	СМАД, ЭКГ	При наличии АГ: перед назначением НПВП, через 2-4 нед. после начала приема НПВП, затем каждые 6 мес. или по показаниям	
	СМАД, ЭхоКГ, нагрузочные тесты, NT-proBNP	При наличии высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска до назначения НПВП, затем по показаниям	
	СКФ	Перед назначением НПВП, через 2-4 нед. после начала приема НПВП, затем каждый месяц, кратный цифре, полученной при делении значения СКФ на 10*	
НПВП-нефропатия	Микроальбуминурия, суточная протеинурия, общий анализ мочи, УЗИ, УЗДГ почечных артерий, КТ почек	При подозрении на наличие патологии почек, по показаниям в режиме динамического наблюдения в период приема НПВП	Тщательный контроль АГ, гликемии (при наличии СД 2 типа)

Примечание: * — например, при СКФ = 60 мл/мин/1,73 м² определение СКФ не реже чем 1 раз в 6 мес. АГ — артериальная гипертензия, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИПП — ингибиторы протонной помпы, КТ — компьютерная томография, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СД — сахарный диабет, СКФ — скорость клубочковой фильтрации, СМАД — суточное мониторирование артериального давления, УЗИ — ультразвуковое исследование, УЗДГ — ультразвуковая доплерография, ЭКГ — электрокардиография, ЭхоКГ — эхокардиография, NT-proBNP — натрийуретический гормон (В-типа) N-концевого пропептида.

- Тщательный контроль гликемии при наличии СД 2 типа.
- Ограничение приема поваренной соли.
- Не допускать развития гиповолемии: регулярный прием не менее 2 л жидкости, особенно в жаркие дни.
- Регулярный контроль скорости клубочковой фильтрации (СКФ) на фоне приема НПВП: расчетные методы по уровню креатинина СКД-ЕРІ, Кокрофта-Голта (не следует использовать у пациентов с отеками, связанными с задержкой жидкости, а также у лиц с ожирением из-за неточной оценки функции почек), проба Реберга-Тареева.
- У больных с СКФ ≤60 мл/мин избегать регулярного применения высоких доз НПВП и использования НПВП с длительным периодом полувыведения.

Суммарно рекомендации по контролю НЯ представлены в таблице 37.

Раздел 11. Коморбидные состояния при заболеваниях желудочно-кишечного тракта

Коморбидность заболеваний пищеварительной системы является общепризнанным медицинским фактом, но в литературе имеется лишь ограниченное число эпидемиологических исследований, посвященных этой проблематике.

Можно выделить следующие варианты “гастроэнтерологической” коморбидности:

- **Коморбидные функциональные расстройства ЖКТ (*overlap syndrome*)**. В отечественной литературе обычно используется термин “синдром перекреста”. Наиболее частыми вариантами коморбидных функциональных расстройств являются: функциональная диспепсия (ФД) + синдром раздраженного кишечника (СРК), ФД+БД, БД+СРК, ФД+БД+СРК. В таблице 38 суммированы литературные данные, характеризующие коморбидность

Таблица 38

Коморбидность функциональной диспепсии и синдрома раздраженного кишечника

Публикация	Частота СРК у больных с ФД, %	Частота ФД у больных с СРК, %
Svedlund J. et al., 1985		87
Talley N.J. et al., 1992	29	29
Crean G.P. et al., 1994	13	23
Agreus L. et al., 1995	15	87
Whitehead W.E., 1996	28	
Perri F. et al., 1998	45	
Caballero-Plasencia A.M. et al., 1999	31	55
Koloski N.A. et al., 2002	30,5	
Tuteja A. et al., 2003	43	70
Охлобыстина О.З., 2007	71	
Kaji M. et al., 2010	47,6	

Примечание: СРК — синдром раздраженного кишечника, ФД — функциональная диспепсия.

Таблица 39

Комплекс плотных контактов

Компоненты	Функция	Примеры
Интегральные белки	Модулирование проницаемости	Окклюдин, клаудин, JAM-1
Бляшечные белки	Скрепление комплекса	Белки зоны окклюдина (ZO-1, ZO-2, ZO-3), трансмембранные ассоциированные белки (MAGI-1, MAGI-2, MAGI-3), мульти-PDZ-белки и др.
Цитозольные и нуклеарные белки	Координация межклеточной проницаемости для растворимых соединений, пролиферация клеток, поляризация клеток и супрессия опухоли	Регуляция белков, супрессия опухоли, факторы транскрипции и посттранскрипции

Примечание: JAM-1 — соединяющая молекула адгезии, ZO — зона окклюдина.

ФД и СРК. По данным проспективных наблюдений, наличие “синдрома перекреста” является отягощающим фактором, ухудшающим течение заболевания.

Высокая частота функциональной коморбидности связана с наличием при этих расстройствах общих патогенетических звеньев [62]. Основные из них следующие:

- Психологические нарушения.
- Висцеральная гиперчувствительность.
- Нарушение моторики.
- Изменение функции иммунной системы.
- Нарушение состава кишечной микробиоты.
- Нарушение проницаемости слизистой оболочки.

Все факторы, агрессивно влияющие на проницаемость слизистой, можно разделить на три группы: внутрипросветные экзогенные, внутрипросветные эндогенные и внепросветные. К внутрипросветным экзогенным относятся: бактерии, в том числе *H. pylori*, этанол, лекарственные средства (НПВП, глюкокортикоиды, цитостатики), компоненты пищи (специи и др.). Основные эндогенные внутрипросветные факторы включают соляную кислоту, пепсин, желчные кислоты, панкреатические ферменты. Среди внепросветных агрессив-

ных факторов следует назвать провоспалительные цитокины, продукты нарушенных метаболических процессов (мочевина и др.), токсины бактерий, соли тяжелых металлов [63-65].

Слизистая оболочка как желудка, так и кишечника обладает тремя естественными уровнями защиты от воздействия агрессивных факторов:

- **Преэпителиальный уровень:** слой слизи и бикарбонатов, покрывающий эпителий.
- **Эпителиальный уровень:** плотные межклеточные контакты, высокая скорость регенерации эпителия.
- **Субэпителиальный или постэпителиальный уровень защиты:** нормальный кровоток для быстрой регенерации клеток.

Важнейшую роль в организации всех уровней защиты играют ПГ с цитопротективными свойствами. Они стимулируют и содействуют функционированию почти всех механизмов защиты слизистой оболочки ЖКТ. Непрерывная генерация ПГ клетками слизистой оболочки ЖКТ является необходимым условием для обеспечения структурной целостности и защиты против ulcerогенных и некротизирующих факторов. Установлено, что ПГ ингибируют желудочную секрецию, увеличивают кровоток, усиливают слизи-бикарбонато-фосфоли-

Коморбидность ФД и ГЭРБ

Частота перекрестных симптомов ГЭРБ и ФД	Тип исследования	Число больных	Год	Автор
16%	Одномоментное сравнительное	3318	2005	Guillemot F. et al.
25%	Одномоментное сравнительное	263	2007	De Vries D.R. et al.
46,9%	Кросс-секционное	2680	2010	Kaji M. et al.
41,9%	Проспективное эндоскопическое	2388	2010	Noh Y.W. et al.

Примечание: ГЭРБ — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, ФД — функциональная диспепсия.

пидный барьер, ускоряют эпителиальную репарацию и заживление язв и эрозий, восстанавливают нарушенные плотные контакты между эпителиальными клетками слизистой оболочки ЖКТ.

Как уже отмечалось, важнейшим механизмом эпителиальной защиты является комплекс плотных контактов. Его основные компоненты представлены в таблице 39.

Установление универсальных патофизиологических механизмов, лежащих в основе коморбидности функциональных расстройств ЖКТ, привело к существенным изменениям в наших представлениях о механизмах их развития. К основным положениям новой концепции коморбидности функциональных расстройств пищеварительной системы, которую можно назвать **концепция универсальной многоуровневой защиты**, следует отнести:

- Функциональные расстройства ЖКТ развиваются на базе генетических (иммуногенетических) предпосылок при воздействии фенотипических факторов агрессии.

- Следствием воздействия внутри- и внепросветных факторов агрессии является повышение проницаемости слизистой оболочки ЖКТ, проникновение в нее бактерий и токсических веществ, в результате чего развивается субклиническое воспаление (низкоуровневое воспаление).

- Вследствие субклинического воспаления возникают нарушения на всех трех уровнях защиты (преэпителиальном, эпителиальном и субэпителиальном).

- Важнейшую роль при этом играют нарушения в системах плотных контактов и цитопротективных ПГ.

- Указанные нарушения вторично хронизируют ключевой патофизиологический механизм — синдром повышенной проницаемости слизистой.

- Развитие данного синдрома способствует персистенции субклинического воспаления.

- Указанные нарушения являются универсальными и возникают на всех “этажах” ЖКТ.

Следует отметить, что рассмотренная концепция базируется на ряде фундаментальных исследований, проведенных в последние десятилетия. Вероятно, наиболее важное значение имела теория “Весы Шея”, предложенная еще в 1959г. В соответствии с данной концепцией, поражения ЖКТ — это



Рис. 7. Внесистемная коморбидность при функциональных расстройствах ЖКТ.

Примечание: ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

всегда дисбаланс между факторами агрессии и защиты. Можно констатировать, что концепция синдрома повышенной проницаемости слизистой полностью укладывается в теорию “Весы Шея”. Каковы же практические следствия разработки концепции универсальной многоуровневой защиты? Нам представляется, что она дает возможность пересмотреть стратегию терапии коморбидных функциональных расстройств с акцентом на усилении всех 3 уровней защиты. Возможности такой терапии, появившиеся в нашей стране в последние годы, будут рассмотрены ниже.

Ко второй группе коморбидных страданий пищеварительной системы можно отнести **функционально-органические коморбидные расстройства**. Примерами являются сочетания ФД с эрозивно-язвенными вариантами гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ), язвенной болезни с СРК, ЖКБ с СРК. В таблице 40 суммированы некоторые литературные данные.

Третья группа объединяет заболевания, характеризующиеся органической коморбидностью, например ЖКБ и НАЖБП или язвенный колит и склерозирующий холангит.

Кроме того, по мнению профессора N. Talley, целесообразно выделять **внутриорганный, внутрисистемный, межсистемный и внесистемный коморбидность**. Примером анализа внесистемной коморбидности является рисунок 7.

В соответствии с рекомендациями РГА (Российской гастроэнтерологической ассоциации), диагностика коморбидных функциональных расстройств осуществляется на тех же принципах, что и изолированных функциональных расстройств. В отличие от разработчиков Римских критериев IV, являющихся сторонниками позитивной диагностики функциональных расстройств ЖКТ, РГА последовательно подчеркивает необходимость **диагностики исключения**. Другими словами, каждый пациент с подозрением на функциональную коморбидность нуждается в углубленной дифференциально-диагностической программе.

В рамках концепций мультитаргетной (многоцелевой) терапии при гастроинтестинальной функциональной коморбидности могут быть использованы следующие лекарственные средства:

- Итоприд — прокинетик с двойным механизмом действия.
- Тримебутин — неспецифический агонист 3 основных типов эндорфинных рецепторов.
- Колофорт — комбинированный препарат, содержащий релиз-активные антитела к гистамину, TNF- α , белку S-100.
- Пробиотики, содержащие бифидо- и лактобактерии.
- STW5 (Иберогаст) — фитопрепарат, содержащий экстракт из девяти лекарственных растений.

Как уже отмечалось, ключевым звеном патогенеза при коморбидных гастроинтестинальных расстройствах является повышенная проницаемость слизистой оболочки ЖКТ. Именно поэтому в основе лечения данной патологии должно быть восстановление целостности слизистой ЖКТ на всем его протяжении и на 3 структурных уровнях. Исследования последних лет показали, что к таким средствам относится прежде всего ребамипид (Ребагит). Являясь модулятором синтеза эндогенных цитопротективных ПГ, данное лекарственное средство демонстрирует свойства универсального гастроэнтеропротектора [66].

Ребамипид восстанавливает целостность слизистой на всех 3 уровнях защиты и на всем протяжении ЖКТ, обладает противовоспалительным действием, а также снижает адгезию бактерий к слизистой, включая *H. pylori* [67].

Рассмотрим, как ребамипид влияет на 3 основных уровня защиты слизистой ЖКТ [68, 69, 87].

Презепителиальный уровень. Ребамипид повышает синтез гликопротеина слизи. Применение ребамипида стимулирует секрецию слизи во всех отделах ЖКТ как основного защитного фактора, что является важным терапевтическим фактором при НПВП- и аспириин-индуцированных поражениях слизистой ЖКТ.

Эпителиальный уровень действия ребамипида:

- Стимулирует выработку ПГ, вследствие чего активируется эпидермальный фактор роста.
- Повышает уровень антиоксидантов, снижает процессы перекисного окисления в желудке, уменьшает повреждение митохондрий, апоптоз эпителия ЖКТ, проницаемость эпителиальных клеток.
- Усиливает плотные контакты эпителиоцитов путем поддержания экспрессии белка окклюдина.
- Стимулирует синтез гликозаминогликанов, способствующих репаративным процессам в ЖКТ.
- Усиливает пролиферацию и обмен эпителиальных клеток желудка, ингибирует функцию нейтрофилов.

Субэпителиальный уровень защиты. Ребамипид улучшает кровоснабжение слизистой оболочки ЖКТ за счет активации генов, кодирующих ангиогенные факторы роста.

Хотя имеются литературные данные о возможности длительного применения ребамипида, однако, в соответствии с инструкцией по применению, обычно проводится курсовая двухмесячная терапия Ребагитом в суточной дозе 300 мг, приводящая к существенной позитивной динамике в течении коморбидной функциональной патологии ЖКТ.

Раздел 12. Коморбидные состояния у лиц пожилого и старческого возраста

Возраст является сильным фактором риска многочисленных хронических заболеваний, поэтому для пациентов пожилого и особенно старческого возраста характерна высокая коморбидность, распространенность которой достигает 62% среди людей 65-74 лет и 82% среди лиц ≥ 85 лет [70, 71]. Общая система оказания медицинской помощи направлена преимущественно на лечение конкретного заболевания. Такой болезнью-ориентированный подход не оптимален, а иногда даже вреден, прежде всего потому, что клинические доказательства для рекомендаций по ведению конкретного состояния/заболевания базируются на данных исследований, полученных у пациентов с низким уровнем коморбидности, которые принимают значительно меньшее число лекарственных препаратов [72, 73].

Более оптимальным является пациент-ориентированный подход, который учитывает не сумму хронических заболеваний у пациента пожилого или старческого возраста, сколько его функциональную и когнитивную сохранность, зависимость от посторонней помощи, качество жизни. Такой подход при решении вопроса о назначении лечения учитывает предпочтения, приоритеты и жизненные ориентиры пациента.

Качество жизни пожилых людей, а также прогноз для их жизни и здоровья определяются



Рис. 8. Алгоритм диагностики старческой астении.

Примечание: ГС — гериатрические синдромы, КГО — комплексная гериатрическая оценка, КБТФФ — краткая батарея тестов физического функционирования, СА — старческая астения.

не только и не столько наличием хронических заболеваний, сколько наличием и тяжестью гериатрических синдромов (ГС) [74].

Гериатрический синдром — многофакторное возраст-ассоциированное клиническое состояние, ухудшающее качество жизни, повышающее риск неблагоприятных исходов (*смерть, зависимость от посторонней помощи, повторные госпитализации, потребность в долгосрочном уходе*) и функциональных нарушений. В отличие от традиционного клинического синдрома, ГС не является проявлением патологии одного органа или системы организма, а отражает комплекс изменений в нескольких системах организма. Возникновение одного ГС повышает риск развития других ГС.

Старческая астения (от англ. *frailty* — хрупкость, R54 по МКБ-10 — старческий возраст без упоминания о психозе, старость без упоминания о психозе, старческая: астения, слабость) — ключевой ГС, характеризующийся возраст-ассоциированным снижением физиологического резерва и функций многих систем организма, приводящий к повышенной уязвимости организма пожилого человека к воздействию эндо- и экзогенных факторов, с высоким риском развития неблагоприятных исходов для здоровья, потери автономности и смерти. Синдром старческой астении тесно связан с другими ГС и с полиморбидностью, может быть потенциально обратим и влияет на тактику ведения пациента. Коморбидность может ускорять развитие старческой астении и ее прогрессирование, но нельзя отождествлять большое количество сопутствующих

заболеваний с этим возраст-ассоциированным синдромом. Алгоритм диагностики старческой астении представлен на рисунке 8. Текст опросника “Возраст не помеха” приводится ниже.

У пациентов пожилого возраста (60 лет и старше) следует оценивать признаки и симптомы, указывающие на возможное наличие синдрома старческой астении (таблица 41).

Скрининг синдрома старческой астении проводится у пациентов 60 лет и старше с использованием опросника “Возраст не помеха”, результат которого оценивает врач (таблица 42) [75].

Постановка диагноза старческой астении не должна означать автоматический отказ от возможного диагностического поиска в отношении других, потенциально корригируемых заболеваний и синдромов, которые могут вносить свой вклад в клиническую картину и функциональное состояние пациента.

Пациентов, набравших 3 балла и более, направляют на консультацию в гериатрический кабинет/отделение. При результате 3-4 балла выполняется быстрая гериатрическая оценка (включает краткую батарею тестов физического функционирования и/или динамометрию и тест Мини-Ког), результаты которой служат основанием для выполнения комплексной гериатрической оценки (КГО).

Краткая батарея тестов физического функционирования активности (The Short Physical Performance Battery, SPPB) включает три теста: оценку равновесия, скорость ходьбы на расстоянии 4 м и 5-кратный подъем со стула без помощи рук.

Таблица 41

Признаки и симптомы, указывающие на возможное наличие синдрома старческой астении или повышенный риск его формирования

Клинические признаки и симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • непреднамеренная потеря веса* (особенно $\geq 4,5$ кг за прошедший год) • недержание мочи* • потеря аппетита • потеря мышечной массы/силы (саркопения) • остеопороз • снижение зрения/слуха • хроническая боль • повторные вызовы скорой медицинской помощи/госпитализации
Психоэмоциональные признаки и симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • делирий* • когнитивные нарушения/деменция* • депрессия • поведенческие нарушения • нарушенный режим сон/бодрствование
Функциональные признаки и симптомы	<ul style="list-style-type: none"> • зависимость от посторонней помощи* • значительное ограничение мобильности* • недавнее(ие) падение(я)*, страх падений • нарушение равновесия • повышенная утомляемость • снижение физической активности/выносливости
Лекарства и алкоголь	<ul style="list-style-type: none"> • наличие у пациента факторов**, предрасполагающих к развитию нежелательных лекарственных реакций* • полипрагмазия • увеличение потребления алкоголя
Социальные факторы	<ul style="list-style-type: none"> • социальная изоляция • изменение жизненных обстоятельств • изменение в поддержке семьи/опекуна • пребывание ухаживающего лица в состоянии стресса

Примечание: * — признаки, свидетельствующие о более высокой вероятности наличия у пациента синдрома старческой астении. ** — к факторам, предрасполагающим к развитию нежелательных реакций на лекарственные средства, относятся наличие ≥ 4 хронических заболеваний, хроническая сердечная недостаточность, заболевания печени, полипрагмазия, анамнез нежелательных побочных реакций.

Таблица 42

Скрининговый опросник “Возраст не помеха” для выявления синдрома старческой астении

№	Вопросы	Ответ
1	Похудели ли вы на 5 кг и более за последние 6 мес.? (Вес)	Да/Нет
2	Испытываете ли вы какие-либо ограничения в повседневной жизни из-за снижения ЗРения или Слуха?	Да/Нет
3	Были ли у вас в течение последнего года Травмы, связанные с падением?	Да/Нет
4	Чувствуете ли вы себя подавленным, грустным или встревоженным на протяжении последних недель? (Настроение)	Да/Нет
5	Есть ли у вас проблемы с Памятью, пониманием, ориентацией или способностью планировать?	Да/Нет
6	Страдаете ли вы недержанием Мочи?	Да/Нет
7	Испытываете ли вы трудности в перемещении по дому или на улице? (Ходьба до 100 м или подъем на 1 лестничный пролет)	Да/Нет

Примечание: за каждый ответ “Да” начисляется 1 балл.

Название опросника “ВоЗРАСТ Не ПоМеХа” подсказывает врачу параметры, требующие оценки: В — вес, ЗР — зрение, С — слух, Т — травмы, Н — настроение, П — память, М — моча, Х — ходьба.

При выявлении у пациента без синдрома старческой астении отдельных ГС (например, нарушения зрения и/или слуха, недержания мочи и т.д.) разрабатывается план диагностических мероприятий и проводится коррекция выявленных ГС участковым врачом-терапевтом, врачом общей практики или лечащим врачом в условиях стационара. При необходимости пациент направляется на консультации к врачам-специалистам (офтальмологу, сурдологу, неврологу, ортопеду, урологу, гинекологу и т.д.).

Ведение пациентов со старческой астенией

Стандартом ведения пациентов с синдромом старческой астении является составление индивидуального плана на основании КГО. КГО — многомерный междисциплинарный диагностический процесс, включающий оценку физического и психоэмоционального статуса, функциональных возможностей и социальных проблем пожилого человека, с целью разработки плана лечения и наблюдения, направленного на восстановление или поддержание уровня его функциональной активности.

После проведения КГО уточняется степень тяжести старческой астении и разрабатывается индивидуальный план ведения пациента, включающий рекомендации по следующим направлениям:

- физическая активность;
- питание;
- организация безопасного быта;
- оптимизация лекарственной терапии;
- необходимые лабораторные и инструментальные обследования, консультации специалистов;
- использование средств и методов, адаптирующих окружающую среду к функциональным возможностям пациента и/или функциональные возможности пациента к окружающей среде (средства передвижения, протезирования и ортезирования, коррекции сенсорных дефицитов и др.);
- уровень потребности в посторонней помощи и в уходе, который может быть предоставлен медицинской и/или социальной службами.

Индивидуальный план ведения пациента с синдромом старческой астении осуществляется врачом терапевтом-участковым (или врачом общей практики, семейным врачом) совместно с врачом-гериатром.

Принципы лекарственной терапии у пожилых пациентов с коморбидностью

Наличие старческой астении следует считать важнейшим фактором, определяющим тактику ведения пациента пожилого и старческого возраста.

Отсутствие старческой астении предполагает ведение пациента в соответствии с принятыми клиническими рекомендациями, учитывающими возраст пациента для большинства заболеваний. Примером того, как эффективное лечение “крепких” пациентов может отдалить развитие состояний, тесно связанных в дальнейшем со старческой астенией, можно считать результаты исследования Syst-Eur. По данным этого исследования, использование терапии, основанной на нитрендипине, для лечения изолированной систолической АГ у пациентов 60 лет и старше привело к значительному снижению риска инсульта на 42% (первичная конечная точка), снижению риска развития деменции (как сосудистой, так и болезни Альцгеймера) на 55%. Важно отметить, что особенно выраженным снижением рисков было у пациентов с СД — частой коморбидной патологией у пациентов пожилого возраста. Церебропротективные свойства нитрендипина связывают как с эффективным, безопасным и хорошо переносимым снижением АД, так и с независимыми от снижения давления эффектами, в частности с положительным эффектом в отношении метаболизма β -амилоида, являющегося субстратом развития болезни Альцгеймера. Вопросы церебропротекции особенно важны у пациентов с анамнезом инсульта

или ТИА. Исследование PROGRESS продемонстрировало, что у таких пациентов АГТ, основанная на иАПФ, значительно снижает риск повторных цереброваскулярных и сердечно-сосудистых событий, при этом эффект становится значительно более выраженным при комбинировании с диуретиком индапамидом 2,5 мг (-42%, на фоне монотерапии иАПФ -5%). Такой терапевтический режим приводит к снижению частоты снижения когнитивных функций на 19% и снижает риск постинсультной деменции на 34%, а также ассоциирован с достоверно более высоким баллом по шкале MMSE. В контексте лечения АГ у пациентов пожилого возраста важно отметить метаболическую нейтральность индапамида и безопасность в отношении функции почек. Комбинация индапамида с дигидропиридиновыми АК представляется интересной с точки зрения того, что такой подход позволяет воздействовать на основные механизмы изолированной систолической АГ у пожилых [76, 77].

Приоритетом ведения пациентов с синдромом старческой астении является максимальное поддержание его функционального статуса, автономности и качества жизни. Выявление у пациента старческой астении подразумевает, с одной стороны, более низкую ожидаемую продолжительность жизни и увеличение бремени болезней, с другой стороны, именно эта группа пациентов может получить максимальную выгоду от проведения КГО и применения целостного гериатрического подхода.

Принципы лекарственной терапии у пациентов пожилого возраста с коморбидностью и старческой астенией отличаются от стандартных подходов, и эти отличия подразумевают не только особенности дозирования лекарственных средств, связанные с возрастом и функцией почек и печени. Цель лекарственной терапии у таких пациентов — улучшение качества жизни за счет уменьшения выраженности симптомов и контроль заболевания в краткосрочной перспективе.

Практический подход к назначению препаратов таким пациентам подразумевает выделение приоритетного заболевания, лечение которого в данный момент времени позволит улучшить функциональный статус, качество жизни пациента и прогноз его здоровья. При этом следует убедиться, что назначенная терапия была эффективна в клинических исследованиях по данному заболеванию, в какой популяции ее эффективность изучена, в каких дозах и как долго использовались назначаемые препараты.

Необходима регулярная оценка режима лечения с целью уменьшения дозы или отмены препаратов, выявления возможных НЯ и ассоциированных с ними “фармакологических каскадов” (ситуация, когда НЯ, возникшее при приеме одного препарата, требует назначения дополни-

Ревизия лекарственных назначений у пациентов пожилого и старческого возраста

- Назначаемые лекарственные средства не противопоказаны и совместимы.
- Назначая лечение по приоритетному заболеванию, убедитесь в доказанности эффективности в клинических исследованиях, какие популяции включались в исследования с применением данного вида лечения, в каких дозах и как долго использовались назначаемые препараты в клинических исследованиях. Не выходите за рамки режима, доказавшего эффективность и безопасность, в отношении дозы и длительности лечения.
- Назначаемая лекарственная форма препарата приемлема для пациента.
- Некоторые лекарственные препараты (антидепрессанты, анальгетики и др.) купируют симптомы у пациента, могут быть отменены только после совета со специалистом.
- Витальная гормональная терапия (например, тироксин) должна быть продолжена.
- Другая сопутствующая (безрецептурная) терапия должна быть оценена на эффективность и обоснованность.
- Каждый лекарственный препарат, остающийся в списке для приема, обсудите с пациентом/опекуном в отношении его значимости и эффективности для продолжения или отмены лечения.

тельного препарата, усугубляя полипрагмазию), усиления немедикаментозных методов лечения (таблица 43). Необходимо оценивать все препараты, включая безрецептурные формы, мази, капли и т.д. Проводя ревизию лекарственных назначений, следует помнить, что существуют как лекарственные средства, прием которых можно прекратить, так и препараты и немедикаментозные меры, назначение которых может быть возобновлено при изменении клинической ситуации и функционального статуса пациента. Для предотвращения необоснованного назначения или необоснованного назначения лекарственных средств пациентам 65 лет и старше следует пользоваться START/STOPP-критериями.

Следует мониторировать появление и прогрессирование ГС. Например, необходимо помнить о том, что назначение или повышение дозы любого антигипертензивного препарата повышает риск падений в первые две недели, что избыточное снижение АД и ортостатическая гипотония могут приводить к усугублению когнитивного дефицита и требуют ослабления АГТ [77, 78].

Для выбора тактики лечения пациентов с синдромом старческой астении также следует опираться на следующие отечественные документы:

Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов.

Лечение АГ у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией.

Фармакотерапия у лиц пожилого и старческого возраста. Методические рекомендации.

Особенности диагностики и лечения ХСН у пациентов пожилого и старческого возраста.

Таким образом, тактика ведения пожилого пациента с коморбидностью должна учитывать наличие старческой астении, жизненные приоритеты пациента и быть ориентированной на оптимальное качество жизни и поддержание независимости пациента от посторонней помощи.

Раздел 13. Полифармакотерапия при коморбидных состояниях

Разработка эффективных и безопасных схем фармакотерапии пациентов с несколькими коморбидными состояниями является актуальной задачей современного здравоохранения. Лекарственная терапия в таких случаях подбирается всегда индивидуально ввиду того, что крайне редко можно встретить пациентов со сходным набором заболеваний, но можно выделить ряд подходов, позволяющих оптимизировать фармакотерапию и снизить потенциальные риски развития осложнений [79].

В первую очередь у лиц с коморбидной патологией целесообразно оценить функцию печени и почек путем выполнения общего и биохимического анализа крови (определение креатинина сыворотки, альбумина, общего билирубина, АСТ, АЛТ и др.). На основании полученных данных возможно рассчитать СКФ и клиренс креатинина, а у пациентов с циррозом печени — оценить степень тяжести поражения по шкале Чайлд-Пью. В качестве альтернативы шкале Чайлд-Пью возможно использовать индекс печеночной экстракции. Подобный анализ позволяет обоснованно подойти к выбору лекарственных средств и режиму их дозирования. Например, у пациентов с тяжелыми нарушениями функции и циррозом печени следует избегать применения лекарственных средств с узким терапевтическим окном, подвергающихся интенсивному метаболизму в печени (более 20% от общей элиминации) [80, 81]. В случае необходимости их применения стартовую дозу рекомендуется снижать на 50% с последующей медленной титрацией доз под тщательным контролем, но такая тактика не подходит для лечения инфекций. Наиболее значимые изменения режима дозирования (снижение как начальной, так и поддерживающих доз) требуются для лекарственных средств с высоким индексом печеночной экстракции и низкой биодоступностью. Максимальная коррекция дозы необходима для лекарственных средств с высоким индексом печеночной экстракции у паци-

Категоризация лекарственных средств и рекомендации по их дозированию у пациентов с нарушениями функции печени

Категория	E_H	F	PВ	Рекомендации
I	Высокий: $\geq 60-70\%$ ($\geq 0,6-0,7$)	$\leq 40\%$	Любая	Снижение НД и ПД в соответствии со следующей формулой: снижение дозы = $(ОД \times F)/100$
II	Умеренный: 40-70% (0,4-0,7)	40-70%	Любая	НД: стартовать с нижней границы ОД ПД: следует корректировать в соответствии с рекомендациями для лекарственных средств с низким E_H и низкой PВ
III	Низкий: $\leq 30\%$ ($\leq 0,3$)	$\geq 70\%$	$\geq 90\%$ $< 90\%$	Мониторинг концентраций в крови ПД: СР А: 50% от ОД СР В: 25% от ОД СР С: мониторинг концентраций в крови
IV	Неизвестно			

Примечание: НД — начальная доза, ОД — обычная доза у пациентов без заболевания печени, ПД — поддерживающая доза, E_H — индекс печеночной экстракции, F — биодоступность, PВ — фракция, связываемая с белками, СР — индекс Чайлд-Пью.

Примеры дозирования лекарственных средств в зависимости от функции почек

Препарат	Коррекция дозы в зависимости от степени снижения почечной функции иАПФ
Периндоприл	СКФ < 45 мл/мин/1,73 м ² : начинать терапию с 2 мг/сут.
Каптоприл	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Эналаприл	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Лизиноприл	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50-75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 25-50% обычной стартовой дозы
Рамиприл	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50-75% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 25-50% обычной стартовой дозы
Трандолаприл	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50-100% обычной стартовой дозы СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Зофеноприл	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 7,5 мг/сут.
	Антибактериальные препараты
	Цефалоспорины
Цефалексин	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : увеличить интервал введения до 1 раза каждые 12 ч СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 2 г каждые 6 ч
Цефалотин	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 1,5 г каждые 6 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 1 г каждые 8 ч
Цефазолин	СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 1,25 г каждые 6 ч, при тяжелых инфекциях 1 г каждые 6 ч СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 500 мг каждые 12 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 500 мг каждые 24 ч
Цефуросим (для парентерального введения)	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : стандартная доза каждые 12 ч
Цефтибутен	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 200 мг каждые 24 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 100 мг каждые 24 ч
Цефтазидим	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 1 г каждые 12 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 1 г каждые 24 ч
	Фторхинолоны
Ципрофлоксацин	СКФ < 15 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы
Левифлоксацин	СКФ 20-50 мл/мин/1,73 м ² : по 125-250 мг 1-2 раза в сутки СКФ 10-19 мл/мин/1,73 м ² : 125 мг 1 раз в 12-48 ч СКФ < 10 мл/мин/1,73 м ² : 125 мг через 24 или 48 ч
Офлоксацин	СКФ 20-50 мл/мин/1,73 м ² : первая доза 200 мг, затем по 100 мг каждые 24 ч СКФ < 20 мл/мин/1,73 м ² : первая доза 200 мг, затем по 100 мг каждые 48 ч
Норфлоксацин	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : увеличить интервал введения до 1 раза каждые 24 ч
	Нитрофураны
Нитрофурантоин	СКФ < 50 мл/мин/1,73 м ² : противопоказан риск невропатии
Макролиды	СКФ < 30 мл/мин/1,73 м ² : уменьшить дозу на 50%

Пенициллины	
Амоксициллин + клавулановая кислота	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : внутрь 250-500 мг/сут. каждые 12 ч; в/в 1 г, затем по 500 мг в/в СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² : 1 г, затем по 500 мг/сут. в/в или 250-500 мг/сут. внутрь в один прием На гемодиализе 250 или 500 мг внутрь в один прием или 500 мг в/в, дополнительно 1 доза во время диализа и еще 1 доза в конце сеанса диализа
Бензилпенициллин	СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² и при назначении высоких доз (максимально 6 г/сут.) нейротоксичность СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : максимально 12 г/сут. на 3-4 приема
Пиперациллин + тазобактам	СКФ 20-80 мл/мин/1,73 м ² : 12 г/1,5 г/сут. (по 4 г/0,5 г каждые 8 ч) СКФ <20 мл/мин/1,73 м ² : 8 г/1 г/сут. (по 4 г/0,5 г каждые 12 ч) На гемодиализе максимальная доза составляет 8 г пиперациллина и 1 г тазобактама. Необходимо назначение 1 дополнительной дозы 2 г пиперациллина и 0,25 г тазобактама после каждого сеанса диализа
Тетрациклины	
Тетрациклин	СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² : поддерживающая доза 250 мг ежедневно
Сахароснижающие	
Метформин	СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Глибенкламид	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Гликлазид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется
Гликлазид (таблетки с замедленным высвобождением — МВ*)	СКФ 15-30 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы (старт с 50% дозы) СКФ <15 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Глимепирид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Гликвидон	Коррекция дозы не требуется
Глипизид	Коррекция дозы не требуется
Репаглинид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Натеглинид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Пиоглитазон	Коррекция дозы не требуется
Ситаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Вилдаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Саксаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Линаглиптин	СКФ <50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 50% дозы
Эксенатид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Лираглутид	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : коррекция дозы не требуется, применять с осторожностью СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Акарбоза	СКФ 30-60 мл/мин/1,73 м ² : с осторожностью СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : не показан
Инсулины	Коррекция дозы не требуется (при прогрессировании снижения СКФ снижается потребность в инсулине, что может привести к гипогликемии)
Антигистаминные препараты	
Цетиризин/ Левосетиризин/ Гидроксизин/ Фексофенадин/	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы
Противогрибковые	
Флуконазол	СКФ <45 мл/мин/1,73 м ² : уменьшить поддерживающую дозу на 50%
Флуцитозин	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : кратность введения каждые 12 ч, далее оценивать плазменную концентрацию СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : кратность введения каждые 24 ч, далее оценивать плазменную концентрацию
Амфотерицин В	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² : избегать назначения
Тербинафин	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы
Противопаркинсонические препараты	
Прамипексол	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : старт с 0,125 мг 2 раза в сутки, далее оценивать эффективность/побочные эффекты СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 0,125 мг 2 раза в сутки, далее оценивать эффективность/побочные эффекты

Клинические рекомендации

Антитромботические препараты	
Ацетилсалициловая кислота	Коррекция дозы не требуется
Клопидогрел	Коррекция дозы не требуется
Прасугрел	Коррекция дозы не требуется. Нет опыта применения при гемодиализе
Тикагрелор	Коррекция дозы не требуется. Нет опыта применения при гемодиализе
Эноксапарин натрия	Болюсная доза не требует коррекции. После тромболитиза при клиренсе креатинина <30 мл/мин/1,73 м ² вводится обычная доза 1 раз в сутки
Гепарин натрия	Коррекция дозы не требуется
Фондапаринукс натрия	Коррекция дозы не требуется. Нет опыта применения при гемодиализе
Бивалирудин	СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м ² : начальная скорость введения 1,4 мг/кг/час. Болюсная доза без изменений СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : противопоказан
Абциксимаб	Рекомендации отсутствуют. Тщательная оценка риска кровотечения
Эптифибатид	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : болюсная доза 180 мкг, затем непрерывная инфузия 1,0 мкг/кг/мин СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : противопоказан
Противовирусные препараты	
Ацикловир (per os)	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 800 мг 3 раза в сутки (при лечении опоясывающего герпеса)
Валганцикловир	СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы, увеличить интервал между введениями вдвое СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы 2 раза в неделю
Валацикловир	СКФ 10-80 мл/мин/1,73 м ² : доза, указанная производителем
Осельтамивир	СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² : 75 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней
Рибавирин	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : доза зависит от уровня гемоглобина крови
Ганцикловир	Стартовая доза: СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы каждые 12 ч СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы каждые 24 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 25% стандартной дозы каждые 24 ч Поддерживающая доза: СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы каждые 24 ч СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 25% стандартной дозы каждые 24 ч СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 12,5% стандартной дозы каждые 24 ч
β-блокаторы	
Бисопролол	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 75% обычной стартовой дозы СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Карведилол	Коррекция дозы не требуется
Метопролол — таблетки с модифицированным высвобождением (CR/XL)**	Коррекция дозы не требуется
Небиволол	СКФ <10 мл/мин/1,73 м ² : 50% обычной стартовой дозы
Дигоксин	Не рекомендуется назначать лицам старше 65 лет в дозе, превышающей 125 мкг/сут.
Болезнь-модифицирующие антиревматоидные препараты	
Метотрексат	СКФ 40-70 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы СКФ <40 мл/мин/1,73 м ² : зависит от плазменной концентрации
Гипоурикемические препараты	
Аллопуринол	СКФ 50-80 мл/мин/1,73 м ² : 300 мг/сут. СКФ 30-50 мл/мин/1,73 м ² : 200 мг/сут. СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : 100 мг/сут.
Снотворные, седативные, анксиолитические, антипсихотические препараты	
Рисперидон	СКФ 10-50 мл/мин/1,73 м ² : 50% стандартной дозы, далее оценивать эффективность/побочное действие
Миорелаксанты	
Баклофен	СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² : старт с 5 мг 1 раз в сутки, далее оценивать эффективность/побочное действие
Тизанидин	СКФ 10-30 мл/мин/1,73 м ² : старт с 2 мг 1 раз в сутки, затем возможно медленное увеличение дозы на основании оценки эффективности/побочного действия. Далее возможно увеличение кратности введения
НПВП	Избегать назначения при СКФ <30 мл/мин/1,73 м ² Нежелателен длительный прием при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² Избегать назначения на фоне ингибиторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы
Опиатные анальгетики	Уменьшить дозу при СКФ <60 мл/мин/1,73 м ² С осторожностью при СКФ <15 мл/мин/1,73 м ²

Примечание: * — МВ (модифицированное высвобождение) — таблетки с замедленным высвобождением, ** — CR (controlled release) — контролируемое высвобождение, XL (extra-long) — экстрадлительное высвобождение. ИАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

Таблица 46

Примеры “фармакологических каскадов” назначения лекарственных препаратов

- Ибупрофен → повышение АД → антигипертензивные препараты
- Метоклопрамид → паркинсонизм → леводопа/карбидопа
- Рисперидон → паркинсонизм → бензтропин (в настоящее время не зарегистрирован в РФ)
- Амлодипин → отеки → фуросемид
- Габапентин → отеки → фуросемид
- Ципрофлоксацин → делирий → рисперидон
- Препараты лития → тремор → пропранолол
- Бупропион → инсомния → снотворные
- Антихолинергические → недержание мочи → оксибутинин
- Амиодарон → тремор → препараты лития
- Венлафаксин → тремор → диазепам
- Меперидин (в настоящее время не зарегистрирован в РФ) → делирий → рисперидон
- β-АБ → депрессия → антидепрессанты
- Амитриптилин → когнитивный дефицит → донепезил
- Опиоиды → запоры → слабительные
- Препараты сенны → диарея → лоперамид
- Лоразепам → сонливость по утрам → кофеин
- иАПФ → кашель → отмена лекарственных средств данной группы
- Фуросемид → гипокалиемия → препараты калия
- НПВП → изжога → блокаторы протонной помпы
- Омепразол → дефицит витамина В₁₂ → назначение витамина В₁₂

Примечание: АД — артериальное давление, иАПФ — ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, РФ — Российская Федерация.

Таблица 47

Гериатрические синдромы и потенциальные эффекты некоторых лекарственных средств

Гериатрические синдромы/ нежелательные реакции	Лекарственные средства/группы лекарственных средств, обладающие потенциальным негативным влиянием на течение гериатрических синдромов
Падения	Седативные, снотворные, антихолинергические, антигипертензивные, антидепрессанты, сахароснижающие, диуретики, лекарственные средства, угнетающие атриовентрикулярную проводимость (β-АБ, недигидропиридиновые БКК и др.), вазодилататоры (органические нитраты, α-АБ и др.)
Ухудшение когнитивной функции	Антихолинергические, бензодиазепины, антигистаминные, трициклические антидепрессанты
Недержание мочи	α-блокаторы, антидепрессанты, седативные, диуретики
Запор	Антихолинергические, опиатные анальгетики, трициклические антидепрессанты, антагонисты кальция, препараты кальция
Делирий	Антидепрессанты, психотропные, противосудорожные, антигистаминные, ципрофлоксацин
Диарея	Антибиотики, ИПП, аллопуринол, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, БРА II, психотропные препараты
Желудочно-кишечное кровотечение	НПВП, пероральные антикоагулянты

Примечание: БКК — блокаторы кальциевых каналов, БРА — блокаторы рецептора к ангиотензину II, ИПП — ингибиторы протонной помпы, НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты, α-АБ — альфа-адреноблокаторы, β-АБ — бета-адреноблокаторы.

ентов с уровнем альбумина <30 г/дл и МНО >1,2. Наиболее безопасными с точки зрения изменения фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени без сопутствующей почечной недостаточности являются лекарственные средства, выделяющиеся более чем на 90% в неизменном виде с мочой (таблица 44) [82-84].

Пациентам с нарушением функции почек предпочтительнее назначать лекарственные средства с преимущественно печеночным или смешанным путем элиминации, а также проводить коррекцию дозирования в зависимости от СКФ и клиренса креатинина в соответствии с инструкцией по их

применению [85]. Примеры изменения дозирования некоторых лекарственных средств в зависимости от степени нарушения функции их почек приведены в таблице 45.

У пациентов с коморбидными состояниями необходимо исключить и скорректировать “фармакологические каскады”, которые представляют собой назначение дополнительных лекарственных средств вследствие развития осложнений фармакотерапии (таблица 46).

Наиболее часто коморбидные состояния отмечаются у пациентов пожилого и старческого возраста. Данная категория пациентов имеет ряд осо-

Шкала антихолинергической нагрузки АСВ

Уровень 1. Начисляется 1 балл за каждый препарат из списка	Уровень 2. Начисляются 2 балла за каждый препарат из списка	Уровень 3. Начисляются 3 балла за каждый препарат из списка
Алпразолам	Амантадин	Амитриптилин
Арипипразол	Препараты белладонны	Атропин
Атенолол	Карбамазепин	Клемастин
Бупропион		Кломипрамин
Каптоприл		Клозапин
Цетиризин		Доксиламин
Хлорталидон		Гидроксизин
Циметидин		Метоклопрамид
Кодеин		Оланзапин
Дезлоратадин		Пароксетин
Диазепам		Перфеназин
Дигоксин		Кветиапин
Дипиридамол		Тиоридазин
Фентанил		
Фуросемид		
Флувоксамин		
Галоперидол		
Гидралазин		
Гидрокортизон		
Изосорбид		
Лоперамид		
Лоратадин		
Метопролол		
Морфин		
Нифедипин		
Преднизон		
Ранитидин		
Рisperидон		
Теofilлин		
Триамтерен		
Венлафаксин		
Варфарин		

бенностей, отличающих ее от лиц среднего и молодого возраста. Так, специфическими целями фармакотерапии гериатрических пациентов является поддержание/улучшение функционального статуса (физического и когнитивного) пациента с сохранением максимально возможной его независимости от помощи посторонних лиц. Такая цель подразумевает также профилактику прогрессирования существующих и появления новых ГС (таблица 47).

Как и в других возрастных группах, у пациента пожилого/старческого возраста фармакотерапия должна обеспечивать надежный и безопасный контроль заболевания, по поводу которого она назначается. Ключевым принципом фармакотерапии нежизнеугрожающих состояний у пациентов пожилого/старческого возраста является “start low and go slow” — начало терапии с малых доз с последующим медленным увеличением дозы в случае недостаточного терапевтического эффекта [85, 86].

Важным аспектом рациональной и безопасной фармакотерапии лиц пожилого и старческого возраста

является минимизация антихолинергической нагрузки. Антихолинергическим потенциалом обладают как традиционные антихолинергические средства, так и препараты, не классифицируемые как антихолинергические, но обнаружившие такую активность в эксперименте или в клинических испытаниях. Важно понимать, что при применении одного лекарственного средства с антихолинергической активностью значительного негативного влияния может и не быть, но при сочетании нескольких препаратов это влияние становится клинически значимым, так как повышение антихолинергической нагрузки ведет к росту риска нежелательных реакций, таких как нарушение когнитивной функции, зрения (и как следствие — падений и травматизации), глотания пищи и медикаментов, запоров, нарушений сердечного ритма и др.

Оценить величину антихолинергической нагрузки возможно с помощью шкалы АСВ (таблица 48). В данной шкале лекарственные средства стратифицированы в зависимости от степени выраженности антихолинергической активности, что позволяет количественно оценить общую антихо-

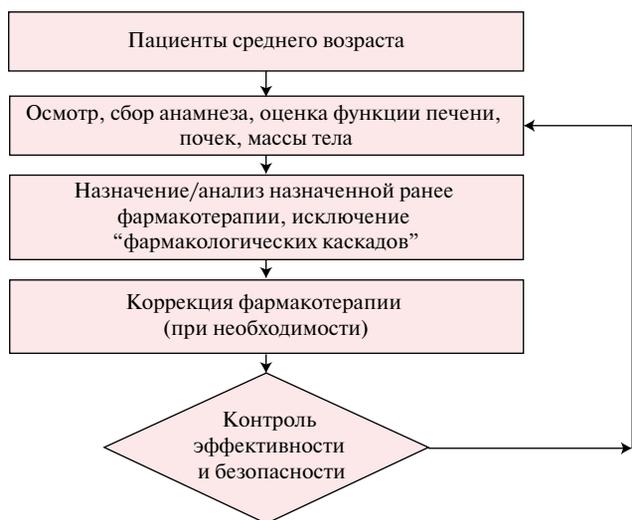


Рис. 9. Алгоритм подбора фармакотерапии у пациентов с коморбидными состояниями среднего возраста.

линергическую нагрузку принимаемой пациентом фармакотерапии [68, 86].

Интерпретация рейтинга лекарственных средств, вошедших в шкалу антихолинергической нагрузки АСВ, производится в соответствии с их антихолинергической активностью:

Уровень 1 — имеются потенциальные антихолинергические свойства, о чем свидетельствуют экспериментальные исследования по оценке связы-

вания лекарственного средства с М-холинорецепторами.

Уровень 2 — антихолинергические нежелательные побочные реакции иногда отмечались при применении лекарственного средства, как правило, в высоких дозах (клинические исследования).

Уровень 3 — явные антихолинергические нежелательные побочные реакции (НПР) (клинические исследования), вплоть до делирия, при назначении препаратов в средних дозах.

Схематично алгоритмы подбора фармакотерапии у коморбидных пациентов представлены на рисунках 9-11.

Раздел 14. Вопросы контроля безопасности лекарственной терапии в общеклинической практике. Алгоритм действий врача в случае развития неблагоприятных побочных реакций

Коморбидный пациент наблюдается разными специалистами, каждый из которых выписывает несколько препаратов для лечения заболевания по профилю обращения. В связи с этим особое внимание лечащий врач должен уделять контролю безопасности проводимой фармакотерапии.

В нашей стране на протяжении последних лет совершенствуется система фармаконадзора, о чем свидетельствует последовательное принятие зако-



Рис. 10. Алгоритм подбора фармакотерапии у пациентов с коморбидными состояниями пожилого и старческого возраста без синдрома старческой астении.



Рис. 11. Алгоритм подбора фармакотерапии у пациентов с коморбидными состояниями и синдромом старческой астении.

нов, введение законодательных актов, писем Росздравнадзора и пр., регламентирующих ее деятельность, таких как Федеральный закон от 12.04.2010 № 61-ФЗ “Об обращении лекарственных средств” (ред. от 28.12.2017); Федеральный закон от 21.11.2011 № 323-ФЗ “Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации” (ред. от 29.12.2017); Приказ Минздрава от 14.09.2012 № 175н “Об утверждении Порядка осуществления мониторинга безопасности медицинских изделий”; Приказ Росздравнадзора от 15.02.2017 № 1071 “Об утверждении Порядка осуществления фармаконадзора”. Все работники здравоохранения обязаны знать законодательную базу фармаконадзора и неукоснительно ей следовать.

Для осуществления мониторинга безопасности лекарственных средств на уровне лечебно-профилактических учреждений Росздравнадзор рекомендует:

1. Обеспечить возможность регистрации НПР и случаев терапевтической неэффективности лекарственных средств путем заполнения формы извещения о НПР, размещенной на сайте Росздравнадзора по ссылке: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/547>.

2. При возникновении сложностей с выявлением НПР, установлением причинно-следственной связи, по профилактике и лечению НПР необходимо обратиться за консультацией в Региональный или Федеральный центр мониторинга безопасности лекарственных средств, контакты которых можно найти на сайте Росздравнадзора по ссылке: <http://www.roszdravnadzor.ru/drugs/monitpringlp/documents/42074>.

3. Наиболее компетентным по вопросам безопасности лекарственных средств в лечебно-профилактических учреждениях является клинический фармаколог.

4. В крупных лечебно-профилактических учреждениях назначить приказом главного врача ответственных лиц по фармаконадзору.

5. Для отправки извещений через Интернет ответственные сотрудники получают персонализированный доступ (логин и пароль).

В службу фармаконадзора следует сообщать о:

- НПР (серьезных, несерьезных, неожиданных) на лекарственные средства, зарегистрированные на территории РФ; препараты традиционной медицины; биологически активные добавки;
- воздействия лекарственных средств на плод во время беременности и новорожденных в период

лактации; о случаях спонтанных аборт на фоне приема лекарственных средств;

— НПР, возникших в результате злоупотребления и развития зависимости к лекарственным средствам, и развивающихся вследствие этого осложнений;

— случаях терапевтической неэффективности лекарственных средств;

— изменениях лабораторных показателей;

— развитии резистентности к лекарственным средствам;

— последствиях передозировки (случайной или преднамеренной);

— неблагоприятных эффектах взаимодействия лекарственных средств;

— неожиданных (ранее не известных) терапевтических эффектах;

— последствиях ошибок применения лекарственных средств (неправильный путь введения, отпуск или введение неправильного лекарственного средства вследствие схожести упаковок или торговых наименований).

Обратить внимание! Регистрации подлежат не только достоверные, но и подозреваемые НПР!

Карта-извещение о неблагоприятной побочной реакции лекарственного средства

Карта-извещение о НПР — это документ, утвержденный Росздравнадзором в качестве учетной формы. Бланк Карты-извещения можно найти и распечатать с сайта Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития www.roszdravnadzor.ru (Приложение).

Карта-извещение заполняется лицом, выявившим НПР (врачом, провизором, медицинской сестрой, фармацевтом и т.д.), и позволяет провести ориентировочное определение степени достоверности причинно-следственной связи НПР с подозреваемым лекарственным средством.

Карта должна быть оформлена аккуратно, с использованием только общепринятых сокращений.

Вся информация, изложенная в сообщении, является конфиденциальной, не может быть предметом профессионального разбирательства.

При использовании сведений Карты-извещения в информационно-методических целях имени пациентов, сотрудников, заполнивших извещение, а также название медицинского учреждения не упоминаются.

Электронная версия Карты-извещения также размещена на сайте www.roszdravnadzor.ru, является аналогом карты в формате Word, создана для внесения информации в общую базу данных о НПР Автоматизированной информационной системы (АИС) Росздравнадзора.

Доступ к электронной версии Карты возможен только для лиц, уполномоченных по фармаконадзору в лечебно-профилактических учреждениях, региональных центрах мониторинга безопасности, компаниях-производителях, и сотрудников Отдела по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных средств Росздравнадзора.

Заключение

Сложность создания Алгоритмов была связана с тем, что на настоящий момент не существует их международных или отечественных аналогов. Именно поэтому авторский коллектив объединил специалистов различного профиля, со своим видением отдельных аспектов коморбидности. Естественно, что взгляды отдельных авторов нашего коллектива и членов экспертного совета не могли быть полностью идентичными. Например, как уже указывалось во введении, даже терминология являлась предметом дискуссий. Предлагалось в тексте Алгоритмов “развести” понятия мультиморбидность, полиморбидность и коморбидность. Вероятно, в теоретическом плане такое разделение вполне оправданно и в дальнейших работах авторскому коллективу предстоит более четко сформулировать свою позицию по проблемам терминологии. Однако формат данной работы не позволил нам детально обсудить эти вопросы.

Еще одним предметом дискуссий в авторском коллективе являлась полнота списка цитируемых источников. Первоначально авторы каждого раздела представили списки из 30-40 литературных источников отечественных и зарубежных авторов. В ходе обсуждения мы пришли к выводу о нецелесообразности столь большого списка литературы. Справочный, а не монографический характер данной работы, по нашему мнению, предусматривает приведение лишь основных (ключевых) источников. При этом приоритет отдавался отечественным и зарубежным клиническим рекомендациям, консенсусам и руководствам.

Говоря о методологии создания Алгоритмов, необходимо подчеркнуть значимость их экспертной оценки, осуществленной видными специалистами, такими как академик РАН А. И. Мартынов, И. Н. Денисов, профессор Л. Б. Лазебник. По нашему мнению, это позитивно повлияло на научно-практический уровень Алгоритмов.

Уважаемые коллеги! Поскольку это первый опыт создания “Алгоритмов диагностики и протоколов ведения пациентов с коморбидной патологией”, мы были бы чрезвычайно признательны вам за конструктивные критические замечания, которые помогут их дальнейшему совершенствованию.

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ ПОБОЧНОЙ РЕАКЦИИ
ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА
ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

Первичное		Дополнительная информация к сообщению № _____ от _____					
Данные пациента							
Инициалы пациента (код пациента)* _____				Пол <input type="checkbox"/> М <input type="checkbox"/> Ж		Вес _____ кг	
Возраст _____		Беременность <input type="checkbox"/> , срок _____		неделя			
Аллергия <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Есть, на _____							
Лечение <input type="checkbox"/> амбулаторное <input type="checkbox"/> стационарное <input type="checkbox"/> самолечение							
Лекарственные средства (ЛС), предположительно вызвавшие НПР							
	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
Нежелательная реакция						Дата начала НПР: _____	
Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)						Критерии серьезности НПР:	
						<input type="checkbox"/> Смерть	
						<input type="checkbox"/> Угроза жизни	
						<input type="checkbox"/> Госпитализация или ее продление	
						<input type="checkbox"/> Инвалидность	
Дата разрешения НПР _____						<input type="checkbox"/> Врожденные аномалии	
						<input type="checkbox"/> Клинически значимое событие	
						<input type="checkbox"/> Не применимо	
Предпринятые меры							
<input type="checkbox"/> Без лечения <input type="checkbox"/> Отмена подозреваемого ЛС <input type="checkbox"/> Снижение дозы ЛС							
<input type="checkbox"/> Немедикаментозная терапия (в т.ч. хирургическое вмешательство)							
<input type="checkbox"/> Лекарственная терапия							
Исход							
<input type="checkbox"/> Выздоровление без последствий <input type="checkbox"/> Улучшение состояния <input type="checkbox"/> Состояние без изменений							
<input type="checkbox"/> Выздоровление с последствиями (указать) _____							
<input type="checkbox"/> Смерть <input type="checkbox"/> Неизвестно <input type="checkbox"/> Не применимо							
Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НПР?				<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да <input type="checkbox"/> ЛС не отменялось <input type="checkbox"/> Не применимо			
Назначалось ли лекарство повторно? <input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Да				Результат _____ <input type="checkbox"/> Не применимо			
Другие ЛС, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС, принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)							
	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							
4							
5							
Данные сообщаемого лица							
<input type="checkbox"/> Врач <input type="checkbox"/> Другой специалист системы здравоохранения <input type="checkbox"/> Пациент <input type="checkbox"/> Иной							
Контактный телефон/е-mail:*							
Ф.И.О.							
Должность и место работы							
Дата сообщения							

* Поле, обязательное к заполнению.

Извещение направляется в Федеральную службу по надзору в сфере здравоохранения РФ (Росздравнадзор) и может быть отправлено следующими способами:

- e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru,
- факс: +7 (495) 698-15-73,
- онлайн на сайте npr.roszdravnadzor.ru,
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Хочется еще раз подчеркнуть, что авторы стремились создать инструмент, который должен стать повседневным помощником в вашей многотрудной профессиональной деятельности. В этом принципиальное отличие Алгоритмов от ранее изданных Рекомендаций.

И последнее. При работе с Алгоритмами вы наверняка обратили внимание, что далеко не все аспекты многогранной проблемы сочетанных заболеваний в клинике внутренних болезней были в них представлены. Если авторскому коллективу хватит энтузиазма и возможностей, мы обязательно продолжим работу над созданием отечественных рекомендаций по проблемам полиморбидности, мультиморбидности и коморбидности в клинике внутренних болезней.

тиморбидности и коморбидности в клинике внутренних болезней.

Благодарности. Выражаем благодарность за помощь в научном редактировании доценту Зау-гольниковой Т.В. (Москва).

Финансирование. Рекомендации созданы при организационной поддержке Профессионального фонда содействия развитию медицины “ПРОФ-МЕДФОРУМ”.

Конфликт интересов: декларации об отсутствии конфликта интересов у членов рабочей группы, участвовавших в разработке настоящих рекомендаций, доступны на сайте www.profmedforum.ru.

Литература/References

- Oganov RG, Denisov IN, Simanenko VI, et al. Comorbidities in practice. Clinical guidelines. 2017;16(6):5-56. (In Russ.) Оганов Р.Г., Денисов И.Н., Симаненков В.И. и др. Коморбидная патология в клинической практике. Клинические рекомендации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(6):5-56. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-5-56.
- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/>
- Lazebnik LB, Vertkin AL, Konev YuV, et al. Aging: professional medical approach (National leadership). М.: Эксмо, 2014. 320 p. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Конев Ю.В. и др. Старение: профессиональный врачебный подход (Национальное руководство). М.: Эксмо, 2014. 320 с. ISBN 978-5-6996858-9-9.
- Lazebnik LB, Konev YuV. Historical features and semantic difficulties of using the terms denoting multiplicity of diseases in one patient. Eksperimental'naiia i klinicheskaia gastroenterologiya. 2018;154(6):4-9. (In Russ.) Лазебник Л.Б., Конев Ю.В. Исторические особенности и семантические трудности использования терминов, обозначающих множественность заболеваний у одного больного. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2018;154(6):4-9.
- Mahmood S, Levy D, Vasan R, Wang T. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. Lancet. 2013;383(9921):999-1008. doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3.
- Shalnova SA, Kontsevaya AM. Methodical recommendations "Monitoring of risk factors for chronic noncommunicable diseases in health care practice". М.: 2012. 27 p. (In Russ.) Шальнова С.А., Концевая А.М. Методические рекомендации "Мониторинг факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в практическом здравоохранении". М.: 2012. 27 с. Доступно по: http://www.gnicpm.ru/UserFiles/Methodicheskie_rekomendacii_Monitoring_2012.pdf.
- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J. 2016;37(29):2315-81. doi:10.1093/eurheartj/ehw106.
- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. J Chronic Dis. 1987;40:373-83.
- DuGoff EH, Canudas-Romo V, Buttorff C, et al. Multiple chronic conditions and life expectancy: a life table analysis. Med Care. 2014 Aug;52(8):688-94. doi:10.1097/MLR.000000000000166.
- Centers for Medicare & Medicaid Services. Chronic conditions overview. 2014. Available at: <http://www.cms.gov/Research-Statistics-Data-and-Systems/Statistics-Trends-and-Reports/Chronic-Conditions/index.html>.
- Clinical supervision of patients with chronic non-communicable diseases and patients at high risk of their development. Ed. Boytsov SA, Chuchalin AG. 2014. 112 p. (In Russ.) Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития. Методические рекомендации. Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чучалина. М.: 2014. 112 с. Интернет-ресурс: <http://www.gnicpm.ru>. ISBN 978-5-9905774-0-4.
- Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. European Heart Journal. 2018;39;33:3021-104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339.
- National clinical guidelines. Ed. Oganov RG. 3rd edition. М.: Silicea-Polygraph. 2010. 592 p. (In Russ.) Национальные клинические рекомендации. Сборник. Под ред. Р.Г. Оганова. 3-е издание. М.: "Силицеа-Полиграф", 2010. 592 с. ISBN 978-5-9901860-3-3.
- Chazova IE, Mychka VB, Kislyak OA, et al. Diagnosis and treatment of metabolic syndrome. Russian recommendations (second revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2009;8(6S2):1-29. (In Russ.) Чазова И.Е., Мычка В.Б., Кисляк О.А., Кузнецова И.В., Литвин А.Ю., Шестакова М.В. Диагностика и лечение метаболического синдрома. Российские рекомендации (второй пересмотр). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2009;8(6S2):1-29.
- Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. Clinical guidelines Ministry of Health of the Russian Federation. 2013. 42 p. (In Russ.) Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации МЗ РФ. 2013. 42 с. http://www.gipertonik.ru/clinical_recommendations.
- European recommendations for the prevention of cardiovascular diseases in clinical practice (2016 revision). Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(6):7-68. (In Russ.) Европейские рекомендации по профилактике сердечно-сосудистых заболеваний в клинической практике (пересмотр 2016 г.). Кардиоваскулярная терапия и профилактика, 2017;16(6):7-68. doi:10.15829/1728-8800-2017-6-7-68.
- Diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Methodical recommendations. Ed. Ivashkin VT. М.: 2015. 38 p. (In Russ.) Диагностика и лечение неалкогольной жировой болезни печени. Методические рекомендации. Под ред. академика РАН, профессора Ивашкина В.Т. М.: 2015. 38 с. <https://rsls.ru/files/Guidelines-RSLs-NASH-2016-01-03.pdf>.
- Ivashkin VT, Drapkina OM, Korneeva ON. Clinical options of the metabolic syndrome. М.: МИА, 2011. 208 p. (In Russ.) Ивашкин В.Т., Драккина О.М., Корнеева О.Н. Клинические варианты метаболического синдрома. М.: МИА, 2011. 208 с. ISBN 978-5-9986-0055-5.
- Drapkina OM, Fadeeva M. Atherosclerosis — liver disease? Polyclinic doctor's guide. 2013;10:4-9. (In Russ.) Драккина О.М., Фадеева М. Атеросклероз — болезнь печени? Справочник поликлинического врача. 2013;10:4-9.
- Martsevich SYu, Kutishenko NP, Drozdova LYu, et al. Ursodeoxycholic acid-enhanced efficiency and safety of statin therapy in patients with liver, gallbladder, and/or biliary tract diseases: The RAKURS study. A RAKURS study group of investigators. Terapevticheskii arkhiv. 2014;12:48-52. (In Russ.) Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., и др. Исследование РАКУРС: повышение эффективности и безопасности терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей с помощью урсодооксижелевой кислоты. Тер. архив. 2014;12:48-52. doi:10.17116/terarkh2014861248-52.
- Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian Medical Society for Arterial Hypertension VNOK. Russian recommendations (fourth revision). Systemic hypertension. 2010;3:5-26. (In Russ.) Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии, ВНОК. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010;3:5-26. <http://www.scardio.ru/content/Guidelines/recommendation-ag-2010.pdf>.
- A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. Lancet. 1996 Nov 16;348(9038):1329-39. doi:10.1016/S0140-6736(96)09457-3.
- Bhatt DL, Steg PG, Ohman EM, et al. For the REACH Registry Investigators. International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis. JAMA. 2006 Jan 11;295(2):180-9. doi:10.1001/jama.295.2.180.
- Nakatani D, Sakata Y, Suna S, et al. Incidence, predictors, and subsequent mortality risk of recurrent myocardial infarction in patients following discharge for acute myocardial infarction. Circ J. 2013;77(2):439-46. doi:10.1253/circj.CJ-11-1059.

25. Eikelboom J, Connolly S, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *N Engl J Med.* 2017;377:1319-30. doi:10.1056/NEJMoa1709118.
26. Bonaca M, Bhatt D, Cohen M, et al. Long-Term Use of Ticagrelor in Patients with Prior Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 2015;372:1791-800. doi:10.1056/NEJMoa1500857.
27. Roffi M, Patrono C, Collet J-Ph, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.
28. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013 Oct;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehz296.
29. Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhäger W, et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1999;340(9):677-84. doi:10.1056/NEJM199903043400902.
30. Nimrich V, Eckert A. Calcium channel blockers and dementia. *Br J Pharmacol.* 2013;169(6):1203-10. doi:10.1111/bph.12240.
31. Forette F, Seux M, Staessen JA, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet.* 1998;352(9137):1347-51. PMID:9802273.
32. Clinical recommendations for conducting electrophysiological studies, catheter ablation and the use of anti-arrhythmic devices VNOA. М.: МАКС Пресс. 2013:16-554. (In Russ.) Клинические рекомендации по проведению электрофизиологических исследований, катетерной абляции и применению антиаритмических устройств VNOA. 3-е издание. М.: МАКС Пресс. 2013:16-554.
33. Schotten U, Verheule S, Kirchhof P, Goette A. Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation — a translational appraisal. *Physiol Rev.* 2011 Jan;91(1):265-325. doi:10.1152/physrev.00031.2009.
34. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. The Task Force for the management of atrial fibrillation of the ESC. Developed with the special contribution of the EHRA of the ESC. Endorsed by the ESO. *Eur Heart J.* 2016 Oct 7;37(38):2893-962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210.
35. Priors SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. ESC recommendations for the treatment of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death 2015 Russian Journal of Cardiology. 2016;21(7):5-86. (In Russ.) Priors SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A и др. Рекомендации ESC по лечению пациентов с желудочковыми нарушениями ритма и профилактике внезапной сердечной смерти 2015. Российский кардиологический журнал. 2016;21(7):5-86. doi:10.15829/1560-4071-2016-7-5-86.
36. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, et al. 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace.* 2012;14(4):528-606. doi:10.1093/europace/eus027.
37. Miller ON, Tarasov AV, Dick IS, et al. Antiarrhythmic therapy in patients with atrial fibrillation in chronic heart failure. Research "SPACE". *Practical Medicine.* 2013;3(71):145-52. (In Russ.) Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., и др. Антиаритмическая терапия у пациентов с фибрилляцией предсердий при хронической сердечной недостаточности. Исследование "ПРОСТОР". *Практическая медицина.* 2013;3(71):145-52.
38. Miller ON, Tarasov AV, Dick IS, Belyaeva IE. Relief of atrial fibrillation in the prehospital and inpatient stages from the standpoint of evidence-based medicine. *Consilium Medicum [Cardiology].* 2016;18(10):8-18. (In Russ.) Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., Беляева И.Е. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. *Consilium Medicum [Кардиология].* 2016;18(10):8-18.
39. Guide to cardiac arrhythmias. Ed. Chazov EI, Galitsyn SP. М.: GEOTAR-Media, 2010. 416 p. (In Russ.) Руководство по нарушениям ритма сердца. Под ред. Е.И. Чазова, С.П. Голицина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. 416 с. ISBN 978-5-9704164-3-3.
40. Pogosova N, Saner H, Pedersen SS, et al. Psychosocial aspects in cardiac rehabilitation: from theory to practice. A position paper from the Cardiac Rehabilitation Section of the European Association of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* 2015;22:1290-306. doi:10.1177/2047487314543075.
41. Lichtman JH, Froelicher ES, Blumenthal JA, et al. Depression as a risk factor for poor prognosis among patients with acute coronary syndrome: systematic review and recommendations: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2014;129:1350-69. doi:10.1161/CIR.000000000000019.
42. Vinokur VA, Grinevich VB, Ilyashevich IG, et al. Psychosomatic disorders in the practice of the therapist: a guide for doctors. SPb.: SpecLit, 2008. 335 p. (In Russ.) Винокур В.А., Гриневич В.Б., Ильяшевич И.Г., и др. Психосоматические расстройства в практике терапевта: руководство для врачей. Под ред. В.И. Симаненкова. СПб.: СпецЛит, 2008. 335 с. ISBN: 978-5-2990037-6-5.
43. Garganeeva NP, Petrova MM, Evsyukov AA, et al. The influence of depression on the course of coronary heart disease and quality of life. 2014;92(12):30-7. (In Russ.) Гарганеева Н.П., Петрова М.М., Евсюков А.А., Штарик С.Ю. и др. Влияние депрессии на особенности течения ишемической болезни сердца и качество жизни пациентов. *Клиническая медицина.* 2014;92(12):30-7.
44. Yakhno NN, Zakharov VV, Lokshina AB. Dementia. A guide for doctors. Third edition. М.: MEDpress-inform, 2011. 272 p. (In Russ.) Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Деменция. Руководство для врачей. 3-е издание. М.: МЕДпресс-информ, 2011. 272 с. ISBN 978-5-98322-723-1.
45. Tkacheva ON, Cherdak MA, Mkhitarian EA. Acetylsalicylic acid in the prevention of ischemic stroke: ways to increase efficiency and safety. *Russian Medical Journal.* 2017;(25):1880-3. (In Russ.) Ткачева О.Н., Чердак М.А., Мхитарян Э.А. Ацетилсалициловая кислота в профилактике инсульта: пути повышения эффективности и безопасности. *Росс. мед. журнал.* 2017;(25):1880-3.
46. Pase MP, Beiser A, Enserro D, et al. Association of Ideal Cardiovascular Health With Vascular Brain Injury and Incident Dementia. *Stroke.* 2016;47:1201-6. doi:10.1161/STROKEAHA.115.012608.
47. Petrova MM, Shnyder NA, Eremina OV. Cognitive dysfunction in arterial hypertension patients. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2008;7(2):36-9. (In Russ.) Петрова М.М., Шнайдер Н.А., Еремкина О.В. Характеристика когнитивных нарушений у больных артериальной гипертензией. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2008;7(2):36-9.
48. Trubnikova OA, Kagan ES, Kupriyanova TV, et al. Neuropsychological status of patients with stable coronary artery disease and factors affecting it. Complex problems of cardiovascular diseases. 2017;1:112-21. (In Russ.) Трубникова О.А., Каган Е.С., Куприянова Т.В., Малеева О.В., Аргунова Ю.А., Кухарева И.Н. Нейропсихологический статус пациентов со стабильной ишемической болезнью сердца и факторы, на него влияющие. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2017;1:112-21.
49. Russian clinical guidelines. Rheumatology. Ed. Nasonov EL. М.: GEOTAR-Media, 2017. 464 p. (In Russ.) Российские клинические рекомендации. Ревматология. Под ред. Насонова Е.Л. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 464 с. ISBN 978-5-9704-4261-6.
50. Agca R, Heslinga SC, Rollefstad S, et al. EULAR recommendations for cardiovascular disease risk management in patients with rheumatoid arthritis and other forms of inflammatory joint disorders: 2015/2016 update. *Ann Rheum Dis.* 2017 Jan;76(1):17-28. doi:10.1136/annrheumdis-2016-209775.
51. Wang H, Cheng Y, Shao D, et al. Metabolic syndrome increases the risk for knee osteoarthritis: A meta-analysis. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2016;2016:7242478. doi:10.1155/2016/7242478.
52. Shin D. Association between metabolic syndrome, radiographic knee osteoarthritis, and intensity of knee pain: Results of a national survey. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014 Sep;99(9):3177-83. doi:10.1210/nc.2014-1043.
53. Lim R, Holt A. Hepatitis B and C prophylaxis in patients receiving chemotherapy. *Viral Hepat Pract.* 2014 Jul 1;6(1):10-3.
54. Hanly JG, Fisk JD, McCurdy G, et al. Neuropsychiatric syndromes in patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 2005;32(8):1459-66.
55. Sundquist K, Li X, Hemminki K, Sundquist J. Subsequent Risk of Hospitalization for Neuropsychiatric Disorders in Patients With Rheumatic Diseases. A Nationwide Study From Sweden. *Arch Gen Psychiatry.* 2008;65(5):501-7. doi:10.1001/archpsyc.65.5.501.
56. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse Effects of Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs: An Update of Gastrointestinal, Cardiovascular and Renal Complications. *J Pharm Sci.* 2013;16(5):821-47. PMID: 24393558.
57. Harirforoosh S, Jamali F. Renal adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Expert Opin Drug Saf.* 2009 Nov;8(6):669-81. doi:10.1517/14740330903311023.
58. Karateev AE, Nasonov EL, Ivashkin VT, et al. Rational use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Clinical guidelines. Scientific and practical rheumatology. 2018;56:1-29. (In Russ.) Каратеев А.Е., Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., и др. Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов. Клинические рекомендации. *Научно-практическая ревматология.* 2018;56:1-29. doi:10.14412/1995-4484-2018-1-29.
59. Nasonov EL, Yakhno NN, Karateev AE, et al. General principles of treatment for musculoskeletal pain: interdisciplinary consensus. Scientific and practical rheumatology. 2016;54(3):247-65. (In Russ.) Насонов Е.Л., Яхно Н.Н., Каратеев А.Е. и др. Общие принципы лечения скелетно-мышечной боли: междисциплинарный консенсус. *Научно-практическая ревматология.* 2016;54(3):247-65. doi:10.14412/1995-4484-2016-247-265.
60. Scheiman J. NSAID-induced Gastrointestinal Injury: A Focused Update for Clinicians. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Jan;50(1):5-10. doi:10.1097/MCG.0000000000000432.
61. Zakharova NV, Bakulin IG, Simanenkova VI, Maslygina AA. Review of the Maastricht V / Florence consensus recommendations on the diagnosis and treatment of

- Helicobacter pylori infection. Farmateka. Gastroenterology. Hepatology. 2016;S5-16:8-26. (In Russ.) Захарова Н. В., Бакулин И. Г., Симаненков В. И., Маслыгина А. А. Обзор рекомендаций V Маастрихтского/Флорентийского консенсуса по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori. Фарматека. Гастроэнтерология. Гепатология. 2016;S5-16:8-26.
62. Shadi SY, Christie J. Functional Dyspepsia in Review: Pathophysiology and Challenges in the Diagnosis and Management due to Coexisting Gastroesophageal Reflux Disease and Irritable Bowel Syndrome. Gastroenterol Res Pract. 2013;2013:351086. doi:10.1155/2013/351086.
 63. Niv Y, Fass R. The role of mucin in GERD and its complications. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2011 Nov 8;9(11):55-9. doi:10.1038/nrgastro.2011.211.
 64. Vanheel H, Vicario M, Vanuytse T, et al. Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. Gut. 2015 Feb;64(2):357-8. doi:10.1136/gutjnl-2014-307325.
 65. Lee YJ, Park KS. Irritable bowel syndrome: Emerging paradigm in pathophysiology. World J Gastroenterol. 2014; 20(10):2456-69. doi:10.3748/wjg.v20.i10.2456.
 66. Arakawa T, Kobayashi K, Yoshikawa T. Rebamipide: overview of its mechanisms of action and efficacy in mucosal protection and ulcer healing. Dig Dis Sci. 1998;43(9):5-13.
 67. Ivashkin VT, Mayev IV, Lapina TL, et al. Diagnostics and treatment of Helicobacter pylori infection in adults: Clinical guidelines of the Russian gastroenterological association. The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology. 2018;1:55-70. (In Russ.) Ивашкин В. Т., Маев И. В., Лапина Т. Л. и комитет экспертов. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых. Росс. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2018;1:55-70. doi:10.22416/1382-4376-2018-28-1-55-70.
 68. Tarnawski A, Chai J, Pai R, Chiou S. Rebamipide activates genes encoding angiogenic growth factors and Cox2 and stimulates angiogenesis: a key to its ulcer healing action? Dig Dis Sci. 2004;49(2):202-9.
 69. Gweon T, Park J, Kim BW, et al. Additive Effects of Rebamipide Plus Proton Pump Inhibitors on the Expression of Tight Junction Proteins in a Rat Model of Gastroesophageal Reflux Disease. Gut Liver. 2018 Jan 15;12(1):46-50. doi:10.5009/gnl17078.
 70. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, et al. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. Lancet. 2012;380(9836):37-43. doi:10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
 71. Guiding principles for the care of older adults with multimorbidity: an approach for clinicians: American geriatrics society expert panel on the care of older adults with multimorbidity. J Am Geriatr Soc. 2012;60(10):E1-E25. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04188.x.
 72. Salive ME. Multimorbidity in older adults. Epidemiol Rev. 2013;35:75-83.
 73. NICE guideline. Multimorbidity: clinical assessment and management. Published: 21 September 2016. nice.org.uk/guidance/ng56.
 74. Fried LP, Tangen CM, Walston J, et al. for the Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in Older Adults: Evidence for a Phenotype. Journal of Gerontology: J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2001 Mar;56(3):M146-56.
 75. Tkacheva ON, Runikhina NK, Ostapenko VS, et al. Validation of the questionnaire for screening frailty. Successes of gerontology. 2017;2:236-42. (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Остапенко В. С. и соавт. Валидация опросника для скрининга синдрома старческой астении в амбулаторной практике. Успехи геронтологии. 2017;2:236-42.
 76. Tkacheva ON, Runikhina NK, Vorobiova NM, et al. Antithrombotic therapy in elderly and senile age: an expert consensus. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(3):4-33. (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Воробьева Н. М., и др. Антитромботическая терапия в пожилом и старческом возрасте: согласованное мнение экспертов. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(3):4-33. doi:10.15829/1728-8800-2017-3-4-33
 77. Tkacheva ON, Runikhina NK, Kotovskaya YV, et al. Arterial hypertension management in patients aged older than 80 years and patients with the senile asthenia. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2017;16(1):8-21. (In Russ.) Ткачева О. Н., Рунихина Н. К., Котовская Ю. В., и др. Лечение артериальной гипертензии у пациентов 80 лет и старше и пациентов со старческой астенией. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2017;16(1):8-21. doi:10.15829/1728-8800-2017-1-8-21.
 78. Ganelina IE, Lipovetsky BM, Churina SK, et al. Atherosclerosis of the coronary arteries and coronary heart disease. Ed. Ganelina IE. SPb.: 2012. 320 p. (In Russ.) Ганелина И. Е., Липовецкий Б. М., Чурина С. К. и др. Атеросклероз венечных артерий и ишемическая болезнь сердца. Руководство (2-е издание, переработанное и дополненное). Под ред. И. Е. Ганелиной. СПб.: 2012. 320 с. ISBN: 5-02-026217-X.
 79. Hajjar ER, Gray SL, Slattum PW, et al. Geriatrics. In: DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, et al. Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach. 9th ed. McGraw-Hill Education. 2014;107-18.
 80. Perriñez-Párraga L, Martínez-López I, Ventayol-Bosch P, et al. Drug dosage recommendations in patients with chronic liver disease. Rev Esp Enferm Dig. 2012 Apr;104(4):165-84.
 81. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, et al. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. Eur J Clin Pharmacol. 2003;59:71-6. doi:10.1007/s00228-003-0586-2.
 82. Kostas T, Paquin A, Rudolph JL. Practical Geriatric Assessment. Aging Health. 2013;9(6):579-91.
 83. Sloss A, Kluber P. Prescribing in liver disease. Aust Prescrib. 2009;32:32-5. doi:10.18773/austprescr.2009.018.
 84. Hulisz D. Drug Therapy Management Series: Geriatric Disorders. <https://lms.rn.com/getpdf.php/2055.pdf> (August 20, 2014).
 85. Kwan D, Farrell B. Polypharmacy: optimizing medication use in elderly patients. CGS Journal of CME. 2014;4(1):21-7.
 86. Naples JG, Handler SM, Maher RL, et al. Geriatric Pharmacotherapy and Polypharmacy. In: Fillit HM, Rockwood K, Young JB. Brocklehurst's Textbook of Geriatric Medicine and Gerontology. 8th ed. Elsevier. 2017:849-54.
 87. Iijima K, Ichikawa T, Okada S. Rebamipide, a cytoprotective drug, increases gastric mucus secretion in human: evaluations with endoscopic gastrin test. Dig Dis Sci. 2009 Jul;54(7): 1500-7. doi:10.1007/s10620-008-0507-4.