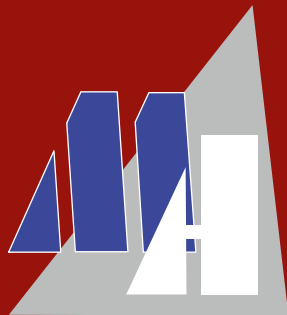


Серии научно-практических рецензируемых журналов



Медицинский алфавит

№ 29 / 2021



COMORBID
States

MEDICAL ALPHABET
Russian Professional Medical Journal

Коморбидные состояния (2)



www.medalfavit.ru
www.med-alphabet.com

V Юбилейный Конгресс терапевтов Московской области



21–22 ОКТЯБРЯ 2021

WWW.MEDCON.RU

**Приглашаем Вас принять участие
в V-м Съезде терапевтов Московской области**

Место проведения

Правительство Московской области, г. Красногорск, б-р Строителей, д. 1.

Организаторы

- Правительство Московской области;
- Министерство здравоохранения Московской области;
- ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского.

Участники

1200–1500 врачей — терапевтов, врачей общей практики, гериатров, педиатров, кардиологов, онкологов, гематологов, фтизиатров, пульмонологов, аллергологов, оториноларингологов, гастроэнтерологов, диетологов, дерматологов/дерматовенерологов, урологов, нефрологов, гинекологов, эндокринологов, неврологов, ревматологов, травматологов, стоматологов, офтальмологов, генетиков, специалистов по проблемам диагностики и лечения ВИЧ-инфекции, специалистов по профилактической медицине, скорой медицинской помощи, инфекционистов, функциональных диагностов, клинических фармакологов, наркологов, среднего медицинского персонала и др. специалистов из округов Московской области и Москвы.

Сервис-агент (технический организатор): ООО «Медкон»



Научный сайт журнала
www.med-alfabet.com

Медицинский портал
издательства
www.medalfavit.ru

Издательство медицинской
литературы

ООО «Альфамед»
+7 (495) 616-48-00
+7 (495) 116-17-70
medalfavit@mail.ru
Россия, 129515, Москва, а/я 94

Учредитель и главный редактор
издательства

Татьяна Владимировна Синецкая

Адрес редакции

Москва, ул. Академика
Королева, 13, стр. 1, оф. 720

Главный редактор журнала

Александр Сергеевич Ермолов
д.м.н., проф., член-корр. РАН,
заслуженный деятель науки РФ

Руководитель проекта

«Коморбидные состояния»

Ирина Владимировна Климова
klimova.medalfavit@mail.ru

Технический редактор

Александр Сергеевич Савельев

Руководитель отдела

продвижения, распространения
и выставочной деятельности

Борис Борисович Будович
medalfavit_pr@mail.ru

Журнал включен в перечень ВАК.
Публикуемые материалы могут
не отражать точку зрения редакции.
Исключительные (имущественные)
права с момента получения
материалов принадлежат редакции
журнала «Медицинский алфавит».
Любое воспроизведение материалов
и иллюстраций допускается
с письменного разрешения издателя
и указанием ссылки на журнал.
Редакция не несет ответственности
за содержание рекламных
материалов. К публикации
принимаются статьи, подготовленные
в соответствии с правилами
редакции.

За точность сведений
об авторах, правильность цитат
и библиографических данных
ответственность несут авторы.
В научной электронной библиотеке
elibrary.ru доступны полные тексты
статей. Каждой статье присвоен
идентификатор цифрового
объекта DOI.

Журнал зарегистрирован
Министерством РФ по делам
печати, теле-, радиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
средства массовой информации
ПИ № 77-11514 от 04.01.2002.

Подписка: через редакцию (podpiska.ma@mail.ru), на портале medalfavit.ru
и по почтовым каталогам,
«Почта России» и «Урал-Пресс».

Периодичность: 38 номеров в год.

Подписано в печать 02.10.2021.

Формат А4. Цена договорная.

© Медицинский алфавит, 2021

Содержание

- 8 Эмпаглифлозин у пациента с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа: новые возможности медикаментозной терапии
Д. Ю. Седых, В. В. Капиталов, О. Л. Барбараш
- 13 Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту
О. А. Полякова, О. Д. Остроумова, Г. П. Ковалева, Е. Е. Павлеева
- 21 Определение факторов, влияющих на когнитивные функции у больных с хронической болезнью почек V стадии
С. А. Смакотина, Ю. А. Боханов
- 28 Роль коморбидности в оценке долговременного прогноза после инфаркта миокарда
М. В. Зыков, Н. В. Дьяченко, О. Л. Барбараш
- 33 Лекарственные препараты, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита: фокус на редко обсуждаемые классы препаратов
А. В. Филиппова, Е. Е. Павлеева, О. Д. Остроумова
- 40 Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии Антигипертензивные препараты и ингибиторы протонной помпы
А. И. Листратов, Е. В. Алешкович, О. Д. Остроумова
- 47 Потенциальные взаимодействия лекарственных средств и чеснока
А. П. Переверзев, О. Д. Остроумова
- 52 Подписка

Журнал «Медицинский алфавит» включен в перечень научных рецензируемых изданий, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученых степеней кандидата и доктора наук по специальностям:

- 14.01.01. Акушерство и гинекология (медицинские науки);
- 14.01.04. Внутренние болезни (медицинские науки);
- 14.01.05. Кардиология (медицинские науки);
- 14.01.06. Психиатрия (медицинские науки);
- 14.01.10. Кожные и венерические болезни (медицинские науки);
- 14.01.11. Нервные болезни (медицинские науки);
- 14.01.12. Онкология (медицинские науки);
- 14.01.13. Лучевая диагностика, лучевая терапия (медицинские науки);
- 14.01.14. Стоматология (медицинские науки);
- 14.01.17. Хирургия (медицинские науки);
- 14.01.22. Ревматология (медицинские науки);
- 14.01.25. Пульмонология (медицинские науки);

- 14.01.28. Гастроэнтерология (медицинские науки);
- 14.02.01. Гигиена (медицинские науки);
- 14.02.02. Эпидемиология (медицинские науки);
- 14.03.09. Клиническая иммунология, аллергология (медицинские науки);
- 14.03.10. Клиническая лабораторная диагностика (медицинские науки).

В связи с продвижением контента журнала в международном научном сообществе и расширением его индексирования в наукометрических базах данных Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref и т.п., просим оформлять ссылки для цитирования строго по образцу.

Образец для цитирования: Остроумова О. Д., Буторов В. Н., Кочетков А. И. Применение фиксированной комбинации «амлодипин + рамирип» у больного артериальной гипертензией: фокус на профилактику инсульта (клинический случай). Медицинский алфавит. 2020 (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>.

Journal's Website

www.med-alphabet.com

Publishing House's Website

www.medalfavit.ru

Founder and Editor-in-Chief

Tatyana Siniitska

Alfmed Publishing

+7 (495) 616-4800

+7 (495) 116-1770

medalfavit@mail.ru

Box 94, Moscow, 129515, Russia

Editorial Office

Office 720, Bldg. 1, 13

Academician Korolev Str.,

Moscow, Russia

Editor-in-Chief

Alexander Ermolov

Corr. Member of RAS, Doctor

of Medical Sciences., Prof.

'Comorbid States' Project Manager

Irina Klimova

klimova.medalfavit@mail.ru

Technical Editor

Alexander Savelyev

Promotion and Distribution

Boris Budovich

medalfavit_pr@mail.ru

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences. Authors' materials do not necessarily reflect the opinion of the Editorial Office.

All exclusive (property) rights on materials printed belong to the Editorial Office from the time of their receipt. Any reproduction of materials is allowed with a reference to the Medical Alphabet after a written permission of the publisher.

The Editorial Office is not responsible for the content of ads.

Only articles prepared in accordance with the Editorial Office's rules are accepted for publication. Authors are responsible for the accuracy of information, the correctness of citations and bibliographic data.

The full texts of our articles are available at elibrary.ru. DOI is assigned to each article.

Registered at the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Registration ПИ № 77-11514 of 04.01.2002.

Frequency of publication: 38 issues per year.

Subscription: podpiska.ma@mail.ru
Free price.

Signed for press: 02 October 2021.

© 2021 Medical Alphabet

Contents

- 8 Empagliflozin in patient with heart failure and type 2 diabetes mellitus: new possibilities for drug therapy**
O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap, D. Yu. Sedykh
- 13 Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetonine and ursodeoxycholic acid**
O. A. Polyakova, O. D. Ostroumova, G. P. Kovaleva, E. E. Pavleeva
- 21 Determination of factors affecting cognitive function in patients with chronic kidney disease stage 5**
S. A. Smakotina, Yu. A. Bokhanov
- 28 Role of comorbidity in assessment of long-term prognosis after myocardial infarction**
M. V. Zykov, N. V. Dyachenko, O. L. Barbarash
- 33 Drugs associated with drug-induced pancreatitis: focus on rarely discussed drugs**
A. V. Filippova, E. E. Pavleeva, O. D. Ostroumova
- 40 Drugs associated with drug-induced hyponatremia Focus on antihypertensive drugs and proton pump inhibitors**
A. I. Listratov, E. V. Aleshchovich, O. D. Ostroumova
- 47 Potential drug interactions with garlic**
A. P. Pereverzev O.D., Ostroumova
- 52 Subscription**

The Medical Alphabet is included into the list of scientific peer-reviewed periodicals recommended by the Higher Attestation Commission of the Ministry of Education and Science of Russia for publishing scientific results of dissertations for the degree of Candidate and Doctor of Sciences in the following specialties:

- 14.01.01. Obstetrics and Gynecology (Medical Sciences);
- 14.01.04. Internal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.05. Cardiology (Medical Sciences);
- 14.01.06. Psychiatry (Medical Sciences);
- 14.01.10. Skin and Venereal Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.11. Nervous Diseases (Medical Sciences);
- 14.01.12. Oncology (Medical Sciences);
- 14.01.13. X-Ray Diagnostics, Radiation Therapy (Medical Sciences);
- 14.01.14. Dentistry (medical sciences);
- 14.01.17. Surgery (Medical Sciences);
- 14.01.22. Rheumatology (Medical Sciences);

- 14.01.25. Pulmonology (Medical Sciences);
- 14.01.28. Gastroenterology (Medical Sciences);
- 14.02.01. Hygiene (Medical Sciences);
- 14.02.02. Epidemiology (Medical Sciences);
- 14.03.09. Clinical Immunology, Allergology (Medical Sciences);
- 14.03.10. Clinical Laboratory Diagnostics (Medical Sciences).

Due to promotion of the journal's content in the international scientific community and indexing it in scientific databases i.e., Scopus, Research4Life, WorldCat, Crossref, etc., we ask authors to provide links for citations according to the sample.

Citation sample: Ostroumova O. D., Butorov V. N., Kochetkov A. I. Use of amlodipine + ramipril single-pill combination for prevention of stroke in hypertension patient (clinical case). *Medical alphabet. 2020* (7): 5–10. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-7-5-10>

Главный редактор журнала

Ермолов Александр Сергеевич д.м.н., проф., член-корр. РАН, заслуженный деятель науки РФ
ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» (Москва)

Редакционный совет журнала

Акимкин Василий Геннадьевич («Эпидемиология и гигиена»), д.м.н., проф., акад. РАН, директор ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора (Москва)

Артамонова Елена Владимировна («Диагностика и онкотерапия»), д.м.н., проф., НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ (Москва)

Бабаева Аида Руфатовна («Ревматология»), д.м.н., проф., кафедра факультетской терапии ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава РФ (Волгоград)

Балан Вера Ефимовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., вице-президент Российской ассоциации по менопаузе, ГБУЗ МО «Московский областной НИИ акушерства и гинекологии» (Москва)

Барбараш Ольга Леонидовна («Коморбидные состояния»), д.м.н., проф., ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний» (Кемерово)

Берестень Наталья Федоровна («Современная функциональная диагностика»), д.м.н., проф., кафедра клинической физиологии и функциональной диагностики Академического образовательного центра фундаментальной и трансляционной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Голубев Валерий Леонидович («Неврология и психиатрия»), д.м.н., проф., кафедра нервных болезней ФППОВ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Евдокимов Евгений Александрович («Неотложная медицина»), д.м.н., проф., Заслуженный врач РФ, советник ректора, зав. кафедрой анестезиологии и неотложной медицины ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Круглова Лариса Сергеевна («Дерматология»), д.м.н., проф., ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (Москва)

Кузнецова Ирина Всеволодовна («Современная гинекология»), д.м.н., проф., кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава РФ (Москва)

Кулаков Анатолий Алексеевич («Стоматология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отделение клинической и экспериментальной имплантологии ФГБУ НМИЦ «ЦНИИ стоматологии и челюстно-лицевой хирургии» Минздрава РФ (Москва)

Минушкин Олег Николаевич («Практическая гастроэнтерология»), д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России (Москва)

Оганов Рафаэль Гегамович («Кардиология»), д.м.н., проф., акад. РАН, отдел профилактики коморбидных состояний ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава РФ (Москва)

Орлова Наталья Васильевна («Современная поликлиника»), д.м.н., проф., кафедра поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава РФ (Москва)

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава РФ (Москва)

Падюков Леонид Николаевич, проф. отделения ревматологии медицинского отдела Каролинского института (г. Стокгольм, Швеция)

Сандриков Валерий Александрович, акад. РАН, ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского» (Москва)

Щербо Сергей Николаевич («Современная лаборатория»), д.м.н., проф., ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов» (Москва)

Редакционная коллегия серии «Коморбидные состояния»

Главный редактор серии «Коморбидные состояния»

Барбараш Ольга Леонидовна (г. Кемерово), д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор ФГБНУ «НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний»

Гендлин Геннадий Ефимович (Москва), д.м.н., проф. кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Журавлева Марина Владимировна (Москва), д.м.н., проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Каретникова Виктория Николаевна (г. Кемерово), д.м.н., проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ФГБОУ ВО «Кемеровский ГМУ» Минздрава России

Кочетков Алексей Иванович (Москва), к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Литвин Александр Юрьевич (Москва), д.м.н., вед. научный сотрудник Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический НПК» Минздрава России, вице-президент Российской ассоциации сомнологов

Мартынюк Тамара Витальевна (Москва), д.м.н., рук. отдела легочной гипертензии и заболеваний сердца Института клинической кардиологии имени А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический НПК» Минздрава России

Орлова Наталья Васильевна (Москва), д.м.н., врач высшей категории, проф. кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ имени Н.И. Пирогова» Минздрава России, гл. терапевт ЮВАО Москвы

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России Минздрава России, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Остроумова Татьяна Максимовна (Москва), к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Петрова Марина Михайловна (г. Красноярск), д.м.н., зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России

Путилина Марина Викторовна (Москва), д.м.н., проф. кафедры неврологии ФДПО ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Сизова Жанна Михайловна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой медико-социальной экспертизы и поликлинической терапии факультета послевузовского профессионального образования врачей ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Стрюк Раиса Ивановна (Москва), д.м.н., проф., зав. кафедрой внутренних болезней ФГБОУ ВО «МГМСУ имени А.И. Евдокимова» Минздрава России

Чесникова Анна Ивановна (г. Ростов-на-Дону), д.м.н., проф. кафедры внутренних болезней № 1 ФГБОУ ВО «РГМУ» Минздрава России

Эбзеева Елизавета Юрьевна (Москва), к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «РМАНПО» Минздрава России

Editor-in-Chief

Ermolov A.S. MD, professor, Research Institute of Emergency Care n.a. N.V. Sklifosovsky (Moscow, Russia)

Editorial Board

Akimkin V.G. (*Epidemiology and Hygiene*), DM Sci, professor, RAS acad., Central Research Institute of Epidemiology (Moscow, Russia)

Artamonova E.V. (*Diagnostics and Oncotherapy*), DM Sci, professor, National Medical Research Centre of Oncology n.a. N.N. Blokhin (Moscow, Russia)

Babaeva A.R. (*Rheumatology*), DM Sci, professor, Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Balan V.E. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, Vice President of the Russian Menopause Association, Moscow Regional Research Institute for Obstetrics and Gynecology (Moscow, Russia)

Barbarash O.L. (*Comorbid Conditions*), DM Sci, professor, Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases (Kemerovo, Russia)

Beresten N.F. (*Modern Functional Diagnostics*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Golubev V.L. (*Neurology and Psychiatry*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Evdokimov E.A. (*Emergency Medicine*), DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Kruglova L.S. (*Dermatology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Kuznetsova I.V. (*Modern Gynecology*), DM Sci, professor, First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov (Moscow, Russia)

Kulakov A.A. (*Dentistry*), DM Sci, professor, RASci corr. member, Central Research Institute of Dental and Maxillofacial Surgery (Moscow, Russia)

Minushkin O.N. (*Practical Gastroenterology*), DM Sci, professor, Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia (Moscow, Russia)

Oganov R.G. (*Cardiology*), DM Sci, professor, RAS acad., National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Orlova N.V. (*Modern Polyclinic*), DM Sci, professor, Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov (Moscow, Russia)

Ostroumova O.D., DM Sci, professor, Russian Medical Academy for Continuing Professional Education (Moscow, Russia)

Padyukov L.N., professor, Karolinska Institute (Stockholm, Sweden)

Sandrikov V.A., RASci acad., Russian Scientific Centre for Surgery n.a. acad. B.V. Petrovsky (Moscow, Russia)

Scherbo S.N. (*Modern Laboratory*), DM Sci, professor, Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)

Editorial Board of 'Comorbid States' series

Editor-in-Chief of 'Comorbid States' series

Barbarash O.L., DM Sci, prof., corr. Member of RAS, director of Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Barbarash O.L., DM Sci, prof., corr. Member of RAS, director of Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Gendlin G.E., DM Sci, prof. at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Zhuravlyova M.V., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Karetnikova V.N., DM Sci, prof. at Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Kochetkov A.I., PhD Med, associate prof. at Russian Medical Academy for Postgraduate Continuous Education, Moscow, Russia

Litvin A. Yu., DM Sci, leading researcher at Research Institute for Clinical Cardiology n.a. A.L. Myasnikov of the Russian Cardiological Research and Production Complex, vice president of the Russian Association of Somnologists, Moscow, Russia

Martynuk T.V., DMSci, chief of Pulmonary Hypertension and Heart Diseases Dept. at Research Institute for Clinical Cardiology n.a. A.L. Myasnikov of the Russian Cardiological Research and Production Complex, Moscow, Russia

Orlova N.V., DMSci, MD of highest category, prof. at Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, chief therapist of the South-East Administrative District of Moscow, Moscow, Russia

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor at Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, professor at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov; Moscow, Russia

Ostroumova T.M., PhD Med, assistant at Nervous Diseases and Neurosurgery Dept. of First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Petrova M.M., DM Sci, Krasnoyarsk State Medical University n.a. prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

Putilina M.V., DM Sci, prof. at Neurology Dept. of Russian National Research Medical University n.a. N.I. Pirogov, Moscow, Russia

Sizova Zh.M., DM Sci, prof. at First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Stryuk R.I., DMSci, prof. at Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Chesnikova A.I., DMSci, prof. at Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Ebzeeva E. Yu., PhD Med, associate prof. at Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

Посвящается 150-летию со дня рождения Д.Д. Плетнева



НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ТЕРАПЕВТОВ



С МЕЖДУНАРОДНЫМ
УЧАСТИЕМ

МОСКВА, 17–19 НОЯБРЯ 2021 ГОДА

МЕЖДУНАРОДНЫЙ
ВЫСТАВОЧНЫЙ
ЦЕНТР
«КРОКУС ЭКСПО»



18 Реклама

Зарегистрироваться на сайте congress.rnmot.ru

KST

Конгресс-оператор: ООО «КСТ Групп», Москва, Научный проезд, 14Ас1
Телефон: +7(495)518-26-70
Электронная почта: info@kstgroup.ru



Эмпаглифлозин у пациента с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа: новые возможности медикаментозной терапии

Д. Ю. Седых, В. В. Кашталап, О. Л. Барбараш

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

В статье продемонстрирован практический опыт эффективного применения представителя ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 эмпаглифлозина в составе оптимальной медикаментозной терапии у пациентов при декомпенсированной хронической сердечной недостаточности с систолической дисфункцией ишемического генеза и сахарном диабете второго типа. На основании данных доказательных исследований обозначено место данной группы лекарственных препаратов в улучшении качества жизни и прогноза у пациентов с тяжелой коморбидностью.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечная недостаточность, сахарный диабет, прогноз, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2, эмпаглифлозин.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Вклад авторов в написание текста статьи равнозначный.

Финансирование. Статья публикуется при поддержке ООО «Берингер Ингельхайм».

Клиническое наблюдение осуществлялось согласно действующим этическим принципам, на исходном визите пациентом было подписано информированное добровольное согласие. Разработка подходов к оптимизации лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью проводится в рамках фундаментальной темы НИИ КПССЗ «Мультифокальный атеросклероз и коморбидные состояния. Особенности диагностики, управления рисками в условиях крупного промышленного региона Сибири» и при информационной поддержке научно-образовательного центра мирового уровня «Кузбасс».

Empagliflozin in patient with heart failure and type 2 diabetes mellitus: new possibilities for drug therapy

O. L. Barbarash, V. V. Kashtalap, D. Yu. Sedykh

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

SUMMARY

The article demonstrates the practical experience of the effective use of inhibitor of sodium-glucose co-transporter 2 empagliflozin as a part of optimal drug therapy in patients with decompensation of chronic heart failure with systolic dysfunction of ischemic genesis and type 2 diabetes mellitus. The place of this group of drugs in improving the quality of life and prognosis in patients with severe comorbidity has been indicated according to the data of evidence-based studies.

KEY WORDS: heart failure, diabetes mellitus, prognosis, sodium glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors, empagliflozin.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

The contribution of the authors to the writing of the text of the article is equal.

Financing. This article is published with the support of Boehringer Ingelheim LLC.

Clinical follow-up was carried out in accordance with current ethical principles, and informed voluntary consent was signed by the patient at the baseline visit. The development of approaches to optimizing the treatment of patients with chronic heart failure is carried out within the framework of the fundamental theme of the Research Institute of KPSSZ "Multifocal atherosclerosis and comorbid conditions. Features of diagnostics, risk management in a large industrial region of Siberia" and with information support from the world-class scientific and educational center "Kuzbass".

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) – это клинический синдром, характеризующийся наличием типичных симптомов и признаков, вызванных нарушением структуры и (или) функции сердца, являющийся осложнением ряда распространенных сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в лечении которых за последние годы были достигнуты значительные успехи [1, 2, 3], что и определяет высокую распространенность ХСН в настоящее время [4]. ХСН ассоциирована с высокими социальными и экономическими потерями, в связи с чем разработка и внедрение в реальную клиническую практику эффективных и безопасных методов медикаментозной терапии, направленных на улучшение прогноза и качества жизни пациентов, является актуальной задачей современной кардиологии [5].

Особенно актуальным подбор медикаментозной терапии является у пациентов с коморбидными состояниями, отягощающими течение основного ССЗ и тяжесть ХСН. Одной из распространенных коморбидностей у пациентов с ХСН является сахарный диабет (СД) второго типа [6, 7]. В связи с этим в действующих российских (2020 года) и европейских рекомендациях (2021 года), помимо оптимальной медикаментозной терапии (ОМТ) ХСН (бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, или сартаны, или ингибитор ангиотензиновых рецепторов к неприлизину), перспективную нишу заняли препараты ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 (sodium-glucose co-transporter 2, SGLT2 inhibitors), ранее успешно продемонстрировавшие снижение риска ком-

бинированной конечной точки у пациентов с СД 2 типа в вид кардиоваскулярной смертности и госпитализаций по поводу ХСН [6–8].

Фундаментальной предпосылкой для создания лекарственных препаратов данного класса стало выделение из коры яблонь флоризина, являющегося конкурентным блокатором ферментов SGLT 1-го и 2-го типов и длительно использовавшийся в медицине как антипиретик с доказанным побочным глюкозурическим действием [9]. Последующие усовершенствование его биодоступности и селекция исходной молекулы флоризина по отношению к SGLT2 позволили выделить лекарственные субстанции: эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин, лузеоглифлозин, эртуглифлозин, сотаглифлозин. Их сравнительное влияние на первичные и вторичные конечные точки, связанные с ХСН, напрямую не проводилось. В настоящее время мы можем говорить об их высоких противодиабетической и кардиоваскулярной эффективности и безопасности при СД 2 типа [10]. Для ряда препаратов этой группы изучены эффекты в отношении улучшения течения ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) вне зависимости от наличия СД 2 типа (рандомизированные клинические исследования DAPA-HF, EMPEROR-Reduced), а для эмпаглифлозина впервые доказана высокая эффективность в отношении профилактики первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть и госпитализации по поводу ХСН) у пациентов с ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ [11–13].

Основные фармакологические механизмы действия ингибиторов SGLT2 имеют метаболическую и гемодинамическую направленность. Первая обуславливает долгосрочный органопротективный эффект, устранение интерстициального и органного «застоя» за счет индуцированной глюкозурии, натрийуреза и гипогликемического действия со снижением уровня гликированного гемоглобина (HbA1C), уменьшения проявлений инсулинорезистентности периферических тканей, уменьшения массы тела, в том числе и депо жировой ткани, посредством дополнительной утилизации жиров, гиполипидемического действия, снижения уровней мочевой кислоты и молекул перекисного окисления липидов [14–17]. Гемодинамическое действие связано с улучшением систолической функции миокарда путем снижения систолического артериального давления (АД) через активацию осмотического диуреза и натрийуреза без влияния на тонус симпатической нервной системы с регистрируемым умеренным снижением объема внеклеточной жидкости [18–20].

В ряде нерандомизированных исследований у пациентов с СД при терапии ингибиторами SGLT2 дополнительно отмечалось снижение жесткости артериальной стенки, также влияющей на параметры гемодинамики [21]. Следует отметить, что за счет развития гемоконцентрации, возникающей на фоне терапии ингибиторами SGLT2, улучшается транспортировка кислорода к тканям, что положительно влияет на метаболические процессы миокарда [22]. Кроме того, данная фармакологическая группа характеризуется потенциальными антиатеросклеротическими и антифибротическими эффектами [23]. Потенциальными морфологическими саногенетическими эффектами долговременного применения ингибиторов SGLT2 могут быть регресс ги-

пертрофии левого желудочка, антиаритмогенное и нефропротективное действия, основанные на содружественном ингибировании белков-переносчиков внутриклеточного натрия NHE-1 в миокарде и NHE-3 в почках, а также оппортунистическое влияние на нейрогуморальные медиаторы активации ХСН (норэпинефрин, ангиотензин II, альдостерон, нeприлизин) [24–26]. Таким образом, ингибиторы SGLT2 и эмпаглифлозин, в частности, характеризуются уникальными механизмами содружественной органопротекции как при наличии СД 2 типа, так и при ХСН вне зависимости от наличия диабета [27–33].

В исследовании EMPA-REG RENAL продемонстрированы нефропротективные свойства эмпаглифлозина у пациентов с СД 2 типа в отношении уменьшения частоты макроальбуминурии, снижения уровня креатинина крови и пролонгирования времени до начала почечной заместительной терапии или смерти по причине почечной недостаточности [34]. Другие работы показывают, что лекарственные препараты данной группы максимально быстро разворачивают свое действие, потенцируют диуретическое и гипогликемическое действие других фармакологических агентов, что позволяет использовать ингибиторы SGLT2 в составе различных комбинаций препаратов и при ХСН уменьшать дозы петлевых диуретиков либо переходить на тиазидные (тиазидоподобные) [35, 36].

На сегодняшний день при амбулаторном лечении ХСН с ФВ ЛЖ, равной или ниже 40 %, независимо от наличия или отсутствия у пациентов СД с симптомами II–IV класса по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), в дополнение к ОМТ рекомендовано назначение эмпаглифлозина и дапаглифлозина, которые в сравнении с плацебо выраженно снижают первичную конечную точку (декомпенсация ХСН с повторной госпитализацией и смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) – 26 и 25 % соответственно, облегчая проявления симптомов, физическое функционирование и показатели качества жизни больных (DAPA-HF, EMPEROR-Reduced) [36]. В настоящее время ингибиторы SGLT2 имеют высокий класс показаний и уровень доказательств (IA) для назначения у пациентов с ХСН со сниженной ФВ ЛЖ вне зависимости от наличия СД 2 типа [6, 7]. При этом в Российской Федерации в настоящее время по этому показанию зарегистрирован дапаглифлозин, в ближайшее время ожидается аналогичное решение по эмпаглифлозину [37]. Дальнейшее расширение показаний для назначения этого класса препаратов по другим нозологиям представляется вполне обоснованным и перспективным, в частности для пациентов с СД 1 типа [35].

Примером эффективного применения эмпаглифлозина при ведении пациента ХСН со сниженной ФВ ЛЖ и СД 2 типа является собственный клинический опыт, который представлен далее.

Клинический случай

Пациент С., 76 лет, пенсионер, в прошлом работал водителем-дальнобойщиком, родился и проживает в г. Кемерово.

Из анамнеза известно, что в течение 30 лет отмечается клиника артериальной гипертензии с максимальным повышением артериального давления (АД) до 220/100 мм рт. ст.,

адаптирован к АД 110/80 мм рт. ст. Обследован у терапевта, установлен диагноз гипертонической болезни. Для компенсации АД регулярно принимал валсартан 160 мг утром и амлодипин 5 мг вечером. С 1996 года в связи с дислипидемией, выявленной лабораторно, для коррекции были также рекомендованы гипохолестериновая диета и аторвастатин 20 мг на ночь.

С 2003 года отмечается клиника стенокардии в пределах II функционального класса (ФК) по канадской классификации, от проведения обследований по поводу ишемической болезни сердца (ИБС) отказывался, однако начал принимать ацетилсалициловую кислоту 75 мг в обед.

В 2018 и 2019 годах без перенесенных инфарктов миокарда дважды госпитализирован с проявлениями декомпенсации сердечной недостаточности. По эхокардиографии (Эхо-КГ) было выявлено снижение ФВ ЛЖ до 48 %, что расценено как проявление «гипертонического сердца» и ишемическая кардиопатия. В стационаре были назначены препараты эплеренон 25 мг и торасемид 10 мг утром, однако пациент после выписки принимал их нерегулярно.

В мае 2021 года пациент перенес Q-образующий инфаркт миокарда передней локализации. По данным экстренной коронарографии выявлена острая окклюзия передней нисходящей артерии (ПНА), и выполнена ангиопластика со стентированием стентом с лекарственным покрытием (1 DES). В постинфарктном периоде приступов стенокардии не отмечалось, проявления сердечной недостаточности не нарастали, по АД компенсирован. По данным Эхо-КГ, при выписке отмечалось снижение ФВ ЛЖ до 42 %, гипертрофия ЛЖ до 1,2 см.

За период госпитализации с ИМ впервые выявлена коморбидность – СД 2 типа на фоне ожирения II степени. Определен целевой уровень HbA_{1C} ниже 7 %. Рекомендовано соблюдение диеты № 9 по Певзнеру и прием метформина 1000 мг дважды в сутки. В настоящее время пациент регулярно принимает ацетилсалициловую кислоту 75 мг в обед, тикагрелор 90 мг дважды в сутки, бисопролол 5 мг утром, периндоприл 10 мг утром, аторвастатин 80 мг на ночь, торасемид 10 мг в обед, эплеренон 25 мг утром, амлодипин 5 мг на ночь, пантопразол 20 мг на ночь. Соблюдает режим ежедневной физической активности и следует принципам лечебного питания, контролирует гликемию с помощью аппарата.

В начале июля 2021 года пациент отметил нарастание одышки при физической нагрузке с умеренной переносимостью горизонтального положения. Обратился за консультацией в поликлинику.

Состояние пациента расценено как средней степени тяжести за счет декомпенсации ХСН. Вес – 112 кг. Рост – 178 см. Индекс массы тела – 35,3 кг/м². Кожные покровы и видимые слизистые оболочки бледно-розового цвета, умеренно влажные. Периферических отеков нет. АД – 130/80 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – 80 ударов в минуту, частота дыхания – 20 в минуту. Сатурация – 95 %. Аускультативно билатеральные хрипы преимущественно в нижних отделах легких, тоны сердца приглушены, ритмичные. Органы брюшной полости без особенностей. Физиологические опражнения не нарушены. COVID-19, инфаркт миокарда, пневмония, тромбоэмболия

легочной артерии в качестве причин одышки исключены.

Выявлено, что максимальный уровень гликемии в течение суток на фоне терапии метформином в максимальных дозах достигает 11,6 ммоль/л. По данным проведенной электрокардиографии, по миокарду – без патологии, нарушения ритма и проводимости не регистрируются. Эхо-КГ выявила снижение ФВ ЛЖ до 39 %, относительную недостаточность на митральном и трикуспидальных клапанах, гипертрофию ЛЖ. Рентгенологическое исследование грудной клетки указало на наличие умеренного застоя в малом круге кровообращения. СКФ – 65 мл/мин/1,73 м².

Основной диагноз: ИБС. Постинфарктный кардиосклероз 23.04.2021. Чрескожное коронарное вмешательство со стентированием ПНА (1 DES) 23.04.2021. ХСН II Б, ФК 4 по NYHA.

Фоновые заболевания: гипертоническая болезнь III, риск 4 % гипертрофия левого желудочка. Неконтролируемая АГ. Целевой уровень АД ниже 140/90 мм рт. ст.

Сахарный диабет 2 типа, целевой HbA_{1C} менее 7 %. Макроангиопатия. Ожирение II степени. С пациентом проведена обучающая беседа, разъяснены мероприятия по самоконтролю состояния, принципы модификации образа жизни. Врачом была рекомендована следующая терапия.

1. Ацетилсалициловая кислота 75 мг в обед.
2. Тикагрелор 90 мг утром и вечером.
3. Бисопролол 5 мг утром.
4. Аторвастатин 80 мг на ночь.
5. Амлодипин 5 мг на ночь.
6. Пантопразол 20 мг на ночь.
7. Торасемид 10 мг в обед.
8. Эплеренон 50 мг утром.
9. Сакубитрил/валсартан 100 мг утром и вечером после отмены периндоприла с титрацией дозы через 2–4 недели до 200 мг утром и вечером.

Учитывая наличие ХСН на фоне ИБС и СД 2 типа, пациенту назначен эмпаглифлозин (Джардинс) в дозе 10 мг в сутки для коррекции гипергликемии, сохраняющейся на фоне монотерапии метформином. Далее, по результатам контроля гликемии, в течение месяца на фоне общего улучшения симптоматики легочного застоя проведено увеличение дозы эмпаглифлозина до 25 мг в сутки для улучшения контроля гликемии. При этом у пациента снижена доза торасемида до 5 мг в сутки, отменен амлодипин.

На визите контроля лечения через 2 месяца от развития декомпенсации ХСН пациент отметил общее улучшение самочувствия, увеличение переносимости легких и умеренных физических нагрузок, а также полную переносимость горизонтального положения в течение ночи. Повторная рентгенография показала, что застойных явлений в легких не было. По данным глюкометрии, пациент компенсирован по уровню глюкозы крови, уровень HbA_{1C} ниже 7 %, уровень АД не выше 135/80 мм рт. ст. Пациент отметил снижение веса на 1,5 кг за время лечения, что расценено как эффект комбинированной фармакотерапии эмпаглифлозина, торасемида и сакубитрила/валсартана.

Рекомендовано далее продолжить терапию в прежнем объеме.

Джардинс®

СИЛА, КОТОРАЯ ПОМОГАЕТ ДОСТИГАТЬ БОЛЬШЕГО

Многофакторные преимущества^{1*}
Доказанная кардио-
и нефропротекция^{1*}

Показал:

38%

снижение ОР
СС-смерти^{*1†}

35%

снижение ОР
госпитализаций
по причине СН^{*1†}

39%

снижение ОР
возникновения
или ухудшения
нефропатий^{*2}

Включен более чем
в 80 рекомендаций в мире
благодаря доказанным
СС-преимуществам³⁻⁵

Джардинс®
(эмпаглифлозин)

* У взрослых пациентов с СД2 и установленными СС-заболеваниями в анамнезе¹

† Снижение ОР СС-смерти на 38% было достигнуто в общей популяции исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,62; 95% ДИ: 0,49-0,77; p<0,001)¹

‡ Госпитализация по причине СН была вторичной конечной точкой исследования EMPA-REG OUTCOME® (ОР=0,65; 95% ДИ: 0,50-0,85)¹

§ Снижение ОР возникновения или ухудшения нефропатий: ОР=0,61; 95% ДИ: 0,53-0,70². Возникновение или ухудшение нефропатии определяется как прогрессирование макроальбуминурии, удвоение сывороточного креатинина, СКФ ≤45 мл/мин/1,73 м²; начало заместительной почечной терапии; смерть по причине хронической болезни почек. Возникновение или ухудшение нефропатии были заранее определенными вторичными конечными точками в исследовании EMPA-REG OUTCOME®¹

¶ В дополнение к сахароснижающему эффекту, Джардинс® продемонстрировал снижение веса и артериального давления. Джардинс® не показан для снижения веса и артериального давления.⁴
СД2 – сахарный диабет 2 типа, СН – сердечная недостаточность, СС – сердечно-сосудистый, ОР – относительный риск, ДИ – доверительный интервал, СКФ – скорость клубочковой фильтрации

1. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015;373(22):2117-2128. 2. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016. 3. Diabetes Care 2019 Dec; dci190066. doi: 10.2337/dci19-0066. 4. Cosentino F, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. Eur Heart J 2019;00:1-69. 5. Diabetes Care. 2020;43(Suppl.1):S98-S110. doi: 10.2337/dc20-S009. 6. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джардинс® (ЛП-002735).

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА ДЖАРДИНС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002735. **Торговое наименование:** ДЖАРДИНС. **Международное непатентованное наименование:** эмпаглифлозин. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой. **Состав.** 1 таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит: действующее вещество: эмпаглифлозин – 10,000 мг/25,000 мг. **Фармакотерапевтическая группа.** Гипогликемическое средство для перорального применения – ингибитор натрийзависимого переносчика глюкозы 2 типа. **Код АТХ:** A10BK03. **Показания к применению.** Для терапии сахарного диабета 2 типа у взрослых пациентов с неадекватным гликемическим контролем в дополнение к диетотерапии и физическим упражнениям: в качестве монотерапии; в качестве комбинированной терапии с другими гипогликемическими препаратами, включая инсулин. Препарат показан пациентам с сахарным диабетом 2 типа и высоким сердечно-сосудистым риском* в комбинации со стандартной терапией сердечно-сосудистых заболеваний с целью снижения: общей смертности за счет снижения сердечно-сосудистой смертности; сердечно-сосудистой смертности или госпитализации по поводу сердечной недостаточности. *Высокий сердечно-сосудистый риск определен как наличие хотя бы одного из следующих заболеваний и/или состояний: ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование коронарных артерий, ИБС с поражением одного коронарного сосуда, ИБС с поражением нескольких коронарных сосудов); ишемический или геморрагический инсульт в анамнезе; заболевания периферических артерий (симптоматический или без). **Противопоказания.** Гиперчувствительность к эмпаглифлозину и/или любому вспомогательному веществу в составе препарата. Сахарный диабет 1 типа. Диабетический кетоацидоз. Непереносимость лактозы, дефицит лактазы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции (в состав препарата входит лактозы моногидрат). Почечная недостаточность при СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Беременность и период грудного вскармливания. Возраст старше 85 лет. Возраст до 18 лет (в связи с недостаточностью данных по эффективности и безопасности). **С осторожностью.** Пациенты с риском развития гиповолемии (применение гипотензивных препаратов со случаями артериальной гипотензии в анамнезе). При заболеваниях желудочно-кишечного тракта, приводящих к потере жидкости. Возраст старше 75 лет. Применение в комбинации с производными сульфонилмочевины или инсулином. Инфекции мочеполовой системы. Диета с низким содержанием углеводов. Диабетический кетоацидоз в анамнезе. Низкая секреторная активность бета-клеток поджелудочной железы. **Применение при беременности и в период грудного вскармливания.** Применение эмпаглифлозина во время беременности противопоказано из-за недостаточности данных по эффективности и безопасности. Данные, полученные в доклинических исследованиях у животных, свидетельствуют о проникновении эмпаглифлозина в грудное молоко. Не исключается риск воздействия на новорожденных и детей при грудном вскармливании. Применение эмпаглифлозина в период грудного вскармливания противопоказано. При необходимости применения эмпаглифлозина в период грудного вскармливания кормление грудью следует прекратить. **Способ применения и дозы.** Монотерапия или комбинированная терапия. Рекомендуемая начальная доза составляет 10 мг (1 таблетка дозированной 10 мг) 1 раз в сутки. Препарат следует принимать внутрь, запивая водой. В случае если суточная доза 10 мг не обеспечивает адекватного гликемического контроля, доза может быть увеличена до 25 мг (1 таблетка дозированной 25 мг) 1 раз в сутки. Максимальная суточная доза составляет 25 мг. Препарат ДЖАРДИНС может приниматься независимо от приема пищи в любое время дня. При совместном применении препарата ДЖАРДИНС с производными сульфонилмочевины или инсулином. Часто. Инфекционные и паразитарные заболевания – вагинальный кандидоз, вульвовагинит, баланит и другие генитальные инфекции, инфекции мочевыводящих путей (в том числе пиелонефрит и уретрит). Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – зуд (генерализованный), сыпь на коже. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей – увеличение мочевого пузыря и нарушения в месте введения – жажда. Лабораторные и инструментальные данные – повышение концентрации липидов в плазме крови. Часто. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей – крапивница. Нарушения со стороны сосудов – гиповолемия. Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей – диурез. Лабораторные и инструментальные данные – снижение скорости клубочковой фильтрации, повышение концентрации креатинина в плазме крови, повышение гематокрита. Полный перечень нежелательных реакций с указанием их абсолютной частоты представлен в инструкции по медицинскому применению. **Условия хранения.** При температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. **Срок годности.** 3 года. Не следует принимать препарат по истечении срока годности. **Условия отпуска.** По рецепту. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

Заключение

Представленный клинический случай пациента с декомпенсированной хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза на фоне постинфарктного кардиосклероза, систолической дисфункции и сахарного диабета 2 типа иллюстрирует высокую эффективность эмпаглифлозина 25 мг в сутки, который в составе оптимальной медикаментозной терапии позволил устранить явления легочного застоя, компенсировать проявления миокардиальной дисфункции и сахарного диабета с надежными перспективами органопротекции и улучшения прогноза больного тяжелой коморбидностью.

Список литературы / References

1. Barbarash O.L., Kashtalap V.V. The Place of Pharmacoinvasive Management in Patients With ST-Elevation Acute Coronary Syndrome in Russia. *Kardiologia*. 2014; 9: 79–85 (in Russian). Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Место фармакоинвазивной тактики ведения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в России. *Кардиология*. 2014; 9: 79–85. DOI: 10.18565/cardio.2014.9.79–85.
2. Kashtalap V.V., Zavyrylina I.N., Barbarash O.L. Endovascular revascularization for ST-elevation acute coronary syndrome in Russia: problems and prospects for the further development. *Kreativnaya kardiologiya*. 2015; 3: 5–15 (in Russian). Кашталап В.В., Завырылина И.Н., Барбараш О.Л. Креативная кардиология. 2015; 3: 5–15. DOI: 10.15275/kreatikard.2015.03.01.
3. Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Bykova I.S., et al. Gender specifics of clinical course and in-patient stage of management in ST-elevation acute coronary syndrome patients (by the Russian Registry of Acute Coronary Syndrome RECORD-3. *Russ J Cardiol*. 2017; 6 (146): 122–131 (in Russian). Барбараш О.Л., Кашталап В.В., Быкова И.С. и др. Особенности клинического течения и стационарного этапа лечения пациентов с острым коронарным синдромом с подъемом сегмента ST в зависимости от пола (по данным Российского регистра острого коронарного синдрома «РЕКОРД-3»). *Российский кардиологический журнал*. 2017; 6 (146): 122–131. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-6-122-131.
4. Koudstaal S., Pujades-Rodriguez M., Denaxas S., et al. Prognostic burden of heart failure recorded in primary care, acute hospital admissions, or both: a population-based linked electronic health record cohort study in 2.1 million people. *Eur J Heart Fail*. 2017; 19 (9): 1119–1127. DOI: 10.1002/ehf.709.
5. Kobalava Zh.D., Lazarev P.V., Villevalse S.V. SGLT2 Inhibitors: Rationale and Perspectives of Use in Heart Failure. *Kardiologia*. 2018; 58 (2): 42–54 (in Russian). Кобалава Ж.Д., Лазарев П.В., Виллевалде С.В. Ингибиторы SGLT2: обоснование и перспективы применения при сердечной недостаточности. *Кардиология*. 2018; 58 (2): 42–54. DOI: 10.18087/cardio.2018.2.10087.
6. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2020; 25 (11): 4083 (in Russian). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083.
7. McDonagh T.A., Metra M., Adamo M., et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2021; ehab368. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
8. Niessner A., Tamargo J., Koller L., et al. Non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with established cardiovascular disease: a position paper of the European Society of Cardiology Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy. *Eur Heart J*. 2018; 39 (24): 2274–2281. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx625.
9. Ehrenkranz J.R., Lewis N.G., Kahn C.R., et al. Phlorizin: a review. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005; 21 (1): 31–38.
10. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet*. 2019; 393 (10166): 31–39. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X.
11. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail*. 2020; 22 (12): 2383–2392. DOI: 10.1002/ehf.2064.
12. Kaplinsky E. DAPA-HF trial: dapagliflozin evolves from a glucose-lowering agent to a therapy for heart failure. *Drugs Context*. 2020; 9: 2019–11–3. DOI: 10.7573/dic.2019–11–3.
13. Anker S.D., Butler J., Filippatos G., et al. Effect of Empagliflozin on Cardiovascular and Renal Outcomes in Patients with Heart Failure by Baseline Diabetes Status: Results From the EMPEROR-Reduced Trial. *Circulation*. 2021; 143 (4): 337–349. DOI: 10.1161/circulationaha.120.051824.
14. Scheen A.J. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of empagliflozin, a sodium glucose co-transporter 2 inhibitor. *Clin Pharmacokinet*. 2014; 53 (3): 213–225. DOI: 10.1007/s40262-013-0126-x.

Сведения об авторах

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: olb61@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Кашталап Василий Васильевич, д.м.н., доцент, зав. отделом клинической кардиологии, проф. кафедры кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии. E-mail: v_kash@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3729-616X

Седых Дарья Юрьевна, к.м.н., н.с. лаборатории патологии кровообращения отдела клинической кардиологии. E-mail: md-sedih@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7058-2008

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

Автор для переписки: Седых Дарья Юрьевна. E-mail: md-sedih@mail.ru

Для цитирования: Седых Д.Ю., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Эмпаглифлозин у пациента с сердечной недостаточностью и сахарным диабетом второго типа: новые возможности медикаментозной терапии. *Медицинский алфавит*. 2021; (29): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-8-12>

15. Shyangdan D.S., Uthman O.A., Waugh N. SGLT-2 receptor inhibitors for treating patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ Open*. 2016 Feb 24; 6 (2): e009417. DOI: 10.1136/bmjopen-2015-009417.
16. Merovci A., Solis-Herrera C., Daniele G., et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014; 124 (2): 509–514. DOI: 10.1172/JCI70704.
17. Sheshtakova M.V., Sukhareva O. Yu. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *The Clin. Pharmacol. Ther.* 2016; 25 (2): 65–71 (in Russian). Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов. *Клиническая фармакология и терапия*. 2016; 25 (2): 65–71.
18. Verbrugge F.H., Vangolsenhoven R., Mullens W., et al. SGLT-2 inhibitors: potential novel strategy to prevent congestive heart failure in diabetes? *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2015; 9: 38.
19. Heerspink H.J., Perkins B.A., Fitchett D.H., et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors in the treatment of diabetes mellitus: cardiovascular and kidney effects, potential mechanisms, and clinical applications. *Circulation*. 2016; 134: 752–772. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
20. Martens P., Mathieu C., Verbrugge F.H. Promise of SGLT2 Inhibitors in Heart Failure: Diabetes and Beyond. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2017; 19 (3): 23. DOI: 10.1007/s11936-017-0522-x.
21. Chilton R., Tikkanen L., Cannon C.P., et al. Effects of empagliflozin on blood pressure and markers of arterial stiffness and vascular resistance in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17: 1180–1193. DOI: 10.1111/dom.12572.
22. Di Franco A., Cantini G., Tani A., et al. Sodium-dependent glucose transporters (SGLT) in human ischemic heart: A new potential pharmacological target. *Int J Cardiol*. 2017; 243: 86–90. DOI: 10.1016/j.ijcard.2017.05.032.
23. Terasaki M., Hiramura M., Mori Y., et al. Amelioration of hyperglycemia with a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor prevents macrophage-driven atherosclerosis through macrophage foam cell formation suppression in type 1 and type 2 diabetic mice. *PLOS ONE*. 2015; 10: e0143396. DOI: 10.1371/journal.pone.0143396.
24. Baartscheer A., Schumacher C.A., Wüst R.C., et al. Empagliflozin decreases myocardial cytoplasmic Na⁺ through inhibition of the cardiac Na⁺/H⁺ exchanger in rats and rabbits. *Diabetologia*. 2017; 60: 568–573. DOI: 10.1007/s00125-016-4134-x.
25. Bertero E., Prates Roma L., Ameri P., et al. Cardiac effects of SGLT2 inhibitors: the sodium hypothesis. *Cardiovasc Res*. 2018; 114 (1): 12–18. DOI: 10.1093/cvr/cvx149.
26. Neeland I.J., McGuire D.K., Chilton R., et al. Empagliflozin reduces body weight and indices of adipose distribution in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2016; 13: 119–126. DOI: 10.1177/1479164115616901.
27. Packer M. Activation and Inhibition of Sodium-Hydrogen Exchanger Is a Mechanism That Links the Pathophysiology and Treatment of Diabetes Mellitus with That of Heart Failure. *Circulation*. 2017; 136 (16): 1548–1559. DOI: 10.1161/circulationaha.117.030418.
28. Leiter L.A., Cefalu W.T., de Bruin T.W., et al. Long-term maintenance of efficacy of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Diabetes Obes Metab*. 2016; 18 (8): 766–774. DOI: 10.1111/dom.12666.
29. Neal B., Perkovic V., de Zeeuw D., et al. Rationale, design, and baseline characteristics of the Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS) – a randomized placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2013; 166 (2): 217–223. e11. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.05.007.
30. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME (R) trial. *Eur Heart J*. 2016; 37: 1526–1534. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv728.
31. Cannon C.P., Pratley R., Dagogo-Jack S., et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2020; 383 (15): 1425–1435. DOI: 10.1056/NEJMoa2004967.
32. Rhee J.J., Jardine M.J., Chertow G.M., et al. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CRENDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes Obes Metab*. 2020; 22 (1): 46–54. DOI: 10.1111/dom.13987.
33. Januzzi J.L. Jr, Butler J., Jarolim P., et al. Effects of Canagliflozin on Cardiovascular Biomarkers in Older Adults with Type 2 Diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (6): 704–712. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.06.016.
34. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375: 323–334. DOI: 10.1056/NEJMoa1515920.
35. Ahmed-Sarwar N., Nagel A.K., Leisman S., et al. SGLT-2 Inhibitors: Is There a Role in Type 1 Diabetes Mellitus Management? *Ann Pharmacother*. 2017; 51 (9): 791–796. DOI: 10.1177/1060028017710481.
36. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *European Heart Journal*. 2020; 41: 255–323. DOI: 10.1093/eurheartj/ehz486.
37. Barbarash O.L., Garganeeva A.A., Gogolashvili N.G., et al. The resolution on empagliflozin and heart failure has been adopted by the experts of the Siberian Federal District based on the results of the EMPEROR-Reduced study. *Complex Issues of Cardiovascular Diseases*. 2021; 10 (1): 103–108 (in Russian). Барбараш О.Л., Гарганеева А.А., Гоголашвили Н.Г. и др. Резолюция совещания экспертов Сибирского федерального округа «Эмпаглифлозин и сердечная недостаточность» по результатам исследования EMPEROR-Reduced. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний*. 2021; 10 (1): 103–108. DOI: 10.17802/2306-1278-2021-10-1-103-108.

Статья поступила / Received 14.09.21
Получена после рецензирования / Revised 16.09.21
Принята в печать / Accepted 17.09.21

About authors

Barbarash Olga L., DM Sci, professor, corresponding member of RAS, director, head of Dept of Cardiology and Cardiovascular Surgery. E-mail: olb61@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4642-3610

Kashtalap Vasily V., DM Sci, associate professor, head of Dept of Clinical Cardiology. E-mail: v_kash@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3729-616X

Sedykh Daria Yu., PhD Med, researcher at Laboratory of Circulatory Pathology, Dept of Clinical Cardiology. E-mail: md-sedih@mail.ru. ORCID: 0000-0001-7058-2008

Research Institute for Complex Problems of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Sedykh Daria Yu. E-mail: md-sedih@mail.ru

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V., Sedykh D. Yu. Empagliflozin in patient with heart failure and type 2 diabetes mellitus: new possibilities for drug therapy. *Medical alphabet*. 2021; (29): 8–12. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-8-12>



Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту

О. А. Полякова¹, О. Д. Остроумова¹, Г. П. Ковалева², Е. Е. Павлеева³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГБУ «Санаторий „Загорские дали“» Управления делами Президента Российской Федерации, Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, пос. Загорские дали

³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Изменение характера взаимодействия факторов риска и глобальное старение населения привели к стремительному росту пациентов с сочетанной патологией, возводимой в ранг новой неинфекционной эпидемии. Существовавшая ранее парадигма «одно заболевание – один пациент» теряет актуальность и больше не соответствует медицинским потребностям, поэтому пациенты с сочетанными заболеваниями нуждаются в более широком подходе и индивидуализированных схемах лечения, которые в настоящее время полностью не определены. Согласно современным представлениям сосуществование патогенетически и патофизиологически взаимосвязанных двух и более заболеваний у одного индивидуума определяется термином «коморбидность». Наиболее распространенным фенотипом коморбидности является кардиометаболический. Особый интерес представляет взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), так как обе нозологии имеют высокую распространенность в популяции и общие факторы метаболического риска (ожирение, сахарный диабет, гипертония и дислипидемия). Кроме того, имеются сведения, что НАЖБП является независимым фактором риска развития ССЗ, что позволяет предположить не только наличие единых патогенетических механизмов, отличных от метаболических путей, но и вероятность того, что лечение заболевания печени может снизить бремя ССЗ. В связи с этим в настоящем обзоре всесторонне анализируется взаимосвязь НАЖБП и ССЗ и обсуждается возможная терапевтическая стратегия, включающая применение комбинации адеметионина с урсодезоксихолевой кислотой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: неалкогольная жировая болезнь печени, сердечно-сосудистые заболевания, коморбидность, полиморбидность, мультиморбидность, адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, гепатопротекторы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetionine and ursodeoxycholic acid

O. A. Polyakova¹, O. D. Ostroumova¹, G. P. Kovaleva², E. E. Pavleeva³

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²‘Zagorskiye Dali’ Sanatorium, Moscow Region, Sergiev Posad District, Zagorskiye Dali, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

SUMMARY

Changes in the nature of the interaction of risk factors and global aging of the population have led to a rapid increase in patients with combined pathology, elevated to the rank of a new non-infectious epidemic. The previously existing ‘one disease, one patient’ paradigm is losing its relevance and no longer meets medical needs, therefore patients with comorbidities need a broader approach and individualized treatment regimens, which are currently not fully defined. According to modern concepts, the coexistence of pathogenetically and pathophysiologically interrelated two or more diseases in one individual is defined by the term ‘comorbidity’. The most common comorbidity phenotype is cardiometabolic. Of particular interest is the relationship between cardiovascular disease (CVD) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD), since both diseases are highly prevalent in the population and have common metabolic risk factors (obesity, diabetes mellitus, hypertension, and dyslipidemia). In addition, there is evidence that NAFLD is an independent risk factor for CVD, which suggests not only the presence of common pathogenetic mechanisms other than metabolic pathways, but also the likelihood that treatment of liver disease can reduce the burden of CVD. In this regard, this review comprehensively analyzes the relationship between NAFLD and CVD and discusses a possible therapeutic strategy, including the use of a combination of ademetionine with ursodeoxycholic acid.

KEY WORDS: non-alcoholic fatty liver disease, cardiovascular diseases, comorbidity, polymorbidity, multimorbidity, ademetionine, ursodeoxycholic acid, hepatoprotectors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

The study was performed without external funding.

Введение

Увеличение продолжительности жизни населения, изменение поведенческих факторов и характера воздействия факторов риска неинфекционных заболеваний (НИЗ), наблюдаемые во всем мире, привели к росту численности людей, имеющих не только одно, но и несколько хронических НИЗ [1–3]. Согласно накопленным данным, наличие сочетанных хронических заболеваний ассоциировано со значимым снижением качества жизни, повышенным риском ранней инвалидности и смертности [4–6]. Кроме того, в условиях быстро растущей распространенности данного явления парадигма «один пациент – одно заболевание» теряет актуальность и больше не соответствует медицинским потребностям, поэтому пациенты с сочетанными заболеваниями нуждаются в более широком подходе и индивидуализированных схемах лечения, а решение проблемы, связанной с особенностью ведения таких пациентов, является одной из основных задач, стоящих в настоящее время перед всемирным здравоохранением [7, 8].

В соответствии с современными представлениями сосуществование патогенетически и патофизиологически взаимосвязанных двух и более заболеваний у одного индивидуума определяется термином «коморбидность» [9]. Наиболее часто встречающимися НИЗ являются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД), онкология и хронические респираторные заболевания [10, 11]. Первые три ассоциированы с метаболическими изменениями (избыточный вес, ожирение, гипертония, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипергликемия), которые способны увеличивать риск их возникновения, составляя основу коморбидности [11]. По данным систематического обзора, направленного на изучение частоты, подтипов и сочетаний «множественных» заболеваний, включающего в общей сложности 70057611 пациентов из 12 стран, наиболее частыми паттернами коморбидности являлись сердечно-сосудистые и метаболические состояния, объединяемые под общим названием «кардиометаболический фенотип» [12]. В последующих исследованиях были получены аналогичные результаты [13–15].

С точки зрения кардиометаболического фенотипа коморбидности, особый интерес представляет взаимосвязь ССЗ и неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), так как обе нозологии имеют высокую распространенность в популяции и общие факторы метаболического риска (ожирение, СД, гипертония и дислипидемия) [16, 17]. Кроме того, имеются сведения, что НАЖБП является независимым фактором риска развития ССЗ [18, 19, 20], что позволяет предположить не только наличие единых патогенетических механизмов, отличных от метаболических путей, но и вероятность того, что лечение заболевания печени может снизить риск ССЗ [21]. В связи с этим в настоящем обзоре всесторонне анализируется взаимосвязь НАЖБП и ССЗ и обсуждаются возможные терапевтические стратегии.

Патофизиологические механизмы, объединяющие НАЖБП и ССЗ

Ожирение (индекс массы тела более 30 кг/м²) является наиболее распространенным фактором риска НАЖБП [22]. Встречаемость НАЖБП у пациентов с ожирением примерно в четыре раза выше, чем при его отсутствии [22]. При этом,

несмотря на то что ожирение является некой отличительной чертой НАЖБП, до 20 % лиц с нормальной массой тела имеют признаки стеатоза печени по результатам ультразвукового исследования [23]. В связи с этим важно понимать, что при НАЖБП распределение жировой ткани является более важным фактором, нежели индекс массы тела.

Метаболически активная висцеральная жировая ткань, а также эктопические очаги дисфункционального жира в печени, поджелудочной железе, почках, перикарде и скелетных мышцах тесно связаны с высоким кардиометаболическим риском и неблагоприятными исходами [24]. Повышенное накопление висцерального и эктопического жира, окисление липидов с образованием токсичных метаболитов, активация воспалительного каскада вызывают системные изменения, которые могут приводить к развитию как НАЖБП, так и ССЗ, в том числе с помощью механизмов, не ассоциированных напрямую с ожирением или избыточной массой тела [25, 26].

Увеличение объема жировой ткани в печени является следствием усиления в ней липогенеза *de novo*, недостаточным поглощением из крови циркулирующих липидов и включением компенсаторных механизмов утилизации жиров (окисление жирных кислот), а также изменением процесса образования липопротеиновых частиц [27]. Последнее характеризуется избыточным накоплением в печени триглицеридов с последующей их трансформацией в крупные частицы липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП), служащих для транспортировки жира к периферическим тканям [28]. При НАЖБП избыток ЛПОНП инициирует развитие атерогенной дислипидемии и дислипидемии, которые включают гипертриглицеридемию, преобладание липопротеинов низкой и промежуточной плотности на фоне снижения уровня липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [28, 29]. В атерогенезе в основном участвуют липопротеины, содержащие аполипопротеин-В, так как они после проникновения в субэндотелиальный слой сосудистой стенки, процессов окисления служат молекулярными маркерами повреждения, активирующими компоненты врожденной иммунной системы (Toll-подобные рецепторы) с последующей инициацией иммунного ответа [28, 30]. Существует также еще один класс аполипопротеинов – С III (АпоС III), который способен через взаимодействие с Toll-подобными рецепторами второго и четвертого типа активировать NLRP3-инфламмасому [28, 31]. NLRP3-инфламмосома – это цитозольный белковый комплекс, содержащий, в частности, такой фермент, как каспаза-1 или, по-другому, – интерлейкин (ИЛ)-1 β -конвертирующий фермент, способный приводить к индукции воспалительного ответа по пути от ИЛ-1 β – ИЛ-6 до образования С-реактивного белка (СРБ), участвующего в сосудистом воспалении, атерогенезе и, как следствие, в развитии ССЗ [32]. Таким образом, через активацию Toll-подобных рецепторов описывается связь между часто наблюдаемой атерогенной дислипидемией у пациентов с НАЖБП и воспалением в сосудистой стенке, лежащим в основе сердечно-сосудистой патологии [28].

Увеличение липогенеза *de novo* в печени ассоциировано с избытком поступления насыщенных жирных кислот (НЖК) [28, 34]. НЖК так же, как и АпоС III, могут активи-

ровать Toll-подобные рецепторы и запустить каскад воспалительных и иммунных реакций, что представляет собой еще один патофизиологический механизм, объединяющий НАЖБП и ССЗ [33]. Кроме того, по данным Н. Lai *et al.* [34], высокий уровень НЖК (пальмитиновая, пальмитолеиновая и олеиновая кислоты) в сыворотке крови связан с более высокой смертностью от всех причин и ССЗ в отдельности.

Помимо накопления жира в печени, при НАЖБП происходит увеличение и эктопической жировой ткани в сердце (миокардиальный и эпикардиальный жир), что является одним из центральных аспектов взаимосвязи НАЖБП и ССЗ [35]. Эпикардиальная жировая ткань обладает уникальными свойствами, которые отличают ее от других депо висцерального жира. У здоровых людей адипоциты эпикардиального жира имеют черты бурой жировой ткани, которая за счет сжигания жирных кислот предотвращает их провоспалительные эффекты и питает прилегающие ткани [36]. Также они секретируют адипонектин, который защищает кардиомиоциты от гипертрофических стимулов, снижает вероятность фиброза и воспаления в коронарных артериях и миокарде, тем самым снижая вероятность развития неблагоприятных клинических событий [37, 38]. Однако при ожирении, НАЖБП эпикардиальный жир меняет свои биологические характеристики и приобретает черты белой жировой ткани, при липолизе которой высвобождаются жирные кислоты, активирующие воспалительный ответ [37–39]. Кроме того, меняется и профиль синтеза адипонектина: наряду со снижением его высвобождения происходит усиление синтеза провоспалительных адипокинов (лептин, резистин, фактор некроза опухоли- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6), которые активируют миграцию макрофагов, профибротические пути и способствуют разрушению микрососудистого русла миокарда [37–39]. При таких условиях мезенхимальные стволовые клетки могут мигрировать в миокард, трансформироваться в фибробласты и способствовать образованию очагов фиброза [40]. Описанные механизмы в конечном итоге приводят к развитию и прогрессированию ишемической болезни сердца, аритмиям и сердечной недостаточности. Также следует отметить, что секреция эпикардиальными адипоцитами провоспалительных цитокинов в кровотоки значительно усиливает уже существующее системное воспаление, что, в свою очередь, увеличивает степень кардиометаболических нарушений и способствует дальнейшему отложению эпикардиального жира, замыкающего порочный круг [38]. Поскольку НАЖБП ассоциируется с накоплением эпикардиального жира и воспалительным каскадом, вероятно, что это еще один из патофизиологических механизмов, объединяющих НАЖБП и ССЗ.

Решающее значение в патогенезе как НАЖБП, так и ССЗ, также играют нарушение метаболизма глюкозы и инсулинорезистентность, связанные с висцеральным ожирением, системным воспалением и увеличением объема эктопической жировой ткани, в особенности в области поджелудочной железы (провоцирует дисфункцию бета-клеток и усугубляет инсулинорезистентность) [28, 41]. Инсулинорезистентность сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, которая занимает центральное место в провоцировании и сохранении неблагоприятного метаболического фона, например гипергликемии и повышенных уровней свободных жирных кислот. Гиперинсулинемия связана с повышенным синте-

зом глюкозы печенью (глюконеогенез), который приводит к увеличению уровня глюкозы плазмы крови и последующего еще большего повышения уровня инсулина, формируя порочный круг. Кроме того, при НАЖБП снижается клиренс печеночного инсулина, который значительно усугубляет этот патологический процесс. Также высокий уровень инсулина способен активировать некоторые факторы транскрипции (SREBP-1c и ChREBP), влияющие на активность липогенных ферментов, запускающих дальнейшее накопление жира в печени [42]. Таким образом, за счет этих эффектов гиперинсулинемия еще больше ухудшает течение инсулинорезистентности и способствует в дальнейшем развитию кардиометаболических расстройств [28].

Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия и гипергликемия ассоциированы с прогрессированием атеросклеротического процесса. За счет накопления эктопической жировой ткани, конечных продуктов гликирования, нарушения регуляции метаболизма липопротеинов и сопутствующего окислительного стресса происходит активация воспалительных сигнальных путей и инфламмасом, приводящих к развитию сосудистого воспаления, которое, в свою очередь, провоцирует как сам атерогенез, так и его осложнения (разрыв атеросклеротической бляшки) [28, 43]. Кроме того, инсулинорезистентность связана с развитием кардиальной нейропатии, провоцирующей систолическую и диастолическую дисфункцию миокарда и аритмии [44], нейрогуморальной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [28, 46], нарушением фибринолиза (повышение уровня ингибитора-1 активатора плазминогена) [45] и эндотелиальной дисфункцией [28, 46].

Эндотелиальная дисфункция – ранняя стадия атеросклеротического процесса, имеющая одно из самых важных значений в развитии ССЗ [41]. Эндотелиальная дисфункция возникает вследствие сниженной биодоступности молекулы оксида азота (ранее известный как эндотелиальный фактор релаксации) и связана с селективной резистентностью сосудов к инсулину, окислительным стрессом и сосудистым воспалением, опосредованным, например, СРБ или АпоС III или НЖК [28, 31, 33, 41]. Снижение уровня оксида азота при НАЖБП можно объяснить нарушением распада асимметричного диметиларгинина (АДМА) – эндогенного антагониста синтазы оксида азота, повышенный уровень которого приводит к вазомоторной дисрегуляции, изменению проницаемости сосудистой стенки и дисфункции тромбоцитов [41]. Выраженность окислительного стресса при НАЖБП ассоциирована с гипергомоцистеинемией, способствующей снижению синтеза глутатиона [47, 48].

Нарушение прокоагулянтного баланса при НАЖБП характеризуется, с одной стороны, повышением факторов свертывания (VIII, IX, XI, XII), фактора Виллебранда, фибриногена и ингибитора-1 активатора плазминогена, с другой – снижением протеина С и антитромбина III [41, 48, 49]. Эти изменения могут повышать риск развития атеросклеротических ССЗ.

Имеются данные, свидетельствующие о том, что в патофизиологии НАЖБП участвуют также и ангиогенные цитокины, в частности сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF). Известно, что повышение уровня VEGF ассоциировано с образованием и дестабилизацией атеро-

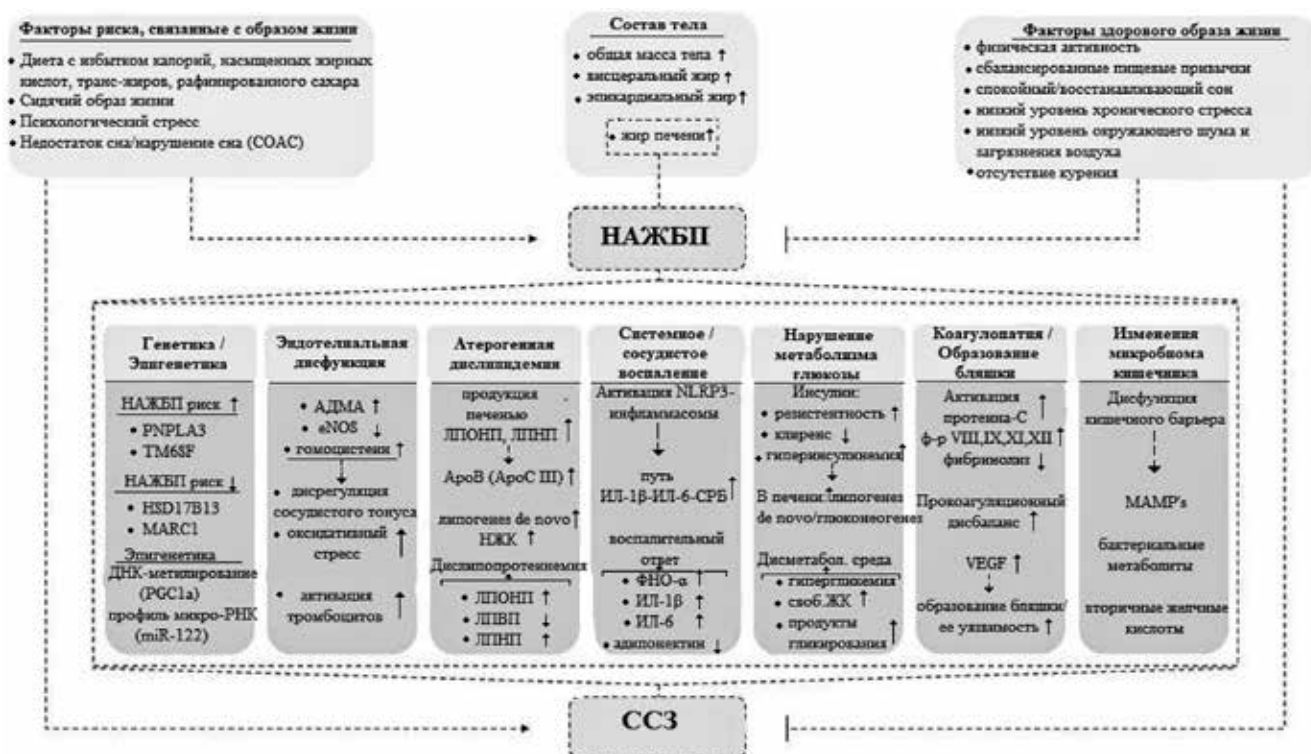


Рисунок 1. Патофизиологические механизмы, связывающие НАЖБП и ССЗ (адаптировано из [56]).

Примечание: СОАС – синдром обструктивного апноэ сна, НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени, PNPLA3 – протеин 3, содержащий пататин-подобный фосфолипазный домен, TM6SF – трансмембранный ген 6 (суперсемейство 2), HSD17B13 – гидроксистероиддегидрогеназа 17beta13, MARC1 – митохондриальный восстанавливающий амидоксим компонент 1, PGC1a – активируемый пролифератором пероксисом рецептор гамма – коактиватор 1-альфа, ADMA – асимметричный диметиларгинин, eNOS – эндотелиальная синтаза окиси азота, ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности, ЛПНП – липопротеины низкой плотности, АpoB – аполипопротеин В, АpoC III – аполипопротеин С3, НЖК – насыщенные жирные кислоты, ЛПВП – липопротеин высокой плотности, ИЛ-1β – интерлейкин-1β, ИЛ-6 – интерлейкин-6, СРБ – С-реактивный белок, своб. ЖК – свободные жирные кислоты, VEGF – фактор роста эндотелия, MAMPs – микроб-ассоциированный молекулярный узор, ССЗ – сердечно-сосудистое заболевание. Стрелки вниз (↓) указывают на пониженные уровни, а стрелки вверх (↑) указывают на повышенные уровни.

склеротической бляшки. По данным S. Coulon *et al.* [50], у пациентов с НАЖБП уровень VEGF был значимо выше, чем у здоровых добровольцев. Вместе с тем функциональная роль VEGF в атерогенезе у пациентов с НАЖБП до конца не определена и требует дальнейших исследований.

Генетические изменения, вовлеченные в патогенез НАЖБП, включают полиморфизмы гена белка 3, содержащего пататин-подобный фосфолипазный домен (PNPLA3), и гена трансмембранного белка 6 суперсемейства 2 (TM6SF2). Полиморфизмы этих генов повышают риск развития ожирения печени, неалкогольного стеатогепатита, фиброза печени и гепатоцеллюлярной карциномы [17]. По данным В. К. Lauridsen *et al.* [51], при увеличении содержания жира в печени постепенно возрастал и риск ишемической болезни сердца, однако при использовании менделевской рандомизации между полиморфизмом PNPLA3 и данной сердечно-сосудистой патологией ассоциации выявлено не было.

Помимо генетических изменений и изменений в составе тела, был определен еще один фактор, способствующий развитию таких кардиометаболических заболеваний, как НАЖБП, атеросклероз, СД и гипертония, – изменения в составе микробиома кишечника (дисбактериоз) [52]. Существует некоторое совпадение таксонов кишечной микрофлоры среди этих заболеваний, однако специфической сигнатуры для НАЖБП в настоящее время выявлено не было [53]. Общей особенностью, связанной с дисбакте-

риозом кишечника, является повышение проницаемости барьера слизистой оболочки с последующей миграцией микробных продуктов (пептидогликаны, липополисахарид) и биологически активных веществ, высвобождаемых из поврежденных энтероцитов в кровоток, где уже происходит опосредованная ими активация воспалительных сигнальных путей [52, 53]. Данное воспаление может быть центральным звеном между нарушением микробиома кишечника и кардиометаболическими заболеваниями [28, 52, 53]. Кроме того, такие микробные метаболиты, как N-оксид триметиламина, желчные кислоты и короткоцепочечные жирные кислоты, вносят значительный вклад в развитие ССЗ [52]. Поэтому модификация диетических привычек может принести существенную пользу для здоровья пациентов с НАЖБП и ССЗ.

Таким образом, основные механизмы, объединяющие НАЖБП с ССЗ, очень сложны, многогранны и могут иметь двунаправленное влияние, свидетельствующее в пользу наличия коморбидности между этими патологиями (рис. 1). Данная сильная взаимосвязь подчеркивает необходимость раннего выявления и адекватного лечения кардиометаболических факторов риска в этой популяции [54, 55].

Терапевтические стратегии лечения пациентов с НАЖБП и ССЗ

Основой лечения НАЖБП является модификация образа жизни, включающая расширение режима физической активности, изменение диеты и другие меры по снижению

веса. При этом предпочтительным считается комплексный подход, сочетающий как диетические рекомендации, так и прогрессивное увеличение аэробных тренировок, которые следует адаптировать индивидуально под каждого пациента, учитывая сопутствующие ССЗ [55]. Однако, к сожалению, многим пациентам трудно добиться и поддерживать постоянные физические нагрузки и снижение веса, поэтому необходимы дополнительные методы лечения.

Согласно клиническим рекомендациям для терапевтов по диагностике и лечению НАЖБ у взрослых (третья версия), утвержденным Российским научным медицинским обществом терапевтов и Научным обществом гастроэнтерологов России (2020) [57], с целью снижения выраженности повреждения печени, возникающего вследствие окислительного стресса, воспаления и фиброобразования, рекомендуется использование такого класса препаратов, как гепатопротекторы. В этом контексте необходимо отметить, что в рамках первичной и вторичной кардиофилактики ключевой терапией для снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и смертности является применение препаратов статинового ряда [58–60], прием которых, как известно, может приводить к повышению печеночных ферментов и развитию выраженного лекарственно-индуцированного повреждения печени [61, 62]. Поэтому использование гепатопротекторов у коморбидных пациентов с НАЖБП и ССЗ является перспективной терапевтической стратегией. В рамках настоящего обзора фокус направлен на применение адеметионина (Самеликс®, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и урсодезоксихолевой кислоты (Экхол®, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) в схемах лечения коморбидных пациентов с НАЖБП и ССЗ.

Адеметионин

Адеметионин является основным биологическим донатором метильных групп и играет важную роль в ряде биохимических реакций, включающих ферментативное трансметилирование, транссульфацию и синтез полиаминов [63]. До 85 % всех реакций трансметилирования происходит в печени. Метильная группа передается от адеметионина к нейротрансмиттерам, нуклеиновым кислотам, белкам, гормонам и фосфолипидам. При этом важно отметить, что метилирование фосфолипидов играет одну из ключевых ролей, так как отвечает за текучесть мембран и установление правильного соотношения фосфатидилэтаноламина (ФЭ) к фосфотидилхолину (ФХ) [64]. Известно, что изменения соотношения ФЭ/ФХ ассоциировано с развитием НАЖБП и ее прогрессированием от стеатоза до стеатогепатита [65]. При НАЖБП, вероятно, в результате снижения активности метионаденотрансферазы (МАТ) и фосфатидилэтаноламин N-метилтрансферазы (ФЭТ) также происходит нарушение метаболизма метионина, снижается образование ФХ, который важен для сборки и экспорта ЛПОНП [64, 66]. Последнее происходит из-за того, что ФЭТ катализирует метилирование ФЭ в ФХ посредством метаболического пути, где в качестве донатора метильной группы используется адеметионин. Путь транссульфации превращает гомоцистеин в цистеин и в конечном итоге в сульфаты и восстановленный глутатион – важный внутриклеточный антиоксидант. В пути

аминопропилирования адеметионин метаболизируется до декарбоксилированного адеметионина, затем образуются полиамины спермидин и спермин – главные элементы роста клеток [64].

У пациентов с НАЖБП снижен уровень экспрессии МАТ и адеметионина, что способствует нарушению соотношения ФЭ/ФХ и уменьшению концентрации глутатиона [65]. В экспериментальных работах было показано, что при изменении соотношения ФЭ/ФХ происходят компенсаторные реакции, в ходе которых клетки печени приспосабливаются к его восстановлению, ингибируя секрецию ФХ, что, в свою очередь, нарушает экспорт ЛПОНП и приводит к увеличению концентрации триглицеридов в ткани печени [67]. В результате этого нарушенного экспорта триглицеридов через ЛПОНП повышаются бета-окисление и захват жирных кислот клетками печени [67]. Пониженное соотношение ФЭ/ФХ увеличивает проницаемость мембраны, что приводит к утечке клеточных компонентов, активации клеток Купфера, высвобождению провоспалительных цитокинов и последующему повреждению гепатоцитов [68]. Кроме того, пониженный уровень адеметионина повышает чувствительность печени к повреждению и также способствует экспрессии сигнальных молекул воспаления [69].

По данным А.К. Walker *et al.* [67], наличие у пациентов снижения соотношения ФЭ/ФХ в гепатоцитах зависело от уровня адеметионина и приводило к липогенезу и ожирению печени. В другом исследовании было обнаружено, что ген МАТ недоэкспрессируется у пациентов с запущенной НАЖБП, но не с легкой, что явно подчеркивает ключевую роль цикла адеметионина в патогенезе НАЖБП [70].

Высокая эффективность адеметионина при лечении НАЖБП продемонстрирована в ряде исследований. Так, по данным G. Vendemiale *et al.* [71], терапия адеметионином приводила к значительному повышению уровня глутатиона в печени у пациентов с НАЖБ по сравнению с пациентами, получавшими плацебо. В проспективном обсервационном исследовании 250 пациентов с НАЖБП было показано, что применение адеметионина ассоциировано со значительным снижением уровней печеночных ферментов (АЛТ – на 53 ед/л, $p < 0,01$; АСТ – на 37 ед/л, $p < 0,01$) [72]. В другом исследовании, включавшем 84 пациентов с НАЖБ, установлено, что по мере увеличения длительности терапии (в среднем 4 месяца) адеметионином наблюдалось отчетливое уменьшение степени стеатоза (на 6,9% при II степени и на 13,7% – при III) и снижение уровня печеночных ферментов, показателей липидного обмена и глюкозы крови [73]. В систематическом обзоре и метаанализе 11 рандомизированных клинических исследований, в которых участвовало 750 пациентов, продемонстрировано, что терапия адеметионином при хронических заболеваниях печени является эффективной (снижает уровень общего билирубина, печеночных ферментов) и безопасной (анализировались в том числе исследования, включающие беременных женщин) [74].

Применение адеметионина эффективно также и при лекарственном поражении печени препаратами статинового ряда у пациентов с ССЗ. По данным Т.Н. Калачнюк [75], пациенты пожилого возраста ($67,7 \pm 1,5$ лет) с ишемической болезнью сердца и стенокардией напряжения I–II

функционального класса с гиперхолестеринемией на фоне терапии статинами в течение 3–6 месяцев имели повышение уровня печеночных ферментов более чем в 3–5 раза по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,05$), гистологические признаки лекарственного поражения печени, по данным биопсии, а после отмены статинов и назначения адеметионина установлено значимое улучшение клинико-лабораторных показателей: статистически значимое снижение в 3,9 раза активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), в 3,5 раза – щелочной фосфатазы (ЩФ) и в 2,9 раза – гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТ). Автор сделал вывод, что при статин-индуцированном поражении печени у пациентов пожилого возраста с ССЗ необходимо проводить целенаправленную гепатопротекторную терапию.

Таким образом, использование адеметионина в лечении коморбидных пациентов с НАЖБП и ССЗ является не только патогенетически обусловленным, но и клинически эффективным. Вместе с тем в рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП (2020) [57] подчеркивается, что при лечении пациентов с НАЖБ предпочтительным является назначение комбинации гепатопротекторов, в частности адеметионина и урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Урсодезоксихолевая кислота

УДХК – вторичная желчная кислота природного происхождения, обладающая цитопротекторным, иммуномодулирующим и антиапоптотическим действием [72].

В экспериментальных исследованиях было обнаружено, что УДХК улучшает состояние печени при стеатозе и воспалении частично за счет подавления пути *miR-34a / SIRT1 / p53* [77]. Также УДХК может защищать гепатоциты, ингибируя абсорбцию токсичных гидрофобных солей желчных кислот из тонкого кишечника, конкурируя с токсичными желчными кислотами за связывание с мембранами клеток, тем самым поддерживая их стабильность [78]. Кроме того, УДХК способна улучшить чувствительность ткани печени к инсулину и снизить окислительное повреждение, повышая уровень глутатиона в печени и инактивируя индуцированные гидрофобными солями желчных кислот клетки Купфера [72, 79].

В систематическом обзоре 12 рандомизированных клинических исследований было показано, что монотерапия УДХК улучшает биохимический профиль (снижает уровень ферментов печени), гистологическую картину стеатоза и фиброза, по данным биопсии в нескольких испытаниях, но в сочетании с другими препаратами позитивные эффекты были более выраженными как со стороны стеатоза, так и воспаления [80].

Эффективность применения УДХК оценивалась также и в комбинации с препаратом статинового ряда при лечении атерогенной дислипидемии у пациентов с НАЖБП и МС. Так, по данным О. Н. Корнеевой и соавт. [81], при обследовании 60 пациентов с МС и НАЖБП, получавших лечение УДХК и симвастатином в течение 6 месяцев, отмечалось улучшение биохимических показателей (у 96% больных аспартатаминотрансфераза снизилась до $35,1 \pm 15,3$ МЕ/л, аланинаминотрансфераза – до $33,9 \pm 16,3$ МЕ/л; $p < 0,0003$), улучшение липидного спектра у всех пациентов из исследования ($p < 0,0100$). При этом стоит отметить, что через 3 недели терапии статином в комбинации с УДХК не было

зафиксировано ни одного случая повышения активности печеночных ферментов. В другом наблюдательном когортном исследовании, включающем 262 пациентов с ССЗ и хроническими заболеваниями печени (на долю НАЖБП приходилось 61,8%), принимающих статины, установлено, что добавление УДХК к гиполипидемической терапии приводило к статистически значимому снижению уровня общего холестерина и ЛПНП через 6 месяцев наблюдения ($p < 0,0010$) до 4,3 и 2,3 ммоль/л соответственно, а также снижению активности печеночных ферментов ($p < 0,001$) [82]. Важно, что комбинация УДХК и статина приводила к большему снижению показателей липидного спектра, чем монотерапия статинами ($p = 0,0100$) [82].

Таким образом, патогенетические и клинические эффекты УДХК способствуют улучшению состояния печени у пациентов не только с НАЖБП, но и с сочетанием НАЖБП и ССЗ, что позволяет рекомендовать совместное применение адеметионина с УДХК у таких коморбидных больных.

Среди отечественных лекарственных препаратов адеметионина и УДХК, существующих на рынке, выделяют препараты Самеликс® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Эксхол® (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия), эффективность и безопасность которых подтверждена в ряде клинических испытаний, а лекарственные формы, позволяющие гибко дозировать препараты, способствуют повышению комплаенса пациентов к терапии.

Заключение

Таким образом, применение комбинации адеметионина (Самеликс®, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и УДХК (Эксхол®, ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) в лечении коморбидных пациентов с НАЖБП и ССЗ является патогенетически обоснованным. Поскольку НАЖБ и ССЗ имеют некоторые единые двунаправленные патофизиологические механизмы, использование данных гепатопротекторов, вероятно, позволит улучшить не только состояние печени и желчевыводящих путей, но и сердечно-сосудистой системы, а также позволит снизить риски развития кардиометаболических нарушений.

Список литературы / References

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirajello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Nsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Vaigimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019: Update from the GBD 2019 Study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2020; 76 (25): 2982–3021. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.010>.
2. Palladino R, Tayu Lee J, Ashworth M, Triassi M, Millett C. Associations between multimorbidity, healthcare utilisation and health status: evidence from 16 European countries. *Age Ageing*. 2016; 45 (3): 431–435. <https://doi.org/10.1093/ageing/afw044>.
3. Ording AG, Sørensen HT. Concepts of comorbidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs. *Clin Epidemiol*. 2013; 5: 199–203. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S45305>.
4. Ryan A, Wallace E, O'Hara P, Smith SM. Multimorbidity and functional decline in community-dwelling adults: a systematic review. *Health Qual Life Outcomes*. 2015; 13: 168. <https://doi.org/10.1186/s12955-015-0355-9>.
5. Kivimäki M, Kuosma E, Ferrie JE, et al. Overweight, obesity, and risk of cardiometabolic multimorbidity: pooled analysis of individual-level data for 120813 adults from 16 cohort studies from the USA and Europe. *Lancet Public Health*. 2017; 2 (6): e277–e285. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(17\)30074-9](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(17)30074-9).

6. Nunes BP, Flores TR, Mielke GI, Thumé E, Facchini LA. Multimorbidity and mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016; 67: 130–138. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2016.07.008>
7. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet*. 2012; 380 (9836): 37–43. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60240-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60240-2)
8. Rzewuska M, de Azevedo-Marques JM, Coxon D, et al. Epidemiology of multimorbidity within the Brazilian adult general population: Evidence from the 2013 National Health Survey (PNS2013). *PLoS One*. 2017; 12 (2): 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171813>
9. Оганов Р.Г., Симаненков В.И., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Барбараш О.Л., Бойцов С.А., Болдуева С.А., Гарганеева Н.П., Дошицин В.Л., Каратеев А.Е., Котовская Ю.В., Лила А.М., Лукьянов М.М., Морозова Т.Е., Переверзев А.П., Петрова М.М., Поздняков Ю.М., Сыров А.В., Тарасов А.В., Ткачева О.Н., Шалнова С.А. Коморбидная патология в клинической практике. Алгоритмы диагностики и лечения. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2019; 18 (1): 5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
10. Oganov R. G., Simanenkova V. I., Bakulin I. G., Bakulina N. V., Barbarash O. L., Boytsov S. A., Boldueva S. A., Garganayeva N. P., Doshchitsin V. L., Karateev A. E., Kotovskaya Yu. V., Lila A. M., Lukyanov M. M., Morozova T. E., Pereverzev A. P., Petrova M. M., Pozdnyakov Yu. M., Syrov A. V., Tarasov A. V., Tkacheva O. N., Shalnova S. A. Comorbid pathology in clinical practice. Diagnostic and treatment algorithms. Cardiovascular therapy and prevention. 2019; 18 (1): 5–66. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2019-1-5-66>
11. Всемирная организация здравоохранения. 10 фактов о старении и здоровье. Информационный бюллетень. Режим доступа: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/10-facts-on-ageing-and-health>. (16 сентября 2021). World Health Organization. 10 facts about aging and health. Information bill. Access mode: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/10-facts-on-ageing-and-health>. (September 16, 2021).
12. Guerra JVS, Dias MMG, Brilhante AJVC, Terra MF, García-Arévalo M, Figueira ACM. Multifactorial Basis and Therapeutic Strategies in Metabolism-Related Diseases. *Nutrients*. 2021; 13 (8): 1–50. <https://doi.org/10.3390/nu13082830>
13. Violan C, Foguet-Boreu Q, Flores-Mateo G, et al. Prevalence, determinants and patterns of multimorbidity in primary care: a systematic review of observational studies. *PLoS One*. 2014; 9 (7): 1–9. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0102149>
14. Jeong D, Kim J, Lee H, Kim DY, Lim H. Association of Cardiometabolic Multimorbidity Pattern with Dietary Factors among Adults in South Korea. *Nutrients*. 2020; 12 (9): 1–15. <https://doi.org/10.3390/nu12092730>
15. Dekker LH, de Borst MH, Meems LMG, de Boer RA, Bakker SJL, Navis GJ. The association of multimorbidity within cardio-metabolic disease domains with dietary patterns: A cross-sectional study in 129369 men and women from the Lifelines cohort. *PLoS One*. 2019; 14 (8): 1–13. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220368>
16. Coste J, Valderas JM, Carcaillon-Bentata L. Estimating and characterizing the burden of multimorbidity in the community: A comprehensive multistep analysis of two large nationwide representative surveys in France. *PLoS Med*. 2021; 18 (4): 1–22. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003584>
17. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, et al. Changes in the prevalence of the most common causes of chronic liver diseases in the United States from 1988 to 2008. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9 (6): 524–530. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2011.03.020>
18. Adams LA, Anstee QM, Tilg H, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with cardiovascular disease and other extrahepatic diseases. *Gut*. 2017; 66 (6): 1138–1153. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2017-313884>
19. Armstrong MJ, Adams LA, Canbay A, Syn WK. Extrahepatic complications of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014; 59 (3): 1174–1197. <https://doi.org/10.1002/hep.26717>
20. Söderberg C, Stål P, Askling J, et al. Decreased survival of subjects with elevated liver function tests during a 28-year follow-up. *Hepatology*. 2010; 51 (2): 595–602. <https://doi.org/10.1002/hep.23314>
21. Ekstedt M, Hagström H, Nasr P, et al. Fibrosis stage is the strongest predictor for disease-specific mortality in NAFLD after up to 33 years of follow-up. *Hepatology*. 2015; 61 (5): 1547–1554. <https://doi.org/10.1002/hep.27368>
22. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality. *Diabetologia*. 2020; 63 (2): 253–260. <https://doi.org/10.1007/s00125-019-05024-3>
23. Younossi ZM, Henry L. Epidemiology of non-alcoholic fatty liver disease and hepatocellular carcinoma. *JHEP Rep*. 2021; 3 (4): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.jhepr.2021.100305>
24. Kim D, Kim WR. Nonalcoholic Fatty Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2017; 15 (4): 474–485. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2016.08.028>
25. Cusi K. Role of obesity and lipotoxicity in the development of nonalcoholic steatohepatitis: pathophysiology and clinical implications. *Gastroenterology*. 2012; 142 (4): 711–725. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2012.02.003>
26. Lechner K, Lorenz E, Dreznar JA. The “heart” of preventive cardiology: Lifestyle medicine for the treatment of cardiometabolic diseases. *Eur J Prev Cardiol*. 2020; 27 (19): 2069–2070. <https://doi.org/10.1177/2047487319899107>
27. Gepner Y, Shelef I, Schwarzfuchs D, et al. Effect of Distinct Lifestyle Interventions on Mobilization of Fat Storage Pools: CENTRAL Magnetic Resonance Imaging Randomized Controlled Trial. *Circulation*. 2018; 137 (11): 1143–1157. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030501>
28. Ipsen DH, Lykkesfeldt J, Tveden-Nyborg P. Molecular mechanisms of hepatic lipid accumulation in non-alcoholic fatty liver disease. *Cell Mol Life Sci*. 2018; 75 (18): 3313–3327. <https://doi.org/10.1007/s00118-018-2860-6>
29. Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N, et al. High-Risk Atherosclerosis and Metabolic Phenotype: The Roles of Ectopic Adiposity, Atherogenic Dyslipidemia, and Inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020; 18 (4): 176–185. <https://doi.org/10.1089/met.2019.0115>
30. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2020; 41 (24): 2313–2330. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>
31. Gouloupoulou S, McCarthy CG, Webb RC. Toll-like Receptors in the Vascular System: Sensing the Dangers Within. *Pharmacol Rev*. 2016; 68 (1): 142–167. <https://doi.org/10.1124/pr.114.010090>
32. Zewinger S, Reiser J, Jankowski V, et al. Apolipoprotein C3 induces inflammation and organ damage by alternative inflammasome activation. *Nat Immunol*. 2020; 21 (1): 30–41. <https://doi.org/10.1038/s41590-019-0548-1>
33. Libby P, Everett BM. Novel Antiatherosclerotic Therapies. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019; 39 (4): 538–545. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.118.310958>
34. Hwang DH, Kim JA, Lee JY. Mechanisms for the activation of Toll-like receptor 2/4 by saturated fatty acids and inhibition by docosahexaenoic acid. *Eur J Pharmacol*. 2016; 785: 24–35. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2016.04.024>
35. Lai HTM, de Oliveira Otto MC, Lee Y, et al. Serial Plasma Phospholipid Fatty Acids in the De Novo Lipogenesis Pathway and Total Mortality, Cause-Specific Mortality, and Cardiovascular Diseases in the Cardiovascular Health Study. *J Am Heart Assoc*. 2019; 8 (22): 1–45. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012881>
36. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation*. 2012; 126 (10): 1301–1313. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264>
37. Fitzgibbon TP, Kogan S, Aouadi M, Hendricks GM, Straubhaar J, Czech MP. Similarity of mouse perivascular and brown adipose tissues and their resistance to diet-induced inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011; 301 (4): H1425–H1437. <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00376.2011>
38. Antonopoulos AS, Margaritis M, Verheule S, et al. Mutual Regulation of Epicardial Adipose Tissue and Myocardial Redox State by PPAR-γ/Adiponectin Signalling. *Circ Res*. 2016; 118 (5): 842–855. <https://doi.org/10.1161/circresaha.115.307856>
39. Packer M. Epicardial Adipose Tissue May Mediate Deleterious Effects of Obesity and Inflammation on the Myocardium. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 71 (20): 2360–2372. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.03.509>
40. Gruzdeva OV, Akbasheva OE, Dyleva YA, et al. Adipokine and Cytokine Profiles of Epicardial and Subcutaneous Adipose Tissue in Patients with Coronary Heart Disease. *Bull Exp Biol Med*. 2017; 163 (5): 608–611. <https://doi.org/10.1007/s10517-017-3860-5>
41. Naftali-Shani N, Levin-Kotler LP, Palevski D, et al. Left Ventricular Dysfunction Switches Mesenchymal Stromal Cells Toward an Inflammatory Phenotype and Impairs Their Replicative Properties Via Toll-Like Receptor-4. *Circulation*. 2017; 135 (23): 2271–2287. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.116.023527>
42. Stahl EP, Dhindsa DS, Lee SK, Sandesara PB, Chalasani NP, Sperling LS. Nonalcoholic Fatty Liver Disease and the Heart: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (8): 948–963. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.11.050>
43. Worm N. Beyond Body Weight-Loss: Dietary Strategies Targeting Intrahepatic Fat in NAFLD. *Nutrients*. 2020; 12 (5): 1–12. <https://doi.org/10.3390/nu12051316>
44. Petersen MC, Shulman GI. Mechanisms of Insulin Action and Insulin Resistance. *Physiol Rev*. 2018; 98 (4): 2133–2223. <https://doi.org/10.1152/physrev.00063.2017>
45. Agarwal SK, Norby FL, Whitsel EA, et al. Cardiac Autonomic Dysfunction and Incidence of Atrial Fibrillation: Results From 20 Years Follow-Up. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 69 (3): 291–299. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.10.059>
46. Anand SS, Yi Q, Gerstein H, et al. Relationship of metabolic syndrome and fibrinolytic dysfunction to cardiovascular disease. *Circulation*. 2003; 108 (4): 420–425. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080884.27358.49>
47. Laakso M, Kuusisto J. Insulin resistance and hyperglycaemia in cardiovascular disease development. *Nat Rev Endocrinol*. 2014; 10 (5): 293–302. <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.29>
48. De Carvalho SC, Muniz MT, Siqueira MD, et al. Plasmatic higher levels of homocysteine in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Nutr J*. 2013; 12: 37. <https://doi.org/10.1186/1475-2891-12-37>
49. Francque SM, van der Graaff D, Kwanten WJ. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: Pathophysiological mechanisms and implications. *J Hepatol*. 2016; 65 (2): 425–443. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.04.005>
50. Tripodi A, Fracanzani AL, Primignani M, et al. Procoagulant imbalance in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2014; 61 (1): 148–154. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.03.013>
51. Coulon S, Francque S, Colle I, et al. Evaluation of inflammatory and angiogenic factors in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Cytokine*. 2012; 59 (2): 442–449. <https://doi.org/10.1016/j.cyt.2012.05.001>
52. Lauridsen BK, Stender S, Kristensen TS, et al. Liver fat content, non-alcoholic fatty liver disease, and ischaemic heart disease: Mendelian randomization and meta-analysis of 279013 individuals. *Eur Heart J*. 2018; 39 (5): 385–393. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx662>
53. Tang WHW, Bäckhed F, Landmesser U, Hazen SL. Intestinal Microbiota in Cardiovascular Health and Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2019; 73 (16): 2089–2105. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.03.024>
54. Aron-Wisniewsky J, Vigliotti C, Wijes J, et al. Gut microbiota and human NAFLD: disentangling microbial signatures from metabolic disorders. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020; 17 (5): 279–297. <https://doi.org/10.1038/s41575-020-0269-9>
55. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018; 67 (1): 328–357. <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
56. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64 (6): 1388–1402. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.11.004>
57. Kasper P, Martin A, Lang S, et al. NAFLD and cardiovascular diseases: a clinical review. *Clin Res Cardiol*. 2021; 110 (7): 921–937. <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01709-7>
58. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В., Райхельсон К.А., Оковитый С.В., Драпкина О.М., Моев И.В., Мартынов А.И., Ройтберг Г.Е., Хлынова О.В., Абдумганиева Д.И., Алексеева С.А., Ардастская М.Д., Бакулин И.Г., Бакулина Н.В., Буеверов А.О., Вилинская Е.В., Волынец Г.В., Еремина Е.Ю., Гриневич В.Б., Долгушина А.И., Козлов А.Н., Кашкина Е.И., Козлова И.В., Конев Ю.В., Корочанская Н.В., Кравчук Ю.А., Ли Е.Д., Лоранская И.Д., Махов В.М., Мехтеев С.Н., Новикова В.П., Остроумова О.Д., Павлов Ч.С., Радченко В.Г., Самсонов А.А., Сарсенбаева А.С., Сайфудинов Р.Г., Семенов П.В., Ситкин С.И., Стефанюк О.В., Тарасова Л.В., Ткаченко Е.И., Успен

- ский Ю.П., Фоминых Ю.А., Хавкин А.И., Цыганова Ю.В., Шархун О.О. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021; 185 (1): 4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
- Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., Raikhelson K.L., Okovity S.V., Drapkina O.M., Maev I.V., Marlyanov A.I., Kailberg G.E., Khlynova O.V., Abduganieva D.I., Alekseenko S.A., Ardatskaya M.D., Bakulin I.G., Bakulina N.V., Bueverov A.O., Vinitskaya E.V.V., Volynets G.V., Eremina E.Yu., Grinevich V.B., Dolgushina A.I., Kazyulin A.N., Kashkina E.I., Kozlova I.V., Konev Yu.V., Korochanskaya N.V., Kravchuk Yu.A., Li E.D., Loranskaya I.D., Makhov V.M., Mekhliev S.N., Novikova V.F., Ostroumova O.D., Pavlov Ch.S., Radchenko V.G., Samsonov A.A., Sarsenbaeva A.S., Sayfutdinov R.G., Seliverstov P.V., Silkin S.I., Stefanyuk O.V., Tarasova L.V., Tkachenko E.I., Uspensky Yu.P., Fominykh Yu.A., Khavkin A.I., Tsyganova Yu.V., Sharkun O.O. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinical picture, diagnosis, treatment. Guidelines for therapists, third version. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2021; 185 (1): 4–52. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52>
58. Taylor F, Ward K, Moore TH, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011; (1): 1–76. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub4>
59. Keene D, Price C, Shun-Shin MJ, Francis DP. Effect on cardiovascular risk of high-density lipoprotein targeted drug treatments niacin, fibrates, and CETP inhibitors: meta-analysis of randomised controlled trials including 117,411 patients. *BMJ*. 2014; 349: 1–26. <https://doi.org/10.1136/bmj.g4379>
60. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk *Eur Heart J*. 2020; 41 (1): 111–188. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>
61. Björnsson ES. Hepatotoxicity of statins and other lipid-lowering agents. *Liver Int*. 2017; 37 (2): 173–178. <https://doi.org/10.1111/liv.13308>
62. Saha A, Garg A. Severe Liver Injury Associated with High-Dose Atorvastatin Therapy. *J Investig Med High Impact Case Rep*. 2021; 9: 1–4. <https://doi.org/10.1177/172324709621104050>
63. Mato JM, Martínez-Chantar ML, Lu SC. S-adenosylmethionine metabolism and liver disease. *Ann Hepatol*. 2013; 12 (2): 183–189. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23396728>
64. Bottiglieri T. S-Adenosyl-L-methionine (SAMe): from the bench to the bedside – molecular basis of a pleiotropic molecule. *Am J Clin Nutr*. 2002; 76 (5): 1151S–7S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/76/5.1151S>
65. Li Z, Agellon LB, Allen TM, et al. The ratio of phosphatidylcholine to phosphatidylethanolamine influences membrane integrity and steatohepatitis. *Cell Metab*. 2006; 3 (5): 321–331. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2006.03.007>
66. Vance DE. Physiological roles of phosphatidylethanolamine N-methyltransferase. *Biochim Biophys Acta*. 2013; 1831 (3): 626–632. <https://doi.org/10.1016/j.bbalip.2012.07.017>
67. Walker AK, Jacobs RL, Watts JL, et al. A conserved SREBP-1/phosphatidylcholine feedback circuit regulates lipogenesis in metazoans. *Cell*. 2011; 147 (4): 840–852. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.045>
68. Caballero F, Fernández A, Matías N, et al. Specific contribution of methionine and choline in nutritional nonalcoholic steatohepatitis: impact on mitochondrial S-adenosyl-L-methionine and glutathione. *J Biol Chem*. 2010; 285 (24): 18528–18536. <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.099333>
69. Fu S, Yang L, Li P, et al. Aberrant lipid metabolism disrupts calcium homeostasis causing liver endoplasmic reticulum stress in obesity. *Nature*. 2011; 473 (7348): 528–531. <https://doi.org/10.1038/nature09968>
70. Moylan CA, Pang H, Dellinger A, et al. Hepatic gene expression profiles differentiate presymptomatic patients with mild versus severe nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014; 59 (2): 471–482. <https://doi.org/10.1002/hep.26661>
71. Vendemiale G, Altomare E, Trizio T, et al. Effects of oral S-adenosyl-L-methionine on hepatic glutathione in patients with liver disease. *Scand J Gastroenterol*. 1989; 24 (4): 407–415. <https://doi.org/10.3109/00365528909093067>
72. Shankar R, Virukalpattigopalratnam M.P., Singh T. Heptra® (Ademetionine) in intrahepatic cholestasis due to chronic non-alcoholic liver disease: subgroup analysis of results of a multicentre observational study in India. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*. 2014; 4: S33. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2014.02.071>
73. Барановский А.Ю., Райхельсон К.Л., Марченко Н.В. Применение S-аденозил-метионина (Гептрад®) в терапии больных неалкогольным стеатогепатитом. Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2010; 1: 3–10. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034363>
- Baranovsky A. Yu., Raikhelson K. L., Marchenko N. V. The use of S-adenosylmethionine (Heptral®) in the treatment of patients with non-alcoholic steatohepatitis. *Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2010; 1: 3–10. Access mode: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13034363>
74. Guo T, Chang L, Xiao Y, Liu Q. S-adenosyl-L-methionine for the treatment of chronic liver disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015; 10 (3): 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0122124>
75. Калачнюк Т.Н. Эффективность гепатопротекторной терапии лекарственного гепатита, возникшего при приеме статинов, у больных пожилого возраста. Клиническая гепатология. 2010; 16 (9–10): 34. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-gepatoprotektoornoj-terapii-lekarstvennogo-gepatita-voznikshogo-pri-prieme-statinov-u-bolnyh-pozhilogo-vozrasta>
- Kalachnyuk T.N. The effectiveness of hepatoprotective therapy for drug hepatitis caused by taking statins in elderly patients. *Clinical gerontology*. 2010; 16 (9–10): 34. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/effektivnost-gepatoprotektoornoj-terapii-lekarstvennogo-gepatita-voznikshogo-pri-prieme-statinov-u-bolnyh-pozhilogo-vozrasta>
76. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol*. 2001; 35 (1): 134–146. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(01\)00092-7](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(01)00092-7)
77. Castro RE, Ferreira DM, Afonso MB, et al. miR-34a/SIRT1/p53 is suppressed by ursodeoxycholic acid in the rat liver and activated by disease severity in human non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2013; 58 (1): 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2012.08.008>
78. Beuers U. Drug insight: Mechanisms and sites of action of ursodeoxycholic acid in cholestasis. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006; 3 (6): 318–328. <https://doi.org/10.1038/nccpgasthep0521>
79. Sokolovic D, Nikolic J, Kocic G, et al. The effect of ursodeoxycholic acid on oxidative stress level and DNase activity in rat liver after bile duct ligation. *Drug Chem Toxicol*. 2013; 36 (2): 141–148. <https://doi.org/10.3109/01480545.2012.658919>
80. Xiang Z, Chen YP, Ma KF, et al. The role of ursodeoxycholic acid in non-alcoholic steatohepatitis: a systematic review. *BMC Gastroenterol*. 2013; 13: 140. <https://doi.org/10.1186/1471-230X-13-140>
81. Корнеева О.Н., Драпкина О.М. Возможности применения урсодезокси-холевой кислоты и статинов для уменьшения сердечно-сосудистого риска у больных с метаболическим синдромом и неалкогольной жировой болезнью печени. Российские медицинские вести. 2011; 16(3): 57–64. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16858328>
- Korneeva O.N., Drapkina O.M. Possibilities of using ursodeoxycholic acid and statins to reduce cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease. *Russian medical news*. 2011; 16 (3): 57–64. Access mode: <https://elibrary.ru/item.asp?id=16858328>
82. Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П., Дроздова Л.Ю., Лерман О.В., Невзорова В.А., Резник И.И., Шавкута Г.В., Яхонтов Д.А. Изучение влияния урсодезоксихолевой кислоты на эффективность и безопасность терапии статинами у больных с заболеваниями печени, желчного пузыря и/или желчевыводящих путей (исследование ракурс). Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2014; 10 (2): 147–152. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vliyaniya-ursodezoksikholevoy-kisloty-na-effektivnost-i-bezopasnost-terapii-statinami-u-bolnyh-s-zabolevaniyami-pecheni>
- Martsevich S. Yu., Kutishenko N.P., Drozdova L. Yu., Lerman O. V., Nevzorova V. A., Reznik I. I., Shavkuta G. V., Yakhontov D. A. To study the effect of ursodeoxycholic acid on the efficacy and safety of statin therapy in patients with diseases of the liver, gallbladder and/or biliary tract (foreshortening study). *Rational pharmacotherapy in cardiology*. 2014; 10 (2): 147–152. Access mode: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vliyaniya-ursodezoksikholevoy-kisloty-na-effektivnost-i-bezopasnost-terapii-statinami-u-bolnyh-s-zabolevaniyami-pecheni>

Статья поступила / Received 30.08.21
Получена после рецензирования / Revised 10.09.21
Принята в печать / Accepted 13.09.21

Сведения об авторах

Полякова Ольга Александровна, врач-терапевт, ассистент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0491-8823

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Ковалева Галина Петровна, к.м.н., врач-терапевт². E-mail: galinakovaleva678@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8795-6328

Павлеева Елена Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
²ФГБУ «Санаторий «Загорские дали»» Управления делами Президента Российской Федерации, Московская обл., Сергиево-Посадский р-н, пос. Загорские дали
³ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

Автор для переписки: Полякова Ольга Александровна.
E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

About authors

Polyakova Olga A., therapist, assistant at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com. ORCID: 0000-0003-0491-8823

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Kovaleva Galina P., PhD Med, general practitioner². E-mail: galinakovaleva678@gmail.com. ORCID: 0000-0001-8795-6328

Pavleeva Elena E., PhD Med, assistant at Dept of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology³

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²'Zagorskiye Dali' Sanatorium, Moscow Region, Sergiev Posad District, Zagorskiye Dali, Russia

³Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

Corresponding author: Polyakova Olga A. E-mail: docpolyakova.olga@gmail.com

Для цитирования: Полякова О.А., Остроумова О.Д., Ковалева Г.П., Павлеева Е.Е. Коморбидность неалкогольной жировой болезни печени и сердечно-сосудистых заболеваний: фокус на адеметионин и урсодезоксихолевую кислоту. Медицинский алфавит. 2021; (29): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-13-20>

For citation: Polyakova O.A., Ostroumova O.D., Kovaleva G.P., Pavleeva E.E. Comorbidity of non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: focus on ademetionine and ursodeoxycholic acid. *Medical alphabet*. 2021; (29): 13–20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-13-20>



Определение факторов, влияющих на когнитивные функции у больных с хронической болезнью почек V стадии

С. А. Смакотина, Ю. А. Боханов

Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Предмет исследования. Пациенты с ХБП V стадии.

Цель исследования. Определение факторов, влияющих на когнитивные функции у больных с ХБП-V.

Материал и методы. В исследование включены пациенты молодого и среднего возраста (от 18 до 60 лет) ($n = 40$), имеющие терминальную стадию хронической болезни почек (ХБП). Критерии исключения: наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы; травма головного мозга; эпизоды нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности; ишемическая болезнь сердца; хроническая сердечная недостаточность; беременность; злоупотребление алкоголем; отказ от участия в исследовании. В предыдущей работе были получены данные обследования пациентов на аппаратном комплексе Status PF. Оценивались показатели нейродинамики, включающие определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), реакция на движущийся объект (РДО), память и внимание. С помощью корреляционного анализа Спирмена оценивалось влияние на когнитивные функции ряда факторов, предположительно, связанных с нейродинамикой. В качестве таких факторов были выбраны возраст, уровень креатинина, белки NSE и S100, уровень гемоглобина, баллы депрессии по шкале Бека, показатели личностной и ситуативной тревожности.

Результаты. Все пациенты, прошедшие обследование на программном комплексе Status PF, имели легкие нарушения когнитивных функций по показателям нейродинамики, внимания, памяти. У пациентов молодого и среднего возраста, имеющих IV–V стадию ХБП, выявлена корреляция между повышением уровня депрессии, личностной и ситуативной тревожности и креатинина с ухудшением показателей нейродинамики. Между тем низкий уровень гемоглобина приводит к худшим результатам при определении реакции на движущийся объект. Установлена средняя положительная связь уровня депрессии с различными показателями РДО: с РДО_Сред ($p = 0,405$; $p = 0,018$), с РДО_Сум ($p = 0,540$; $p < 0,001$), с РДО_Сред ($p = 0,421$; $p = 0,007$), а также слабая положительная – с СЗМР средняя экспозиция ($p = 0,358$; $p = 0,023$). Отмечается средняя положительная связь уровня креатинина с РДО_О ($p = 0,438$; $p = 0,005$). Выявлена слабая положительная связь уровня личностной тревожности с РДО_Сум ($p = 0,334$; $p = 0,035$). Выявлена средняя отрицательная связь уровня гемоглобина с РДО_Сум ($p = -0,535$; $p < 0,001$). Определяются слабая положительная связь ситуационной тревожности и ПЗМР количество ошибок ($p = 0,364$; $p = 0,021$), а также слабая отрицательная – с объемом внимания ($p = -0,357$; $p = 0,024$). Выявлена слабая отрицательная связь возраста со зрительной памятью на слова ($p = -0,362$; $p = 0,022$).

Область применения. Амбулаторный и стационарный этап ведения пациентов с ХБП-V.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: когнитивные нарушения, хроническая болезнь почек.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Determination of factors affecting cognitive function in patients with chronic kidney disease stage 5

S. A. Smakotina, Yu. A. Bokhanov

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

Objective. Patients with stage 5 chronic kidney disease.

Study objective. Determination of factors affecting cognitive function in patients with CKD-5.

Design and methods. The study included young and middle-aged patients (18 to 60 years old) ($n = 40$), there is a terminal stage of chronic kidney disease (CKD). Exclusion criteria: history of diseases of the central nervous system, brain injury, episodes of cerebrovascular accident with severity, coronary artery disease, chronic heart failure, pregnancy, abuse of alcohol, refusal to participate in the study. In a previous work, patient examination data were obtained on the Status PF hardware complex. Neurodynamic indicators were estimated, including the determination of the time of a simple visual-motor reaction (MTCM) and a complex visual-motor reaction (MPSM), reaction to a moving object (RDO), memory and attention. Using Spearman's correlation analysis, we evaluated the impact on cognitive functions of a number of factors, presumably related to neurodynamics. The following factors were selected: age, creatinine level, NSE and S100 proteins, hemoglobin level, Beck's depression points, indicators of personal and situational anxiety.

Results. All patients examined on the Status PF software package had mild cognitive impairment in terms of neurodynamics, attention, and memory. The average positive relationship between the level of depression and various indicators of RDO was established: with RDO_average ($p = 0,405$; $p = 0,018$), with RDO_total delay ($p = 0,540$; $p < 0,001$), with RDO_average delay ($p = 0,421$; $p = 0,007$), as well as weak positive – with CEMR average exposure ($p = 0,358$; $p = 0,023$). An average positive relationship of creatinine level with RDO_O ($p = 0,438$; $p = 0,005$) is noted. A weak positive relationship between the level of personal anxiety and RDO_total delay ($p = 0,334$; $p = 0,035$) was revealed. The average negative relationship between hemoglobin level and RDO_total delay ($p = -0,535$; $p < 0,001$) was revealed. A weak positive relationship between situational anxiety and SEMR is determined by the number of errors ($p = 0,364$; $p = 0,021$), as well as a weak negative one with the attention volume ($p = -0,357$; $p = 0,024$). A weak negative relationship of age with visual memory per word was revealed ($p = -0,362$; $p = 0,022$).

Domain of usage. Outpatient and hospital treatment stages of patients with chronic kidney disease case management.

KEY WORDS: cognitive impairment, chronic kidney disease.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Введение

Легкие когнитивные расстройства (ЛКР) являются первым шагом к болезни Альцгеймера, поэтому диагностика ЛКР на ранней стадии поможет отсрочить или предотвратить наступление тяжелых расстройств. В настоящем исследовании мы стремимся определить те метаболические биомаркеры и психологические тесты, которые могут помочь в диагностике ЛКР у больных с хронической болезнью почек (ХБП). Известно, что ХБП связана с ухудшением у пациентов когнитивных функций [1, 2]. Но не определены конкретные факторы, оказывающие наибольшее влияние на когнитивную систему. Между тем развитие ХБП связано с целым комплексом последствий как в области метаболических процессов, так и в социально-психологической сфере.

Депрессия, тревожные расстройства и когнитивные нарушения распространены у пациентов с хроническим заболеванием почек (ХБП), ухудшают качество жизни, а также приводят к более длительным госпитализациям и увеличивают смертность [3, 4]. Наиболее распространенная теория, позволяющая объяснить связь между ХБП и психоневрологическими расстройствами, связывает их развитие с цереброваскулярной патологией и накоплением уремических токсинов [5]. Однако отсутствие прямой связи между известными сосудистыми факторами риска (например, диабетом и гипертензией) и когнитивным дефицитом, связанным с ХБП, позволяет предположить, что другие механизмы также могут играть роль в патофизиологии, характерной для почечных и психоневрологических заболеваний [6]. Эта гипотеза подтверждается возникновением психоневрологических сопутствующих заболеваний у детей с ХБП, предшествующим поражению сосудов, и противоречивыми данными о нейропротективном действии гипотензивных средств [7, 8].

В этом исследовании мы попробовали установить связь между когнитивными нарушениями и такими переменными, как возраст, уровень креатинина, белки NSE и S100, уровень гемоглобина, баллы депрессии по шкале Бека, показатели личностной и ситуативной тревожности.

Материал и методы исследования

В исследование включены пациенты молодого и среднего возраста ($n = 40$), имеющие V стадию хронической болезни почек (ХБП).

Средний показатель возраста $41,2 \pm 10,4$ года, 44 (55%) женщины и 36 (45%) мужчин. Обязательным условием включения в исследование было подписание пациентом информированного согласия. Все лица были протестированы по опроснику MMSE (Mini-Mental State Examination) с целью выявления деменции и преддементных когнитивных нарушений.

Критерием исключения из исследования на данном этапе было снижение количества баллов ниже 28. Также критерием исключения пациентов были: наличие в анамнезе заболеваний центральной нервной системы, травма головного мозга, эпизоды нарушений мозгового кровообращения различной степени выраженности, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность,

беременность, злоупотребление алкоголем, отказ от участия в исследовании. Следует отметить, что все пациенты были правшами.

Для исследования когнитивных функций использовался программно-аппаратный комплекс Status PF для персонального компьютера типа IBM, совместимый с адаптером регистрации ответных реакций, разработанный на базе Кемеровского государственного университета.

Изучались следующие параметры когнитивных функций: показатели нейродинамики, включающие определение времени простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР), реакция на движущийся объект (РДО), память и внимание.

В качестве изучаемых факторов были выбраны возраст, уровень креатинина, белки NSE и S100, уровень гемоглобина, баллы депрессии по шкале Бека, показатели личностной и ситуативной тревожности.

Уровень нейрон специфической енолазы (NSE) и белка S 100 определялся с помощью электрохемилюминесцентного иммуноанализа (ECLIA) венозной крови. Средний уровень S 100 у здоровых людей составляет $61,8 \pm 32,1$ нг/л [9]. Референсные значения для NSE $0,0-16,3$ нг/мл [10].

Информация об уровне гемоглобина и креатинина была взята из амбулаторных карт пациентов.

Степень депрессии определялась по опроснику Бека с помощью аппаратного комплекса Status PF.

Уровни личностной и ситуативной тревожности устанавливались по шкале Ч. Д. Спилберга – Ю. Л. Ханина.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Home and Business 2013 для работы с электронными таблицами и StatSoft Statistica 6.1. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро – Уилка. Количественные данные, имеющие нормальное распределение признака, представлены средним значением (M) и стандартным отклонением (s). Сравнение двух независимых групп осуществлялось методом Спирмена с помощью t-критерия Стьюдента. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5% (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях. Корреляционный анализ между исследуемым фактором и группой признаков.

Локальным этическим комитетом при Кемеровском государственном медицинском университете работа признана соответствующей стандартам Хельсинской декларации.

Результаты

У семи из обследованных пациентов выявилась депрессия, причем у 6 пациентов ($16,0 \pm 4,0$ балла) легкая и у одного – тяжелая депрессия ($25,0 \pm 2,0$ балла).

У всех пациентов отмечались высокие уровни личностной ($37,87 \pm 10,37$) и ситуативной ($26,00 \pm 8,31$) тревожности.

Все пациенты, прошедшие обследование, имели легкие нарушения когнитивных функций по показателям нейродинамики: простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР), средняя экспозиция – $359,40 \pm 48,84$ мс, сложной зрительно-моторной реакции (СЗМР) – $520,27 \pm 119,70$

Таблица 1
Корреляция депрессии с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	-0,181	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	0,286	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	-0,090	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	-0,149	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 248,83	0,540	0,001
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,032	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,421	0,007
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,123	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,136	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,008	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,073	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,358	0,023
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,028	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,189	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,60	-0,048	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,041	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,212	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,071	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,176	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,22	> 0,1

мс, совершалось большое количество ошибок при прохождении теста – $1,80 \pm 1,60$, а также изменения реакции на движущийся объект (РДО) в виде увеличения количества запаздываний – $16,05 \pm 5,28$, сумма запаздываний составила $1037,10 \pm 248,83$ мс. Кроме того, отмечалось снижение внимания ($5,90 \pm 1,94$ балла) и памяти (зрительная память: числа – $4,25 \pm 1,48$ балла, слова – $4,72 \pm 1,28$ балла) (табл. 1).

В результате обследования установлена средняя положительная связь уровня депрессии с различными показателями реакции на движущийся объект (РДО): с РДО_Сред ($p = 0,405$; $p = 0,018$), с РДО_Сум ($p = 0,540$; $p < 0,001$), с РДО_Зсред ($p = 0,42$; $p = 0,007$), а также слабая положительная – с СЗМР средняя экспозиция ($p = 0,358$; $p = 0,023$) (табл. 2).

Средний уровень креатинина у обследуемых пациентов составил $354,30 \pm 116,94$ ммоль/л. При определении взаимосвязей уровня креатинина с показателями нейродинамики отмечается средняя положительная связь уровня креатинина с РДО_О ($p = 0,438$; $p = 0,005$) (табл. 3).

Таблица 2
Корреляция креатинина с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,438	0,005
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,051	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,093	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,280	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,281	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	0,086	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,271	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,015	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	-0,150	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	-0,257	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,100	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,252	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	-0,168	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	0,021	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	0,089	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,003	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	0,135	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,059	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,060	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,098	> 0,1

Таблица 3
Корреляция среднего уровня гемоглобина с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,086	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,176	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,072	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	-0,005	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,535	0,001
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,025	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	-0,180	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,114	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	-0,270	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,106	> 0,1

Продолжение таблицы 3			
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,026	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	-0,218	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	-0,166	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,9 ± 1,94	0,178	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,60	-0,174	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,118	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	0,133	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,088	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	0,001	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,060	> 0,1

Таблица 4
Корреляция уровня личностной тревожности с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,115	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	0,010	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,030	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,083	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,334	0,035
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,018	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,244	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,114	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,011	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,229	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,012	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,154	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,199	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,188	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	-0,104	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,161	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,086	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	0,198	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	0,014	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	0,056	> 0,1

Таблица 5
Корреляция уровня ситуативной тревожности с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	0,215	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,131	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,176	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,018	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,265	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	0,041	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,149	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,072	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	-0,060	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,364	0,021
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,032	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,237	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,127	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,357	0,024
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	-0,145	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	-0,263	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	0,047	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,070	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,089	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,048	> 0,1

Средний уровень гемоглобина у обследуемых пациентов составил $105,92 \pm 17,01$ г/л. Выявлена средняя отрицательная связь уровня гемоглобина с РДО_Зсум ($p = -0,535$; $p < 0,001$).

Определяется слабая положительная связь уровня личностной тревожности с РДО_Зсум ($p = 0,334$; $p = 0,035$) (табл. 4). Выявлены слабая положительная связь ситуационной тревожности и ПЗМР количество ошибок ($p = 0,364$; $p = 0,021$), а также слабая отрицательная – с объемом внимания ($p = -0,357$; $p = 0,024$) (табл. 5).

Кроме того, отмечается слабая отрицательная связь возраста со зрительной памятью на слова ($p = -0,362$; $p = 0,022$).

Средний уровень NSE у обследованных пациентов был очень высоким, по сравнению со средними нормальными значениями, и составил $25,17 \pm 22,09$ нг/л, также как и уровень белка S $100-190,45 \pm 167,06$ нг/мл. Достоверных корреляционных взаимосвязей данных показателей и показателей когнитивных функций получено не было (табл. 6, 7).

Таблица 6
Корреляция уровня белка NSE с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	-0,053	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	0,060	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,038	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	0,068	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	-0,253	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,032	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	-0,024	> 0,1
ПЗМР, минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	-0,103	> 0,1
ПЗМР, средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,177	> 0,1
ПЗМР, количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,217	> 0,1
СЗМР, минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,289	> 0,1
СЗМР, средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,258	> 0,1
СЗМР, количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,142	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	0,015	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,6	-0,081	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,90	0,137	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,284	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	0,114	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	0,066	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	0,178	> 0,1

Таблица 7
Корреляция уровня белка S100 с показателями обследования

Показатели	ХБП-V (n = 40)	Коэффициент	p
РДО Количество опережений	3,45 ± 2,03	-0,034	> 0,1
РДО Количество запаздываний	16,05 ± 5,28	-0,067	> 0,1
РДО Точные ответы	10,70 ± 4,08	0,296	> 0,1
РДО Сумма опережений, мс	185,37 ± 118,26	-0,273	> 0,1
РДО Сумма запаздываний, мс	1037,10 ± 648,83	0,075	> 0,1
РДО Осред	42,47 ± 17,44	-0,088	> 0,1
РДО Зсред	56,97 ± 33,88	0,155	> 0,1
ПЗМР минимальная экспозиция, мс	225,60 ± 29,55	0,207	> 0,1
ПЗМР средняя экспозиция, мс	359,40 ± 48,84	0,005	> 0,1
ПЗМР количество ошибок	0,57 ± 1,30	0,173	> 0,1
СЗМР минимальная экспозиция, мс	326,82 ± 39,38	0,116	> 0,1
СЗМР средняя экспозиция, мс	520,27 ± 119,70	0,239	> 0,1
СЗМР количество ошибок	1,80 ± 1,60	0,001	> 0,1
Объем внимания, баллы	5,90 ± 1,94	-0,101	> 0,1
Распределение внимания, 1 мин (вработываемость)	90,77 ± 39,60	0,161	> 0,1
Распределение внимания, 4 мин (истощаемость)	111,25 ± 33,9	0,138	> 0,1
Распределение внимания, коэффициент внимания	49,05 ± 21,01	-0,206	> 0,1
Зрительная память (числа)	4,25 ± 1,48	-0,203	> 0,1
Зрительная память (слоги)	3,80 ± 1,28	-0,233	> 0,1
Зрительная память (слова)	4,72 ± 1,28	-0,198	> 0,1

Обсуждение

В ряде исследований [11, 12, 13] низкий уровень креатинина сочетается с развитием когнитивных расстройств. В частности, Assini *et al.* наблюдали связь между снижением уровня креатинина в плазме крови и отложением бета-амилоида, а Ravaglia *et al.* зафиксировали снижение креатинина у пациентов с болезнью Альцгеймера. Будучи конечным продуктом креатин-фосфатной реакции, он является показателем эффективности энергетического обмена в тканях. Но у больных ХБП креатинин становится еще и показателем эффективности работы почечного фильтра. С учетом его количества в плазме крови рассчитывается скорость клубочковой фильтрации – интегральный показатель работы почек. Таким образом, креатинин при ХБП всегда повышен. В нашем исследовании увеличение его концентрации в плазме приводит к увеличению количества ошибок в тесте РДО.

Вероятной причиной когнитивных нарушений при ХБП является нервное повреждение токсической или сосудистой природы. Белок S100 и нейрон-специфиче-

ская енолаза (NSE) хорошо известны как потенциальные маркеры нервного повреждения [14, 15, 16]. Белок S100 является кислым кальций-связывающим белком, который содержится в астроцитах и клетках Шванна, а уровень физиологического сывороточного белка S00B исходно низок. S100B выделяется в кровь после повреждения нервной системы как результат реакции глияльных клеток на повреждение. Белок S100B, по-видимому, является потенциальным биохимическим маркером постоперационных когнитивных нарушений [17]. NSE – белок с гликолитическими свойствами, период полураспада которого в сыворотке составляет более 20 часов. Он содержится большей степенью в цитоплазме нейронов и участвует в повышении уровня хлорида во время начала активности нейронов [17]. Тем не менее NSE находят в гладких мышцах, жировой ткани, тромбоцитах и эритроцитах [18]. В нашем исследовании установить какую-либо связь между этими маркерами и снижением когнитивных функций не удалось. Возможно, что данные

маркеры являются показателями быстрого поражения головного мозга и их концентрации не реагируют на медленно развивающееся повреждение нервной системы, характерное для ХБП.

Концентрация гемоглобина в крови демонстрирует нелинейную зависимость с когнитивными функциями, которые снижаются как при низком, так и высоком уровне гемоглобина [19]. Для ХБП характерна анемия, под критерии которой попадает снижение гемоглобина ниже 13 г/дл для мужчин и ниже 12 г/дл – для женщин. Анемия распространена среди пациентов с ХБП в основном из-за снижения выработки эритропоэтина. Изучая влияние анемии, мы обнаружили, так же, как и в ряде других исследований [19, 20, 21], что угнетение когнитивных функций носит специфичный характер для показателей скорости обработки информации и исполнительной функции, но не затрагивает память. В нашем случае снижение гемоглобина коррелировало с увеличением суммарных запаздываний при прохождении теста РДО. Такое избирательное участие доменов позволяет предположить, что анемия может быть связана с когнитивной функцией через сосудистые, а не нейродегенеративные механизмы. Как низкие, так и высокие концентрации гемоглобина могут приводить к недостаточной оксигенации головного мозга, что, в свою очередь, вызовет нарушение церебральной перфузии и церебральной функции [22].

Депрессия является наиболее часто регистрируемым психиатрическим состоянием у пациентов с ХБП, особенно у пациентов с терминальной почечной недостаточностью (ТПН) [21]. Распространенность депрессии среди пациентов с ХБП может достигать 100 %, в зависимости от критериев диагностики и изучаемой популяции: в 3–4 раза выше по сравнению с общей популяцией и в 2–3 раза выше по сравнению с другими хроническими заболеваниями, включая диабет, ишемическую болезнь сердца и хроническую обструктивную болезнь легких [23]. Распространенность депрессии и риск госпитализации из-за психических расстройств выше у пациентов, находящихся на диализе, по сравнению с пациентами до диализа и после трансплантации [23]. В нашем исследовании наблюдается связь между выраженностью депрессии (оцениваемой ростом баллов по шкале Бека) и количеством запаздываний и ошибок при определении реакции на движущийся объект (РДО). В РДО отражается способность человека оценивать пространственные и временные отношения между объектами, между объектами и собой и способность к временной и пространственной экстраполяции событий на основании текущей информации. Смещение РДО в сторону запаздывания у пациентов с ХБП указывает на усиление процессов торможения и снижение точности реагирования в коре головного мозга.

Тревожность также является распространенным психическим состоянием у пациентов с ХБП, хотя это состояние изучено значительно хуже. Исследование, проведенное с 50 пациентами с ХБП, находящимися на гемодиализе, выявило симптомы тревоги у 45,7 %

из них согласно оценке по шкале Hospital Anxiety and Depression (HADS). После 16 месяцев наблюдения значительная часть этих пациентов с ХБП (30 %) оставалась с симптомами тревоги [24, 25]. В течение 3 лет наблюдения у 31 из 100 пациентов с ХБП до диализа были выявлены симптомы тревоги [26]. Кроме того, схожие цифры показали Muller *et al.* у пациентов с ХБП до (21,6 % от общего числа [101 человек]) и после трансплантации почки (25 % от общего числа [151 пациент]) [27]. Вместе взятые, исследования демонстрируют, что симптомы тревоги встречаются в два раза чаще у пациентов с ХБП в сравнении с общей популяцией [28]. Трехлетнее проспективное когортное исследование, включающее 100 додиализных пациентов, показало, что симптомы тревоги были связаны с неблагоприятными клиническими исходами, такими как смерть, начало диализа или госпитализация [26]. Недавние исследования показали, что симптомы тревоги независимо связаны с повышенным риском смертности и увеличением сроков госпитализации [29]. Мы оценивали отдельно личностную и ситуативную тревожность. Идея о существовании двух форм тревожности получила развитие в работах Ч. Д. Спилбергера. Ситуативная тревожность, выделенная автором, порождается некой конкретной внешней ситуацией, которая объективно вызывает беспокойство. Личностная тревожность проявляется в устойчивых индивидуальных различиях, в склонности индивида испытывать состояние тревоги в самых разных жизненных ситуациях, в том числе и таких, которые объективно к этому не располагают [30]. У обследованных нами пациентов повышение уровня личностной тревожности коррелировало с увеличением числа запаздываний в тесте РДО. С возрастанием уровня ситуационной тревожности росло количество ошибок при определении простой зрительно-моторной реакции (ПЗМР) и снижался объем внимания.

Заключение

Взаимодействия между почкой и мозгом сложны и многогранны, что оправдывает значительную нервно-психическую коморбидность, наблюдаемую у пациентов с ХБП. Когнитивные нарушения, широко распространенные у пациентов с ХБП, могут быть связаны, но не исключительно, с общей восприимчивостью тканей мозга и почек к повреждению сосудов. Депрессия и тревожность, также часто диагностируемые у пациентов с ХБП, не могут быть объяснены нейрональной дисфункцией, связанной с умеренным состоянием или повреждением сосудов. Наряду с психосоциальными факторами другие патологические механизмы, которые являются общими для повреждения почек и головного мозга, могут вносить вклад в психоневрологические сопутствующие заболевания у пациентов с ХБП. Прямая связь между ХБП и повреждением мозга все еще неясна. Понимание патофизиологии этих взаимодействий между хронической почечной недостаточностью и мозговой дисфункцией имеет решающее значение для предотвращения и (или) сведения к минимуму возникновения и воздействия когнитивных нарушений, депрессии и тревоги у пациентов с ХБП.

Список литературы / References

- Raphael KL, Wei G, Greene T et al. Cognitive function and the risk of death in chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2012; 35 (1): 49–57.
- Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M. et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc*. 2010; 58 (2): 338–345.
- Bugnicourt J.M., Godefroy O., Chillon J.M., Choukroun G., and Massy Z. A. (2013). Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J. Am. Soc. Nephrol*. 24, 353–363. DOI: 10.1681/ASN.2012050536.
- Lee Y J., Kim M. S., Cho S., and Kim S. R. (2013). Association of depression and anxiety with reduced quality of life in patients with predialysis chronic kidney disease. *Int. J. Clin. Pract*. 67, 363–368. DOI: 10.1111/ijcp.12020.
- Mogi M., and Horiuchi M. (2011). Clinical interaction between brain and kidney in small vessel disease. *Cardiol. Res. Pract*. 2011, 306189. DOI: 10.4061/2011/306189.
- Seliger S.L., Siscovick D.S., Stehman-Breen C.O., Gillen D.L., Fitzpatrick A., Bleyer A., et al. (2004). Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J. Am. Soc. Nephrol*. 15, 1904–1911. DOI: 10.1097/01.asn.0000131529.60019.f9
- Duron E., and Hanon O. (2010). Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J. Alzheimers Dis*. 20, 903–914. DOI: 10.3233/JAD-2010-091552.
- Moreira J. M., Bouissou Morais Soares C. M., Teixeira A. L., Simoes E. S. A. C., and Kummer A. M. (2015). Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr. Nephrol*. 30, 2153–2162. DOI: 10.1007/s00467-015-3159-6.
- Сергеева Н. С., Маршутина Н. В., Лазутина Т. Н., Мишунина М. И. Л., Пак Д. Д., Решетов И. Г., Богданова Н. В., Сергеева В. С. Использование серологического опухолеассоциированного маркера S 100 для мониторинга больных с меланомой. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий». 2008. 18 с. ил. ISBN 5–85502–082–7
- Sergeeva N. S., Marshutina N. V., Lazutina T. N., Mishunina M. I. L., Pak D. D., Reshetov I. G., Bogdanova N. V., Sergeeva V. C. Use of serological tumor-associated marker S 100 for monitoring patients with melanoma. М.: 'МНИОИ им. П. А. Герцена Росмедтехнологий'. 2008. 18 p., il. ISBN 5–85502–082–7.
- James A. Bonner, Jeff A. Sloan, Kendrih M. Rowland Jr., et al. Significance of Neuron-specific Enolase Levels before and during Therapy for Small Cell Lung Cancer. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 597–601.
- A. Assini, S. Cammarata, A. Vitali, M. Colucci, L. Giliberto, R. Borghi, et al. Plasma levels of amyloid beta-protein 42 are increased in women with mild cognitive impairment. *Neurology*. 63(5) (2004) 828–31.
- G. Ravaglia, P. Forti, F. Maioli, L. Servadei, M. Martelli, G. Arnone, et al., Plasma homocysteine and inflammation in elderly individuals with cardiovascular disease and dementia. *Exp. Gerontol*. 39 (2004) 443–450.
- Singh V, Mishra VN, Prajapati GD, Ampapathi RS, Thakur MK, Quantitative metabolic biomarker analysis of mild cognitive impairment in Eastern U.P. and Bihar population, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* (2019), DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2019.113033>
- Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, et al. Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 1999; 43: 459–500.
- Bohmer AE, Oses JP, Schmidt AP, et al. Neuron-specific enolase, S 100B and glial fibrillary acidic protein levels as outcome predictors in patients with severe traumatic brain injury. *Neurosurgery* 2011; 68: 1624–1630.
- Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS et al. S 100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 681–689.
- Ingebrigtsen T, Romner B. Biochemical serum markers for brain damage: a short review with emphasis on clinical utility in mild head injury. *Restor Neurol Neurosci* 2003; 21: 171–176.
- Schneider ALS, Jonassaint C, Sharrett AR et al. Hemoglobin, Anemia, and Cognitive Function: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. The gerontological society of America. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 2015, Vol. 00, No. 00, 1–8. DOI: 10.1093/gerona/glv158. Advance Access publication September 12, 2015.
- Chaves PH, Carlson MC, Ferrucci L, Guralnik JM, Semba R, Fried LP. Association between mild anemia and executive function impairment in community-dwelling older women: The Women's Health and Aging Study II. *J Am Geriatr Soc*. 2006; 54: 1429–1435. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00863.x.
- Lucca U, Tettamanti M, Mosconi P, et al. Association of mild anemia with cognitive, functional, mood and quality of life outcomes in the elderly: the 'Health and Anemia' study. *PLoS One*. 2008; 3: e1920. DOI: 10.1371/journal.pone.0001920.
- Ng TP, Feng L, Niti M, Yap KB. Albumin, haemoglobin, BMI and cognitive performance in older adults. *Age Ageing*. 2008; 37: 423–429. DOI: 10.1093/ageing/afn102.
- Gottesman RF, Sojkova J, Beason-Held LL, et al. Patterns of regional cerebral blood flow associated with low hemoglobin in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2012; 67: 963–969. DOI: 10.1093/gerona/gls121.
- Palmer S., Vecchio M., Craig J. C., Tonelli M., Johnson D. W., Nicolucci A., et al. (2013). Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int*. 84, 179–191. DOI: 10.1038/ki.2013.77.
- Pratt L. A., and Brody D. J. (2014). Depression in the U.S. household population, 2009–2012. *NCHS Data Brief* 172, 1–8.
- Cukor D., Coplan J., Brown C., Peterson R A., and Kimmel P. L. (2008). Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 3, 1752–1758. DOI: 10.2215/CJN.01120308.
- Loosman W. L., Rottier M. A., Honig A., and Siegert C. E. (2015). Association of depressive and anxiety symptoms with adverse events in Dutch chronic kidney disease patients: a prospective cohort study. *BMC Nephrol*. 16, 155. DOI: 10.1186/s12882-015-0149-7.
- Muller H. H., Englbrecht M., Wiesener M. S., Titze S., Heller K., Groemer T. W., et al. (2015). Depression, anxiety, resilience and coping pre and post kidney transplantation – initial findings from the Psychiatric Impairments in Kidney Transplantation (PI-KT)-Study. *PLoS One* 10, e0140706. DOI: 10.1371/journal.pone.0140706.
- Feroze U., Martin D., Kalantar-Zadeh K., Kim J. C., Reina-Patton A., and Kopple J. D. (2012). Anxiety and depression in maintenance dialysis patients: preliminary data of a cross-sectional study and brief literature review. *J. Ren. Nutr*. 22, 207–210. DOI: 10.1053/j.jrn.2011.10.009.
- Schouten R. W., Haverkamp G. L., Loosman W. L., Chandie Shaw P. K., Van Ittersum F. J., Smets Y. F. C., et al. (2019). Anxiety symptoms, mortality, and hospitalization in patients receiving maintenance dialysis: a cohort study. *Am. J. Kidney Dis*. 74 (2), 158–166. DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.02.017.
- Spielberger C. D., Gorsuch R. L., Lushene P. R., Vagg P. R., Jacobs G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press.

Статья поступила / Received 13.09.21
Получена после рецензирования / Revised 15.09.21
Принята в печать / Accepted 16.09.21

Сведения об авторах

Смакотина Светлана Анатольевна, д.м.н., доцент, зав. кафедрой.

E-mail: smak67@mail.ru

Боханов Юрий Александрович, нефролог, аспирант кафедры.

E-mail: northshining@gmail.com

Кафедра госпитальной терапии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Автор для переписки: Смакотина Светлана Анатольевна. E-mail: smak67@mail.ru

About authors

Smakotina Svetlana A., DM Sci, head of Dept of Hospital Therapy and Clinical

Pharmacology. E-mail: smak67@mail.ru

Bokhanov Yuri A., nephrologist, graduate student at Dept of Hospital Therapy and

Clinical Pharmacology. E-mail: northshining@gmail.com

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Smakotina Svetlana A. E-mail: smak67@mail.ru

Для цитирования: Смакотина С. А., Боханов Ю. А. Определение факторов, влияющих на когнитивные функции у больных с хронической болезнью почек V стадии. *Медицинский алфавит*. 2021; (29): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-21-27>

For citation: Smakotina S. A., Bokhanov Yu. A. Determination of factors affecting cognitive function in patients with chronic kidney disease stage 5. *Medical alphabet*. 2021; (29): 21–27. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-21-27>



Роль коморбидности в оценке долговременного прогноза после инфаркта миокарда

М. В. Зыков^{1,2,3}, Н. В. Дьяченко², О. Л. Барбараш^{1,4}

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ГБУЗ «Городская больница № 4 города Сочи» Минздрава Краснодарского края, г. Сочи

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Сравнение разных способов оценки коморбидности в аспекте ее долгосрочной прогностической значимости после инфаркта миокарда (ИМ).

Материалы и методы. В анализ вошли 1176 пациентов с ИМ, последовательно госпитализированные в стационар. Частота ИМ с подъемом сегмента ST составила 60%, каждому второму пациенту проведено эндоваскулярное вмешательство. Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по системе CIRS (Cumulative Illness Rating Scale), по CCI (индексу коморбидности Charlson), шкале хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score), а также по собственной модели «K9» (патент RU 2734993C 1 от 27.10.2020), основанной на суммировании девяти заболеваний – сахарного диабета второго типа, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, анемии, перенесенного инсульта, артериальной гипертензии, ожирения, периферического атеросклероза, тромбоцитопении.

Результаты. Отдаленная летальность составила 12,1%. В регрессионном анализе Кокса долговременной выживаемости после ИМ модель «K9» показала наилучшие операционные характеристики с уровнем $p < 0,00001$. В многофакторном анализе при добавлении к GRACE данных о коморбидности выявлено повышение значения χ^2 для GARCE + CCI и GRACE + K9 до 102,5 и 99,3 соответственно, а значения площади под ROC-кривой – до 0,78 (0,74–0,82) и 0,77 (0,72–0,81) соответственно. Независимо от исходного уровня риска, оцененного по шкале GRACE, тяжелая коморбидность (четыре и более заболевания по «K9») существенно увеличивала относительный риск летальности. У пациентов с выраженной коморбидностью прогностическая ценность шкалы GRACE оказалась наименьшей.

Выводы. Среди анализируемых способов оценки коморбидности только CCI и собственная шкала «K9» обладают приемлемой прогностической ценностью, позволяя лучше адаптировать шкалу GRACE для стратификации долговременного риска смерти после ИМ. При этом «K9», основанная на суммировании девяти ранее описанных заболеваний, значительно удобнее, чем CCI в практическом применении.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: инфаркт миокарда, коморбидность, шкала GRACE, долговременный прогноз.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Role of comorbidity in assessment of long-term prognosis after myocardial infarction

М. В. Зыков^{1,2,3}, Н. В. Дьяченко², О. Л. Барбараш^{1,4}

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²City Hospital No. 4, Sochi, Russia

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

SUMMARY

The aim of the study. To compare different methods for assessing comorbidity in terms of its long-term predictive value after myocardial infarction (MI).

Materials and methods. The analysis included 1176 patients with MI who were consecutively admitted to the hospital. The incidence of ST-segment elevation MI was 60%; every second patient underwent endovascular intervention. All patients underwent an analysis of the severity of comorbidity according to the CIRS system (Cumulative Illness Rating Scale), according to the CCI (the Charlson's comorbidity index), the CDS scale of chronic diseases (Chronic Disease Score), as well as according to their own model 'K9' (patent RU 2734993C 1 dated 10.27.2020) based on the summation of nine diseases: type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, atrial fibrillation, anemia, stroke, arterial hypertension, obesity, peripheral atherosclerosis, thrombocytopenia.

Results. Long-term mortality was 12.1%. In Cox regression analysis of long-term survival after MI, the K9 model showed the best operational characteristics with a $p < 0.00001$ level. In multivariate analysis, when comorbidity data were added to GRACE, an increase in the χ^2 value for GARCE + CCI and GRACE + K9 to 102.5 and 99.3, respectively, and the values of the area under the ROC curve to 0.78 (0.74–0.82) and 0.77 (0.72–0.81), respectively. Regardless of the initial level of risk assessed by the GRACE scale, severe comorbidity (four or more diseases according to the K9) significantly increased the relative risk of mortality. In patients with severe comorbidity, the predictive value of the GRACE scale was the lowest.

Conclusions. Among the analyzed methods of assessing comorbidity, only CCI and its own K9 scale have an acceptable predictive value, allowing better adaptation of the GRACE scale for stratification of the long-term risk of death after MI. At the same time 'K9', based on the summation of nine previously described diseases, is much more convenient than CCI in practical application.

KEY WORDS: myocardial infarction, comorbidity, GRACE ACS risk score, long-term prognosis.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Несмотря на достигнутые успехи в лечении острого коронарного синдрома (ОКС), долговременный прогноз у пациентов с этим диагнозом по-прежнему остается неблагоприятным. В настоящее время продолжается поиск эффективных методов стратификации риска отдаленных осложнений у больных с ОКС, так как это позволит оптимизировать лечебно-диагностические мероприятия и улучшить прогноз в дальнейшем. Рутинная стратификация риска с помощью шкал у пациентов с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) в период госпитализации, в отличие от ОКС без подъема сегмента ST, не рекомендуется из-за отсутствия доказанно эффективных вмешательств, основанных на результатах стратификации. Однако у отдельных пациентов с ИМпST с успешным первичным чрескожным коронарным вмешательством (ЧКВ) при принятии решения о ранней (в пределах 72 часов от поступления) выписке может быть рассмотрено использование шкалы Zwolle [1]. Для оценки долговременного прогноза как при ОКС с подъемом, так и без подъема сегмента ST наиболее часто в реальной клинической практике используется шкала GRACE. Однако, как показывают многие исследования, не всегда она обладает хорошей предсказательной способностью для пациентов молодого возраста и пожилых, а также после ЧКВ [2, 3], что привело исследователей к многочисленным попыткам ее улучшения [4, 5, 6]. Другие шкалы, DAPT и PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subSequent Dual Anti Platelet Therapy (PRECISE-DAPT), описанные в современных рекомендациях, были разработаны лишь для принятия решений о продолжительности двойной антитромботической терапии (ДАТТ). Кроме того, ни одна из этих моделей прогнозирования риска не была проспективно протестирована в рандомизированных клинических исследованиях, поэтому их значение в улучшении исходов лечения пациентов остается неясным [7]. Также, согласно современным рекомендациям, прогнозирование долгосрочного риска имеет крайне важное значение, однако ни шкала Grace Risk score Intervention Study (AGRIS), ни шкала GRACE Risk score Intervention Study (UKGRIS) не показали клинического преимущества над рутинным использованием стандартных подходов в лечении. При этом известно, что летальные исходы в ранней фазе после ОКСбпST в большей степени связаны с ишемией/тромбозом, тогда как в более поздней фазе они с большей вероятностью связаны с прогрессированием атеросклероза и не сердечно-сосудистыми причинами [7]. Именно последнее обстоятельство и явилось одним из основных мотивов изучения коморбидности. Следует отметить, что большинство имеющихся шкал практически не учитывают этот феномен, хотя вполне известна его негативная прогностическая значимость при различных формах, в том числе и при ОКС [8, 9], а также его высокая распространенность [10]. Для оценки коморбидности существуют множество шкал и индексов [11], которые не нашли до сегодняшнего времени широкого применения в практической медицине.

Цель исследования: сравнить разные способы оценки коморбидности в аспекте ее долгосрочной прогностической значимости после ИМ.

Методы исследования

В анализ вошли 1176 пациентов с ИМ, последовательно госпитализированные в стационар ГБУЗ «ГБ № 4» (г. Сочи) с 2016 по 2017 год. Большинство больных (65,2 %) были мужчинами. Средний возраст – 66 [95 %-ный доверительный интервал (ДИ): 65–67] лет. Частота ИМпST составила 59,5 %, каждому второму (45,9 %) пациенту проведено ЧКВ. Частота повторного ИМ составила 17,7 %.

Всем пациентам проведен анализ выраженности коморбидности по системе CIRS (Cumulative Illness Rating Scale, среднее значение 10,7 [10,6–10,8]), по CCI (индексу коморбидности Charlson, среднее значение 2,0 [1,9–2,1]) и шкале хронических заболеваний CDS (Chronic Disease Score, среднее значение 2,9 [2,8–3,0]), а также по собственной модели «К9» (патент RU 2734993С 1 от 27.10.2020), основанной на суммировании девяти заболеваний: сахарного диабета второго типа, хронической болезни почек, фибрилляции предсердий, анемии, перенесенного инсульта, артериальной гипертензии, ожирения, периферического атеросклероза, тромбоцитопении. Данные нозологии позволяют учитывать как сердечно-сосудистые, так и несердечно-сосудистые аспекты коморбидности. Выбор описанных компонентов коморбидности не случаен и основан на их высокой распространенности, а также воспроизводимости во многих регистровых исследованиях, в том числе «РЕКОРД-3».

Для последующего анализа данных все пациенты были разделены, во-первых, по риску долговременной летальности, оцененной по шкале GRACE ASC Risk Model на четыре квартиля. В первый квартиль вошли пациенты с риском до 102 баллов, во второй – от 103 до 123 баллов, в третий – от 124 до 149 баллов, в четвертый – от 150 баллов и выше. Госпитальная летальность составила 9,4 %. Через 2 года после выписки из стационара у 81,7 % ($n = 870$) пациентов удалось выяснить прогноз. Отдаленная летальность составила 12,1 % ($n = 105$).

Статистическая обработка результатов исследования осуществлялась с помощью программы SPSS Statistics 22.0 (IBM, США). Количественные данные представлены в виде среднего значения с 95 %-ным доверительным интервалом (ДИ). Качественные данные представлены в виде абсолютных и относительных частот, выраженных

Таблица 1
Характеристика пациентов по девяти заболеваниям, вошедшим в собственную шкалу оценки коморбидности

Характеристики	Значения
Анемия, n (%)	347 (29,5)
Заболевания почек в анамнезе с СКФ менее 60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	491 (41,8)
Периферический атеросклероз, n (%)	201 (17,1)
Тромбоцитопения, n (%)	194 (16,5)
Инсульт в анамнезе, n (%)	115 (9,8)
Сахарный диабет в анамнезе, n (%)	286 (24,3)
Артериальная гипертензия в анамнезе, n (%)	979 (83,2)
Фибрилляция предсердий, n (%)	198 (16,8)
Индекс массы тела ≥ 30 кг/м ² , n (%)	280 (23,8)

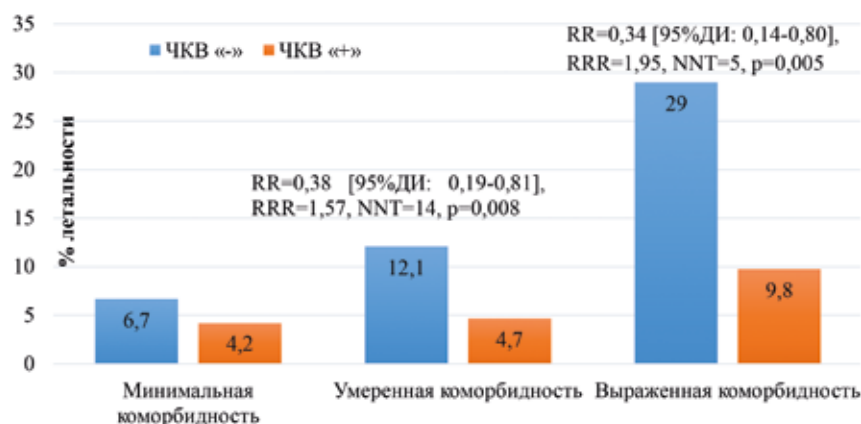


Рисунок 1. Долговременная летальность после инфаркта миокарда в зависимости от первичной стратегии лечения и выраженности коморбидности.

Примечание: ДИ – доверительный интервал, RR (relative risk) – относительный риск в случае проведения вмешательства, RRR (reduce relative risk) – снижение относительного риска, NNT (number need to treat) – число больных, которых требуется пролечить.

в процентах. Для выявления связей между предполагаемыми факторами риска и отдаленным прогнозом проводился многофакторный анализ с применением алгоритма регрессии Кокса и последующим построением ROC-кривых. Для количественного описания вероятности наступления летального исхода при наличии фактора риска в сравнении с его отсутствием проведен расчет отношения шансов (OR – odds ratio) или относительный риск (RR – relative risk) с 95 %-ным доверительным интервалом. Различия в сравниваемых группах считались достоверными при уровне статистической значимости (p) менее 0,05.

Результаты

Независимо от исходной стратегии лечения, коморбидность существенно отягощала долговременный прогноз, при этом наибольшее преимущество ЧКВ было реализовано в группе выраженной коморбидности (рис. 1).

В регрессионном анализе Кокса долговременной выживаемости после ИМ модель «K9» показала наилучшие операционные характеристики с уровнем $p < 0,00001$ (табл. 2).

Для шкал CIRS, CCI, CDS и K9 значения χ^2 в регрессии Кокса составили соответственно 47,8, 64,5, 51,1 и 64,2. При этом показатели площади под ROC-кривыми оказались сопоставимы у всех изучаемых способов (рис. 2) – 0,70 (0,64–0,75), 0,72 (0,68–0,78), 0,70 (0,64–0,74) и 0,71 (0,65–0,77) соответственно и были несколько ниже, чем у шкалы GRACE ACS Risk Score – 0,74 (0,68–0,79). В многофакторном анализе при добавлении к GRACE данных о коморбид-

ности выявлено повышение значения χ^2 для GARCE + CCI и GRACE + K9 до 102,5 и 99,3 соответственно, а значения площади под ROC-кривой – до 0,78 (0,74–0,82) и 0,77 (0,72–0,81) соответственно (рис. 3).

Таким образом, независимо от исходного уровня риска, оцененного по шкале GRACE, тяжелая коморбидность (четыре и более заболевания по «K9») существенно увеличивала относительный риск летальности. У пациентов с выраженной коморбидностью прогностическая ценность шкалы GRACE оказалась наименьшей (рис. 4).

Так, например, в подгруппе с низким риском по GRACE (первый квартиль значений всей выборки: менее 102 баллов) относительный риск (ОР) смерти при тяжелой коморбидности составил 8,0 [95 % ДИ: 1,3–50,7; $p = 0,01$], а у пациентов с высоким риском по GRACE (четвертый квартиль: более 150 баллов) – ОР = 2,2 [95 % ДИ: 1,5–3,4; $p = 0,0001$]. Минимальная летальность (2,5 %) регистрировалась у пациентов с низким риском по GRACE в сочетании с минимальной или умеренной коморбидностью (три и менее заболевания), максимально высокая летальность (31,7%) – в подгруппе пациентов с высоким баллом (более 150) по GRACE и тяжелой коморбидностью.

Обсуждение результатов

В настоящем исследовании только индекс CCI и собственная модель оценки коморбидности «K9», но не CDS и CIRS, ассоциировались с риском долговременной летальности после ИМ. Ранее нами уже были опубликованы данные о высокой прогностической значимости именно шкалы «K9» в оценке госпитального прогноза [12].

В литературе не найдено источников, в которых оценивалась бы прогностическая значимость шкал коморбидности CDS и CIRS у пациентов с ОК. Однако имеется ряд противоречивых исследований, анализирующих прогностическую силу CCI у пациентов с ОК. Так, S. R. Erickson и соавт. показали, что шкала CCI достоверно предсказывает госпитальную и полугодовую летальность у пациентов после ОК, однако проигрывает по мощности шкале GRACE. Добавление к шкале GRACE индекса ко-

Таблица 2
Шкалы коморбидности в уравнении регрессии Кокса при прогнозировании долговременной летальности после инфаркта миокарда

Переменные	B	SE	Коэффициент Вальда	p	Отношение рисков с 95%-м доверительным интервалом
K9	0,288	0,051	31,945	< 0,0001	1,33 (1,21–1,47)
CCI	0,132	0,058	5,243	0,0220	1,14 (1,02–1,28)
CIRS	0,021	0,045	0,224	0,6360	1,02 (0,94–1,11)
CDS	–0,108	0,174	0,384	0,5350	0,90 (0,64–1,26)

Таблица 3
Переменные в уравнении регрессии Кокса при прогнозировании долговременной летальности после инфаркта миокарда

Переменные	B	SE	Коэффициент Вальда	p	Отношение рисков с 95%-м доверительным интервалом
GRACE, баллы	0,021	0,004	22,217	< 0,0001	1,02 (1,01–1,03)
Коморбидность по 9-балльной шкале	0,394	0,121	10,668	0,0010	1,48 (1,17–1,88)

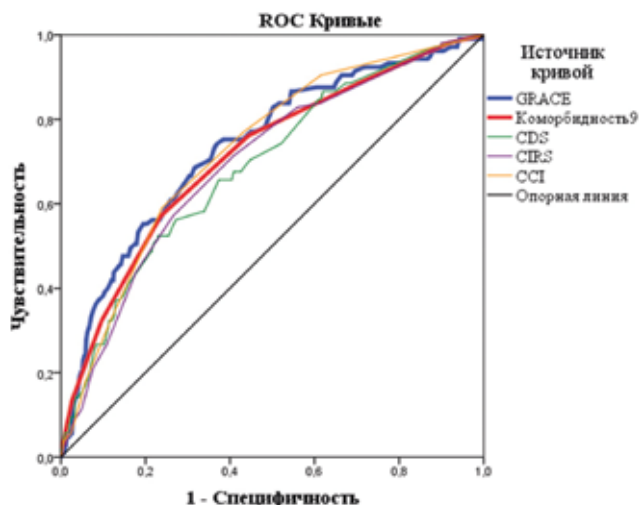


Рисунок 2. ROC-кривые шкал коморбидности и GRACE при оценке риска двухлетней летальности после ИМ.

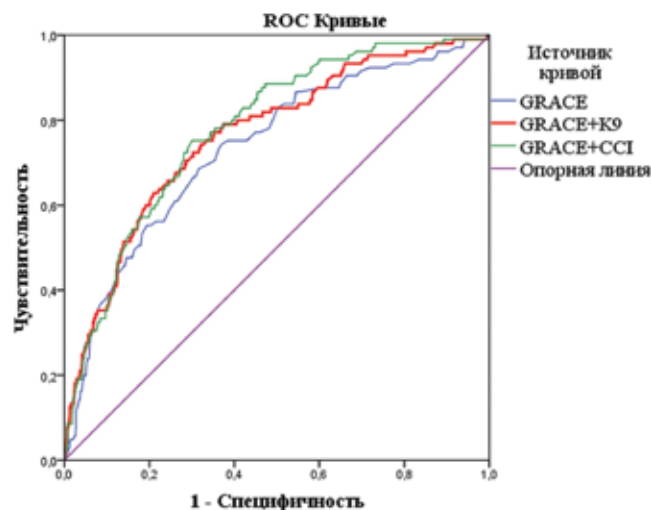


Рисунок 3. ROC-кривые модифицированной шкалы GRACE данными о коморбидности при оценке риска двухлетней летальности после ИМ.

морбидности Carlson незначительно увеличивает площадь под ROC-кривой [13]. В другом исследовании было установлено, что CCI лучше предсказывает риск долговременной летальности после ОКС, чем краткосрочной, при этом не повышает прогностическую значимость шкалы GRACE [14]. По данным D. Radovanovic и соавт. (2014), шкала CCI достоверно ассоциировалась с летальностью с крайне низким показателем площади под ROC-кривой – 0,67. Авторами было выявлено, что добавление к индексу CCI возраста увеличивало площадь под ROC-кривой до 0,76 [15]. Р. Erne и соавт. также показали независимую прогностическую роль индекса коморбидности CCI в большой выборке пациентов, которая, однако, уступала по значимости острой сердечной недостаточности по Killip [16]. Интересными представляются результаты исследования S. Canivell и соавт., в котором был выбран другой дизайн исследования для анализа вклада коморбидности в прогноз у пациентов после ОКС. Все пациенты были разделены на группы: без коморбидности, имеющие сердечно-сосудистую коморбидность, имеющие несердечно-сосудистую коморбидность и имеющие оба вида коморбидности. Количество баллов по шкале GRACE, доля пациентов с ОКСбпСТ и частота годовой летальности достоверно увеличивалось в вышеуказанном порядке групп [17].

Худший прогноз у коморбидных пациентов может быть обусловлен несколькими причинами. Возможно, это негативные взаимодействия в рамках

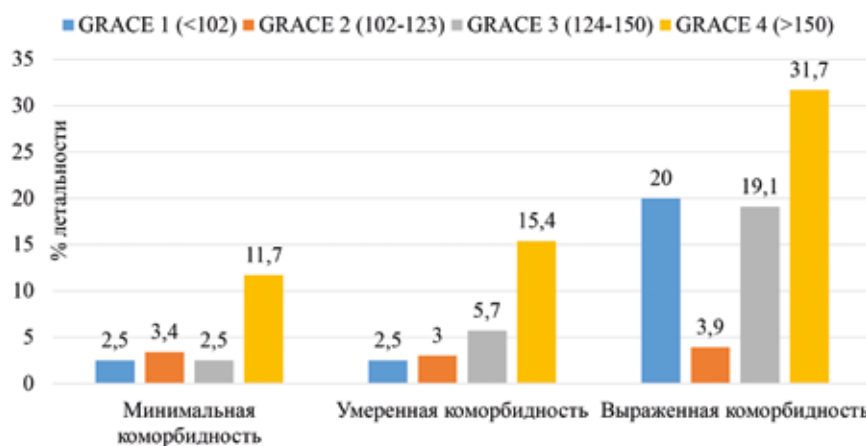


Рисунок 4. Двухлетняя летальность пациентов с ИМ, в зависимости от уровня коморбидности и риска, по шкале GRACE (n = 870).

коморбидности, так как известно, что одна болезнь зачастую утяжеляет течение другой [18]. Не исключается также вклад субклинического воспаления, поскольку ранее была описана прямая связь выраженности коморбидности с уровнем цитокинов в сыворотке крови [19], ведущих к развитию кардиоваскулярных событий [20]. Многими исследователями описывается связь коморбидности со стертой клинической картиной ОКС. Данный факт и ведет к несвоевременному оказанию медицинской помощи. Так, по данным O. Manfrini и соавт. (2016) вероятность нетипичной клиники при наличии двух и более коморбидностей увеличивается в 2,52 раза, трех и более заболеваний – в 4,57 раза [21]. По многочисленным данным, коморбидным пациентам реже проводят реваскуляризацию и назначают предусмотренный стандартами объем терапии [15, 22]. Также было показано, что коморбидность ассоциируется с многососудистым поражением коронарных артерий, обуславливающим худший прогноз [11]. Не стоит забывать про большее количество назначаемых препаратов у коморбидных больных, что приводит к межлекарственным взаимодействиям, снижению комплаентности. Нередко препараты, необходимые для лечения одних заболеваний, негативно влияют на течение других [23].

Таким образом, можно сделать вывод, что на сегодняшний день большая распространенность и негативное влияние коморбидности не оставляют сомнений. Однако, несмотря на это, существует целый ряд нерешенных проблем, связанных с коморбидностью. Отсутствует единый подход к оценке выраженности и прогностического влияния коморбидности. Не определены тактические подходы

к лечению таких пациентов, что приводит к необоснованному снижению частоты оказания им высокотехнологичной медицинской помощи. Проведенный собственный анализ роли коморбидности в улучшении прогностической значимости шкалы GRACE позволит эффективнее в условиях ограниченных ресурсов здравоохранения проводить стратификацию риска и идентифицировать пациентов, которым может потребоваться особый контроль и назначение максимально агрессивной тактики ведения.

Выводы

Среди анализируемых способов оценки коморбидности, только CCI и собственная шкала «K9» обладают приемлемой прогностической ценностью, позволяя лучше адаптировать шкалу GRACE для стратификации долговременного риска смерти после ИМ. При этом K9, основанная на суммировании девяти ранее описанных заболеваний, значительно удобнее, чем CCI, в практическом применении.

Список литературы / References

1. Аверков О.В., Дупляков Д.В., Гиляров М.Ю. и др. Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (11): 251–310. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>
2. Averkova O.V., Duplyakov D.V., Gilyarov M.Yu. et al. Acute myocardial infarction with ST segment elevation of the electrocardiogram. Clinical guidelines 2020. Russian journal of cardiology. 2020; 25 (11): 251–310. <https://doi.org/10.15829/291560-4071-2020-4103>
3. Gerber Y., Weston S.A., Enriquez-Sarano M., Jaffe A.S., Manemann S.M., Jiang R., Roger V.L. Contemporary risk stratification after myocardial infarction in the community: performance of scores and incremental value of soluble suppression of tumorigenicity-2. J Am Heart Assoc. 2017; 6: e005958. DOI: 10.1161/jaha.117.005958.
4. Lev E.I., Kornowski R., Vaknin-Assa H. et al. Comparison of the predictive value of four different risk scores for outcomes of patients with ST-elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. Am. J. Cardiol. 2008; 102 (1): 6–11. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.02.088.
5. Liu X.J., Wan Z.F., Zhao N., Zhang Y.P., Mi L., Wang X.H., Zhou D., Wu Y., Yuan Z.Y. Adjustment of the GRACE score by HemoglobinA1c enables a more accurate prediction of long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome without diabetes undergoing percutaneous coronary intervention. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 110. DOI: 10.1186/s12933-015-0274-4.
6. Bai X.F., Zhang Y.P., Zhou J., Wu Y., Li R.F., Sun L.Z., Ma Q.Q., Lou B.W., Zhai B.W., Liu M.P., Cheng L.L., Tong X.N., Yuan Z.Y. Combination of the CYP2C19 metabolizer and the GRACE risk score better predicts the long-term major adverse cardiac events in acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention. Thromb Res. 2018; 170: 142–147. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.08.016.
7. Widera C., Pencina M.J., Meisner A., Kempf T., Bethmann K., Marquardt L., Katus H.A., Giannitsis E., Wollert K.C. Adjustment of the GRACE score by growth differentiation factor 15 enables a more accurate appreciation of risk in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Eur Heart J. 2012; 33: 1095–1104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs444.
8. Collet J.-P., Thiele H., Barabato B., ESC Scientific Document Group. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. 2021; 42 (14): 1289–1367. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa575.
9. Hall M., Dondo T.B., Yan A.T., Mamas M.A., Timmis A.D., Deanfield J.E., Jernberg T., Hemingway H., Fox R.A.A., Gale C.P. Multimorbidity and survival for patients with acute myocardial infarction in England and Wales: Latent class analysis of a nationwide population-based cohort. PLoS Med. 2018; 15 (3): e1002501. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002501.

Сведения об авторах

Зыков Михаил Валерьевич, д.м.н., вед.н.с. лаборатории нейрососудистой патологии отдела клинической кардиологии¹, врач-кардиолог отделения кардиологии № 1², доцент кафедры медицинской реабилитации ФПК и ППС³. E-mail: mvz83@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0954-9270

Дьяченко Никита Валерьевич, прикрепленный соискатель НИИ КПССЗ, врач-кардиолог, рентгенэндоваскулярный хирург отделения рентгенохирургических методов диагностики и лечения². E-mail: nkvdmed@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1627-0545

Барбараш Ольга Леонидовна, д.м.н., проф., член-корр. РАН, директор¹, зав. кафедрой кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии⁴. E-mail: olb61@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4642-3610

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний», г. Кемерово

²ГБУЗ «Городская больница № 4 города Сочи» Минздрава Краснодарского края, г. Сочи

³ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет»

Минздрава России, г. Краснодар

⁴ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Кемерово

Автор для переписки: Зыков Михаил Валерьевич. E-mail: mvz83@mail.ru

Для цитирования: Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Барбараш О.Л. Роль коморбидности в оценке долговременного прогноза после инфаркта миокарда. Медицинский алфавит. 2021; (29): 28–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-28-32>

9. Зыков М.В., Кашталап В.В., Полтаранина В.А., Дьяченко Н.В., Лукьянченко И.В., Космачева Е.Д. Прогностическая значимость коморбидности у пациентов с инфарктом миокарда и разными стратегиями лечения. Медицинский алфавит. 2019; 30 (2): 33–36. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30\(405\)-33-36](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-33-36)
10. Zikov M.V., Kashalapa V.V., Poltaranina V.A., Dyachenko N.V., Lukyanchenko I.V., Kosmacheva E.D. The predictive value of comorbidity in patients with myocardial infarction and different treatment strategies. Medical alphabet. 2019; 30 (2): 33–36. [https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30\(405\)-33-36](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2019-2-30(405)-33-36)
11. Pefoyo A.J., Bronskill S.E., Gruneir A., Calzavara A., Thavorn K., Petrosyan Y., Maxwell C.J., Bai Y., Wodchis W.P. The increasing burden and complexity of multimorbidity. BMC Public Health. 2015; 15: 415. DOI: 10.1186/s12889-015-1733-2.
12. Зыков М.В., Кашталап В.В., Быкова И.С., Герман А.И., Каретникова В.Н., Барбараш О.Л. Связь мультиморбидности с риском развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с острым коронарным синдромом. Кардиологический вестник. 2018; 2: 59–62. DOI: 10.17116/cardiobulletin201813259.
13. Zikov M.V., Kashalapa V.V., Bykova I.S., German A.I., Karetnikova V.N., Barbarash O.L. Association of multimorbidity with the risk of cardiovascular complications in patients with acute coronary syndrome. Cardiologia Bulletin. 2018; 2: 59–62. DOI: 10.17116/cardiobulletin201813259.
14. Зыков М.В., Дьяченко Н.В., Трубникова О.А., Эрлих А.Д., Кашталап В.В., Барбараш О.Л. Коморбидность и пол пациентов в оценке риска смерти в стационаре после экстренного чрескожного коронарного вмешательства. Кардиология. 2020; 60 (9): 38–45. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.1166.
15. Zikov M.V., Dyachenko N.V., Trubnikova O.A., Erlikh A.D., Kashtalap V.V., Barbarash O.L. Comorbidity and gender of patients in assessing the risk of death in hospital after emergency percutaneous coronary intervention. Cardiology. 2020; 60 (9): 38–45. DOI: 10.18087/cardio.2020.9.1166.
16. Erickson S.R., Cole E., Kline-Rogers E., Eagle K.A. The Addition of the Charlson Comorbidity Index to the GRACE Risk Prediction Index Improves Prediction of Outcomes in Acute Coronary Syndrome. Population health management. 2014; 17 (1): 54–59. DOI: 10.1089/pop.2012.0117.
17. Hautamäki M., Lyytikäinen L.P., Mahdiani S. The association between charlson comorbidity index and mortality in acute coronary syndrome – the MADDEC study. Scand Cardiovasc J. 2020; 54 (3): 146–152. DOI: 10.1080/14017431.2019.1693615.
18. Radovanovic D., Seifert B., Urban P., Eberli F.R., Rickli H., Bertel O., Puhon M.A., Erne P. Validity of Charlson Comorbidity Index in patients hospitalised with acute coronary syndrome. Insights from the nationwide AMIS Plus registry 2002–2012. Heart. 2014; 100: 288–294. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304588.
19. Erne P., Gutzwiller F., Urban P., Maggiorini M., Keller P.F., Radovanovic D. Characteristics and Outcome in Acute Coronary Syndrome Patients with and without Established Modifiable Cardiovascular Risk Factors: Insights from the Nationwide AMIS Plus Registry 1997–2010. Cardiology. 2012; 121: 228–236. DOI: 10.1159/000337324.
20. Canivell S., Muller O., Gencer B., Heg D., Klingenberg R., Räber L., Carballo D., Matter C., Lüscher T., Windecker S., Mach F., Rodondi N., Nanchen D. Prognosis of cardiovascular and non-cardiovascular multimorbidity after acute coronary syndrome. PLoS One. 2018; 13 (4): e0195174. DOI: 10.1371/journal.pone.0195174.
21. Forman D.E., Maurer M.S., Boyd C., Brindis R., Salive M.E., Horne F.M., Bell S.P., Fulmer T., Reuben D.B., Zeman S., Rich M.W. Multimorbidity in older adults with cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2018; 71 (19): 2149–2161. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.03.022.
22. Ferreira G.D., Simões J.A., Senaratna C., Pati S., Timm P.F., Batista S.R., Nunes B.P. Physiological markers and multimorbidity. A systematic review. J Comorb. 2018; 8 (1): 2235042X18806986. DOI: 10.1177/2235042X18806986.
23. Зыков М.В., Барбараш О.Л. Воспаление и коморбидность. Есть ли шансы улучшить прогноз у пациентов с экстремальным сердечно-сосудистым риском? Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии. 2021; 17 (4): 606–611. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-06.
24. Zikov M.V., Barbarash O.L. Inflammation and comorbidity. Are there any chances of improving the prognosis in patients at extreme cardiovascular risk? Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2021; 17 (4): 606–611. DOI: 10.20996/1819-6446-2021-08-06.
25. Manfrini O., Ricci B., Cenko E., Dorobantu M., Kalpak O., Kedeş S., Knežević B., Koller A., Milčić D., Vasiljević Z., Badimon L., Bugliardini R. Association between comorbidities and absence of chest pain in acute coronary syndrome with in-hospital outcome. Int J Cardiol. 2016; 217: 537–543. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.06.221.
26. Ofori-Asenso R., Zomer E., Chin K.L., Markey P., Si S., Ademi Z., Curtis A.J., Zoungas S., Liew D. Prevalence and impact of non-cardiovascular comorbidities among older adults hospitalized for non-ST segment elevation acute coronary syndrome. Cardiovasc Diagn Ther. 2019; 9(3): 250–261. DOI: 10.21037/cdt.2019.04.06.
27. Uhlig K., Leff B., Kent D., Dy S., Brunnhuber S., Burgers J.S., Greenfield S., Guyatt G., High K., Leipzig R., Mulrow C., Schumacher K., Schunemann H., Walter L.C., Woodcock J., Boyd C.M. A framework for crafting clinical practice guidelines that are relevant to the care and management of people with multimorbidity. J Gen Intern Med. 2014; 29 (4): 670–679. DOI: 10.1007/s11606-013-2659-y.

Статья поступила / Received 04.09.21
Получена после рецензирования / Revised 15.09.21
Принята в печать / Accepted 16.09.21

About authors

Zykov Mikhail V., DM Sci, leading researcher at Laboratory of Neurovascular Pathology of Dept of Clinical Cardiology¹, cardiologist of Dept of Cardiology No. 1², associate professor of Dept of Medical Rehabilitation³. E-mail: mvz83@mail.ru. ORCID: 0000-0003-0954-9270

Dyachenko Nikita V., attached applicant, cardiologist, X-ray endovascular surgeon of Dept of X-ray Surgical Methods of Diagnosis and Treatment². E-mail: nkvdmed@gmail.com. ORCID: 0000-0002-1627-0545

Barbarash Olga L., DM Sci, professor, corresponding member of RAS, director¹, head of Cardiology and Cardiovascular Surgery⁴. E-mail: olb61@mail.ru. ORCID: 0000-0002-4642-3610

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo, Russia

²City Hospital No. 4, Sochi, Russia

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁴Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

Corresponding author: Zykov Mikhail V. E-mail: mvz83@mail.ru

For citation: Zykov M.V., Dyachenko N.V., Barbarash O.L. Role of comorbidity in assessment of long-term prognosis after myocardial infarction. Medical alphabet. 2021; (29): 28–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-28-32>



Лекарственные препараты, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита: фокус на редко обсуждаемые классы препаратов

А. В. Филиппова¹, Е. Е. Павлеева², О. Д. Остроумова^{1,3}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А. И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

³ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Более 500 лекарственных средств внесены в базу Всемирной организации здравоохранения как препараты, способные вызвать острое воспаление поджелудочной железы. Лекарственно-индуцированный острый панкреатит развивается на фоне приема многих лекарственных средств (статины, противоопухолевые препараты, препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта, анальгетики и противовоспалительные средства, противомикробные, противопаразитарные и противовирусные препараты, препараты для лечения туберкулеза, заболеваний центральной нервной системы, эстрогены, препараты кальция и др.), относящихся к разным классам, при этом клиническая картина не отличается от панкреатита другой этиологии. На основании этого стоит обращать внимание на причины, которые способствовали развитию данной патологии. Поэтому одним из основных принципов диагностики лекарственно-индуцированного панкреатита является тщательный сбор фармакологического анамнеза. При подозрении, что панкреатит был вызван лекарственным средством, следует немедленно прекратить его использование и приступить к традиционному терапевтическому лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит, лекарственно-индуцированный острый панкреатит, лекарственно-индуцированные заболевания, лекарственные средства, нежелательные лекарственные реакции.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drugs associated with drug-induced pancreatitis: focus on rarely discussed drugs

A. V. Filippova¹, E. E. Pavleeva², O. D. Ostroumova^{1,3}

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A. I. Evdokimov, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

More than 500 medicines are included in the database of the World Health Organization as drugs that can cause acute inflammation of the pancreas. Drug-induced acute pancreatitis develops against the background of taking many medications (statins, antitumor drugs, drugs for the treatment of diseases of the gastrointestinal tract, analgesics and anti-inflammatory drugs, antimicrobial, antiparasitic and antiviral drugs, drugs for the treatment of tuberculosis, diseases of the central nervous system, estrogens, calcium preparations, etc.) from different classes, while the clinical picture does not differ from pancreatitis of other etiology. Based on this, it is worth paying attention to the reasons that contributed to the development of this pathology. Therefore, one of the main principles of the diagnosis of drug-induced pancreatitis is a thorough collection of a pharmacological history. If you suspect that pancreatitis was caused by a drug, you should immediately stop using it and start traditional therapeutic treatment.

KEY WORDS: acute pancreatitis, drug-induced pancreatitis, drug-induced diseases, drugs, adverse drug reactions.

CONFLICT OF INTEREST: The authors declare no conflict of interest.

Введение

Лекарственно-индуцированный панкреатит (ЛИП) является одним из наиболее редких осложнений фармакотерапии. Стоит принять во внимание тот факт, что ЛИП развивается не только при терапии привычными для широкой аудитории классами препаратов, но и может оказаться осложнением терапии редко обсуждаемых в этой связи лекарственных средств (ЛС).

Наиболее часто с развитием ЛИП ассоциирован прием препаратов для лечения сердечно-сосудистой системы, в частности статинов, сахароснижающих препаратов,

а именно инкретин-направленной терапии и противоопухолевых ЛС. Однако ЛИП может возникнуть на фоне приема очень большого количества ЛС разных классов, к ним относятся препараты для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), анальгетики и противовоспалительные препараты, противомикробные, противопаразитарные и противовирусные средства, а также препараты для лечения туберкулеза, заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), эстрогены, препараты кальция и др.

Целью данной статьи является информирование специалистов практического здравоохранения о ЛС, которые могут вызывать ЛИП с фокусом на редко обсуждаемые классы препаратов. По мнению авторов, это должно способствовать повышению безопасности фармакотерапии и качества оказания медицинской помощи.

Препараты, применяемые для лечения заболеваний желудочно-кишечного тракта

Блокаторы H2-гистаминовых рецепторов

С 1968 по 1993 год ВОЗ получила 127 сообщений о случаях развития острого панкреатита (ОП), ассоциированных с приемом блокаторов H2-гистаминовых рецепторов [1]. Так, например, в одной из публикаций у двух пациентов, получавших циметидин по поводу язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит возник через неделю после отмены препарата [2, 3]. Однако в исследовании «случай – контроль» статистически значимая ассоциация между приемом циметидина, ранитидина и развитием ОП после поправки на наличие других факторов риска его развития статистически значимой быть перестала [4]. Тем не менее следует учитывать тот факт, что блокаторы H2-гистаминовых рецепторов могут оказывать влияние на стимуляцию секреторной функции поджелудочной железы, так как они снижают pH содержимого желудка и двенадцатиперстной кишки [5].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

В литературе существует небольшое количество публикаций о случаях ОП, ассоциированных с применением различных препаратов из класса ИПП [6–9] – *омепразола* [6], *пантопразола* [7, 8], *лансопразола* [9].

В одном из описанных случаев ОП развился после 2 месяцев терапии омепразолом (20 мг ежедневно) и вновь появился на фоне репрескрайбинга препарата [6]. В отличие от большинства зарегистрированных случаев ЛИП, клиническое течение ОП, ассоциированного с приемом омепразола, тяжелое – с локальными (образование псевдокист) или системными (дыхательная недостаточность) осложнениями. Однако в описанном случае [6] следует учитывать тот факт, что пациент одновременно лечился двумя другими препаратами (гидрохлоротиазидом и линезолином), что могло способствовать как развитию, так и более тяжелому течению ЛИП.

В то же время в ретроспективном исследовании по типу «случай – контроль», в которое были включены данные более чем 80 тысяч пациентов, не отмечено увеличения риска развития ЛИП на фоне приема ИПП [10].

Противомикробные и противовоспалительные кишечные средства

Также сообщалось о случаях возникновения ЛИП на фоне лечения *сульфасалазином* и его производными (производными 5-аминосалициловой кислоты) [11–24]. Однако имеющиеся литературные данные противоречивы. Так, по данным одного из ретроспективных исследований,

у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника (ВЗК), получавших месалазин и сульфасалазин, не было выявлено повышенного риска развития ОП [25], а в другом ретроспективном исследовании ОП регистрировался в семь раз чаще при применении *месалазина*, чем сульфасалазина [26]. Месалазин (5-амино-2-гидроксibenзойная кислота) относится к ЛС, имеющим документально наиболее подтвержденную связь с развитием ЛИП. ОП на фоне приема месалазина обычно возникает в первые дни или недели лечения, однако он может развиваться и на фоне длительного использования данного препарата [21, 27]. Зависимости от дозы не выявлено, симптомы обычно исчезали в течение 10 дней после отмены месалазина [21, 28]. В немецком исследовании месалазин и сульфасалазин были причиной 5 (22,7%) случаев острого ЛИП [4]. Во французском исследовании на долю ЛИП пришлось около 11,0% всех нежелательных реакций (НР), зарегистрированных во время терапии производными 5-аминосалициловой кислоты, при этом частота острого ЛИП составила 6,6–9,0 случая на 1 миллион дней лечения [4]. Однако в целом частота возникновения месалазинового или сульфасалазинового ОП у пациентов с ВЗК обычно составляет менее 10%. Имеются сообщения о случаях ОП и после ректального введения производных 5-аминосалициловой кислоты [4]. Не было опубликовано ни одного сообщения о летальных исходах при остром ЛИП, ассоциированном с приемом месалазина или сульфасалазина [4]. Полагают, что ЛИП, ассоциированный с приемом препаратов данного класса, может возникнуть в связи с иммуноопосредованными или аллергическими реакциями [29, 30].

Имеются также сообщения о развитии ЛИП на фоне терапии *урсодезоксихолевой кислотой* [4], а также после введения противорвотного препарата *гранисетрон* [4].

Анальгетики и противовоспалительные препараты

ЛИП могут вызывать анальгетики и противовоспалительные препараты.

Глюкокортикостероиды (ГКС)

В 1950-х годах ГКС стали первыми препаратами, на фоне приема которых были описаны случаи развития ЛИП. На долю ГКС и адренокортикотропного гормона (АКТГ) пришлось 45,5% случаев ЛИП, описанных в литературе по состоянию на 1977 год [31]. При повторном назначении ГКС были зарегистрированы рецидивы ЛИП, включая случаи, когда пациенты получали внутрисуставные инъекции ГКС [32, 33]. В одном из популяционных исследований типа «случай – контроль» у пациентов, получающих пероральные ГКС, выявлен повышенный риск развития панкреатита, а также обнаружено, что самый высокий риск его возникновения наблюдается на 4–14-й день после инициации терапии ГКС [34].

ГКС могут индуцировать ЛИП посредством прямого токсического действия, иммунных механизмов (иммуноопосредованные реакции) или опосредованно, так как они повышают вязкость секрета поджелудочной железы [31, 35]. Как известно, ГКС стимулируют как экзокрин-

ную, так и эндокринную секрецию поджелудочной железы, что также может способствовать развитию ЛИП [36].

Имеются сообщения о восьми случаях ОП, ассоциированного с приемом кодеина, доза которого варьировала от 40 до 60 мг в сутки [37, 38]. Механизм кодеин-индуцированного панкреатита, вероятно, связан с сужением сфинктера Одди, поскольку известно, что опиаты вызывают преходящий спазм сфинктера [37, 38].

Описано семь случаев развития ОП, вызванного приемом нестероидного противовоспалительного средства (НПВС) *сулиндак*. Дозы сулиндака варьировали от 200 до 400 мг, поражение поджелудочной железы развивалось в период от нескольких дней до 9 месяцев после начала приема препарата, однако имеются данные о латентном периоде индуцированного сулиндаком панкреатита продолжительностью до 5 лет [39]. Также имеются сообщения о рецидиве сулиндак-индуцированного панкреатита после возобновления приема препарата [39]. Механизм вызываемого сулиндаком панкреатита окончательно не ясен, но предполагают, что он обусловлен отложением метаболитов в клетках билиарного эпителия и ингибированием канальцевого транспорта желчи, приводящего к гиперхолорезу [39]. Другим вероятным механизмом развития салицилат-индуцированного панкреатита считают ингибирование синтеза простагландинов, что может вызывать сужение панкреатического протока [39].

Описано более 30 случаев развития острого панкреатита на фоне приема *ацетилсалициловой кислоты* (АСК) [4]. Было показано, что АСК повышает проницаемость панкреатического протока у лабораторных животных, а внутривенное введение АСК приводит к увеличению секреции кальция в панкреатический сок [4].

Кроме того, описаны случаи развития острого панкреатита при приеме *оксифенбутона, напроксена, пироксикама, ибупрофена, диклофенака, целекоксиба, мефенамовой кислоты* [4, 42], а также редкие случаи парацетамол-индуцированного ОП [42, 43].

Пропофол

Это наркотическое ЛС для внутривенного введения, обладающее мультимодальным механизмом действия. В силу применения в качестве анестезирующего средства пропофол приводит к развитию ЛИП сразу после однократного введения [45, 46]. В литературе имеются сообщения по меньшей мере о 20 случаях ОП, ассоциированного с введением пропофола [28]. Однако, по данным других источников, взаимосвязи между введением пропофола и развитием ЛИП установить не удалось, по крайней мере среди пациентов детского возраста [42].

Противомикробные и противопаразитарные средства

Имеется ряд данных о развитии тетрациклин-индуцированного панкреатита [39, 42]. Механизм его развития до конца не изучен, однако он может быть связан с прямым токсическим воздействием метаболита тетрациклина, гипертриглицеридемией, которая развивается

на фоне приема тетрациклина, или повышением концентрации желчи [47–50]. Были опубликованы два случая *миноциклин*-индуцированного панкреатита и два случая *доксикалин*-индуцированного панкреатита [51–54]. В популяционном исследовании типа «случай – контроль» у пациентов, принимавших антибиотики из группы тетрациклинов (наиболее часто доксициклин), выявлено увеличение риска возникновения ОП на 60 % [47]. *Тигециклин*, еще один представитель данной группы антибиотиков, также ассоциируется с повышенным риском возникновения лекарственно-индуцированного ОП. В литературе имеется описание четырех подобных случаев: дебют симптомов панкреатита наблюдался через 7–14 дней после инициации терапии тигециклином [55–59]. В ретроспективном когортном исследовании, инициированном Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA), выявлено 62 случая тигециклин-ассоциированного панкреатита, риск его развития был выше у женщин [60].

Большинство сообщений о ЛИП, ассоциированном с приемом **макролидов**, касается эритромицина, также упоминаются *рокситромицин* и *кларитромицин* [4]. Возможный механизм острого панкреатита, индуцированного эритромицином, заключается в наличии у этого препарата прокинетической активности и способности провоцировать спазм сфинктера Одди, что приводит к развитию внутрипротоковой гипертензии в главном панкреатическом протоке [4].

Несколько сообщений о развитии ЛИП относятся к другим противомикробным средствам: **пенициллинам** (включая ампициллин и амоксициллин с клавулановой кислотой), **фторхинолонам**, **аминогликозидам** (паромомицин) и **амфотерицину В** [4]. Описан случай развития острого панкреатита на фоне приема ампициллина: симптомы появились через 6 дней после начала терапии, через 5 дней после прекращения лечения ампициллином они исчезли, после же возобновления терапии ампициллином клинические симптомы панкреатита рецидивировали через 4 дня [61]. Также опубликован случай возникновения острого панкреатита на фоне лечения *ципрофлоксацином*, причем повторное назначение цiproфлоксацина через 18 месяцев привело к повторному развитию ОП [62]. В одном из исследований установлено, что на фоне терапии цiproфлоксацином ЛИП диагностирован у 3,1 % пациентов, время дебюта симптомов – в среднем 5,5 дней после инициации терапии [63].

Первый случай острого панкреатита, вызванного **сульфонамидами**, был зарегистрирован в 1963 году [64]. В последнее время было зарегистрировано три случая панкреатита, ассоциированного с приемом *триметоприм-сульфаметоксазола*: заболевание развивалось от 5 дней до 10 недель после начала терапии [39].

Имеются, по крайней мере, восемь хорошо задокументированных случаев развития ОП на фоне приема *метронидазола* [65–72]: время дебюта симптомов варьировало от 12 часов до 7 дней после начала терапии, после отмены препарата симптомы исчезали. У нескольких па-

циентов наблюдался рецидив ОП при повторном приеме метронидазола [39]. В популяционном исследовании типа «случай – контроль» у пациентов, получавших метронидазол, установлено трехкратное повышение риска развития ОП. Метронидазол-индуцированный панкреатит может возникать в результате окислительно-восстановительной циклической реакции, которая протекает в аэробных условиях и приводит к образованию перекиси водорода и других свободных радикалов [39]. Эти редокс-активные комплексы токсичны для β -клеток поджелудочной железы и у лабораторных животных вызывают развитие панкреатита. Другие патогенетические механизмы метронидазол-индуцированного панкреатита включают иммунную опосредованную воспалительную реакцию, сужение панкреатического протока и метаболические эффекты [39].

Был задокументирован ряд случаев возникновения ЛИП (большинство в популяции пациентов, зараженных вирусом иммунодефицита человека [ВИЧ]), вызванного пентамидином, включая случаи рецидивов после повторного приема препарата [39, 73–88]. Точный механизм пентамидин-индуцированного панкреатита неизвестен, но экспериментальные исследования на лабораторных животных позволяют предположить наличие прямого токсического воздействия на поджелудочную железу [89]. В типичных случаях на фоне лечения пентамидином панкреатит развивается на второй неделе приема препарата и разрешается не позднее 10 дней после прекращения терапии [39]. Данный побочный эффект пентамидина объясняют его высокой липофильностью и (или) его кумулятивным эффектом. В сообщении о пяти случаях пентамидин-ассоциированного панкреатита у всех пациентов отмечены эпизоды гипо- или гипергликемии, у 4 из 5 развился сепсис [39]. Ранними клиническими симптомами пентамидин-индуцированного ОП считают нарушения углеводного обмена, почечную недостаточность, появление боли в животе неспецифического характера, тошноту, рвоту [39]. Пентамидин, как известно, вызывает как гипогликемию, так и гипергликемию, что, возможно, связано с повреждением β -клеток поджелудочной железы [39].

Противотуберкулезные препараты

В литературе сообщается о 12 случаях *изониазид*-индуцированного панкреатита [90–101]. При этом в большинстве случаев изониазид был единственным противотуберкулезным препаратом, который принимали пациенты [102, 103]. Доза изониазида составляла от 100 до 400 мг в сутки, но большинство пациентов принимали препарат в дозе 300 мг в сутки. Время появления симптомов ОП варьировало от 6 часов до нескольких дней (медиана – 16 дней) после начала терапии изониазидом, у части пациентов препарат был назначен повторно и симптомы ОП возобновились (медиана – через 9,4 дней после повторного приема) [39]. Представляется важным тот факт, что трое пациентов имели сопутствующую хроническую болезнь почек.

Противовирусные ЛС

Имеются сообщения о развитии ОП на фоне приема *интерферона* и *рибавирина* при хроническом вирусном гепатите [104, 105]. Лечение противовирусным препаратом *диданозином* также ассоциируется с повышенным риском развития острого ЛИП: частота встречаемости достигает 9%, панкреатит развивается через 10–20 недель после начала приема препарата [39]. Для снижения риска развития ЛИП пациенты, принимающие диданозин, должны избегать употребления алкоголя и других препаратов, способных потенциально вызывать ЛИП. Так, рекомендуется прекратить терапию диданозином во время и в течение недели после лечения пентамидином или сульфаниламидами [39]. Доза диданозина должна быть снижена с 400 до 250 мг у пациентов, которые весят менее 60 кг [39].

В литературе имеется описание трех случаев развития ЛИП на фоне лечения *ламивудином* [4, 106, 107], в двух случаях дебют панкреатита наблюдался в промежутке 1–30 дней, в одном из случаев препарат назначили повторно после разрешения симптомов панкреатита, что привело к рецидиву ЛИП. Также имеется описание по одному случаю ЛИП, ассоциированного с приемом *нелфинавира* [107], *адефовира* [106], *боцепревира* [108]. В этих случаях ЛИП развивался в срок более 30 дней после инициации терапии данными противовирусными препаратами.

ЛС, применяющиеся для лечения заболеваний центральной нервной системы

Противоэпилептические средства

С 1979 года выявлено более 50 случаев ОП, индуцированного *вальпроевой кислотой*, у больных эпилепсией, в том числе у детей [39]. Доза препарата варьировала от 1 до 2 г в сутки, а латентный период – от месяца до нескольких лет [39]. В среднем латентный период составлял 86 дней, и в подавляющем большинстве случаев его продолжительность была более 30 дней [4]. После прекращения приема вальпроевой кислоты симптомы панкреатита разрешались [4], однако при повторном назначении препарата в восьми случаях (14% от всех опубликованных случаев) отмечен рецидив ОП, и лишь в одном случае (2% от всех опубликованных случаев) при повторном назначении вальпроевой кислоты рецидива панкреатита отмечено не было [4]. Заболеваемость ЛИП на фоне приема вальпроевой кислоты составляет один случай на 40 тысяч пациенто-лет [109]. Патфизиологический механизм развития ЛИП на фоне приема вальпроевой кислоты при панкреатите, вероятно, обусловлен накоплением ее токсических метаболитов. Было выдвинуто предположение, что вальпроевая кислота может вызывать истощение ферментов антиперекисной защиты – супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы, что приводит к избытку свободных радикалов (высокотоксичных кислородных радикалов), которые могут способствовать повышению эндотелиальной проницаемости и перекисному окислению липидов, что в конечном итоге приводит к повреждению тканей [39].

Также описаны случаи развития лекарственно-индуцированного острого панкреатита на фоне приема *вигабатрина* и *карбамазепина* [39]. Достоверно известно о пяти случаях развития острого панкреатита на фоне приема карбамазепина [4]. В одном из случаев начальные проявления панкреатита были выявлены через 6 недель после начала терапии карбамазепином, после отмены препарата симптомы регрессировали, после повторного приема карбамазепина в течение 48 часов отмечен рецидив острого панкреатита [110].

Антипсихотики (нейролептики)

В настоящее время имеются по крайней мере девяти сообщений о случаях развития ЛИП на фоне приема *клозапина* [39, 110]. Некоторые опубликованные случаи описывают синдром бессимптомного панкреатита (повышение уровня амилазы в сыворотке крови) и эозинофилию, развившиеся на фоне приема данного препарата [39]. Механизм развития клозапин-индуцированного панкреатита неясен, авторы предполагают возможность токсического воздействия ЛС на поджелудочную железу и (или) развитие аллергической реакции [39]. Кроме того, опубликованы один случай возникновения панкреатита, индуцированного приемом *кломипина*, два случая, вызванных приемом *кветиапина*, четыре случая, ассоциированных с приемом *рисперидона*, и 10 случаев острого ЛИП на фоне лечения *оланзапином* [4].

Антидепрессанты

В литературе описаны четыре случая развития ОП на фоне приема тетрациклического антидепрессанта *миртазапина* [4]. В трех из этих случаев симптомы ЛИП дебютировали более чем через 30 дней после начала терапии миртазапином. В двух случаях после разрешения симптомов панкреатита прием препарата был возобновлен, что привело к рецидиву ЛИП. Авторы расценили возможную причинно-следственную связь острого панкреатита с приемом миртазапина как вероятную.

Другие ЛС

Эстрогены

Имеются многочисленные сообщения об эстроген-индуцированном панкреатите (с сопутствующей терапией прогестероном и без нее) [39]. Эстроген-индуцированный острый панкреатит начинается через 2–78 недель после начала терапии, и симптомы обычно разрешаются примерно через 10 дней после прекращения приема препаратов. Кроме того, в настоящее время в литературе имеется описание по меньшей мере двух случаев панкреатита на фоне приема *кломифена* [14, 39]. Несмотря на сообщения о случаях эстроген-индуцированного панкреатита, популяционное исследование «случай – контроль» не выявило статистически значимой ассоциации между развитием ОП и заместительной гормональной терапией в постменопаузе [39]. Однако в ретроспективном исследовании, в котором принимали участие 70 женщин, показано, что использование эстрогенов было ассоциировано

с повышенным риском развития ОП [39]. Возможным механизмом эстроген-индуцированного панкреатита считают гиперлипидемию [39].

Кальций

Частота панкреатита, ассоциированного с гиперкальциемией, составляет до 7% [39]. Известно, что синтез и выделение панкреатических ферментов происходит при непосредственном участии ионов кальция. Гиперкальциемия может быть причиной повышения базальной и стимулированной внешней секреции поджелудочной железы. Повышение уровня кальция в крови может привести к развитию панкреатита [39]. Развитие ЛИП ассоциировано с внутривенным введением кальция, полным парентеральным питанием и назначением антацидов, содержащих карбонат кальция [39]. Лекарственно-индуцированный ОП, ассоциированный с гиперкальциемией, чаще встречается у пациентов, перенесших трансплантацию почки, приблизительная частота – 11% [39].

Предполагают, что гиперкальциемия индуцирует хронические изменения экзокринной секреции поджелудочной железы, которые могут влиять на протоковый эпителий [39]. Внутриклеточный кальций в гранулах зимогена секреторных клеток поджелудочной железы играет важную роль в поддержании стабильности гранул, и факторы, нарушающие этот баланс, могут способствовать развитию острого панкреатита [11].

Тиамины

В литературе имеется описание по крайней мере восьми случаев панкреатита, вызванного тиамидами (*метимазолом* и *карбимазолом*) [4, 39]. Во всех случаях сообщалось о появлении симптомов в течение первого месяца после начала терапии этими препаратами, и во всех случаях при репрескрайбинге препаратов отмечался рецидив симптомов в течение первых 24 часов [39].

Механизм тиамид-индуцированного панкреатита неизвестен; обсуждается возможное развитие реакции гиперчувствительности, прямых токсических эффектов и аутоиммунных реакций [39]. Развитие панкреатита в течение первого месяца после начала терапии и быстрый рецидив симптомов при повторном назначении тиамадов позволяют с большей вероятностью предполагать механизм гиперчувствительности, возможно, обусловленный наличием сульфгидрильной группы [39].

Диагностика, лечение и профилактика лекарственно-индуцированного панкреатита

В *диагностике* ЛИП важно учитывать данные физикального, лабораторного и инструментального обследования, помня о необходимости учитывать все назначенные пациенту ЛС. В общем и биохимическом анализах крови могут наблюдаться повышение уровней лейкоцитов, глюкозы, фракций билирубина, азота мочевины, креатинина, гемоглобина, гематокрита, снижение уровней тромбоцитов, альбумина и кальция, а также увеличение протромбинового

времени и международного нормализованного отношения (МНО) [112]. Маркером ОП может выступать и повышение липазы в сыворотке крови [112]. Структурные изменения позволяют выявить ультразвуковое исследование поджелудочной железы и компьютерная томография с внутривенным контрастным усилением (СЕСТ) [112].

Терапия ЛИП не отличается от терапии ОП иной этиологии, обязательным условием является отмена ЛС, которые могли вызвать поражение поджелудочной железы, необходимо также обеспечить адекватную анальгезию [112].

В целях **профилактики** ЛИП рекомендуется не назначать одновременно более двух ЛС, которые могут индуцировать развитие ОП, а также информировать пациентов о необходимости избегать приема алкоголя [112].

Заключение

Таким образом, ЛИП – это редкое, но значимое осложнение фармакотерапии. Развитие ЛИП ассоциировано с приемом большого количества самых разных ЛС. Многие аспекты данной проблемы, включая патофизиологические механизмы развития ЛИП, в настоящее время неясны и требуют дальнейшего изучения. Однако повышение информированности врачей разных специальностей о данном лекарственно-индуцированном заболевании уже в настоящее время позволит улучшить подходы к диагностике, лечению и профилактике ЛИП.

Список литературы / References

- Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJCM, Wilson JHP, Stricker BH. Drug-Associated Acute Pancreatitis: Twenty-One Years of Spontaneous Reporting in The Netherlands. *American Journal of Gastroenterology*. 1999; 94 (9): 2417–2422. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.01367.x.
- Dolin R, Lambert JS, Morse GD, Reichman RC et al. 2',3'-Dideoxyinosine in Patients with AIDS or AIDS-Related Complex. *Reviews of Infectious Diseases*. 1990; 12 (5): 540–551. DOI: 10.1093/clinids/12.Supplement_5.S540.
- Yarchoon R, Mitsuya H, Pluda JM et al. The National Cancer Institute Phase I study of 2',3'-dideoxyinosine administration in adults with AIDS or AIDS-related complex: analysis of activity and toxicity profiles. *Rev Infect Dis*. 1990; 12 (5): 522–33. DOI: 10.1093/clinids/12.Supplement_5.S522.
- Wolfe D, Kanji S, Yazdi F et al. Drug induced pancreatitis: A systematic review of case reports to determine potential drug associations. *PLoS One*. 2020; 15 (4): e0231883. DOI: 10.1371/journal.pone.0231883.
- NIAD updates dideoxyinosine toxicity profile, suggests ways to reduce risk of pancreatitis. *Clin Pharm*. 1990; 9 (11): 832, 838. DOI: 10.2165/00128413-199007540-00015.
- Youssef SS, Iskandar SB, Scruggs J, Roy TM. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005; 43 (12): 558–61. DOI: 10.5414/cpp43558.
- Das S, Ganguly A, Ghosh A, Mondal S, Dey JK, Saha I. Oral pantoprazole-induced acute pancreatitis in an 11-year-old child. *Ther Drug Monit*. 2012; 34 (3): 242–4. DOI: 10.1097/FTD.0b013e31825266ea.
- Murtaza G, Khalid MF, Mungo NA. Recurrent Pantoprazole-Associated Pancreatitis. *Am J Ther*. 2018; 25 (4): 492–493. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000567.
- Ocal S, Korkmaz M, Yildirim AE, Altun R, Akbaş E, Selçuk H. Lansoprazole-induced acute pancreatitis. *Turk J Gastroenterol*. 2014; 25 (5): 582–3. DOI: 10.5152/tjg.2014.5117.
- Eland IA, Alvarez CH, Stricker BH, Rodríguez LA. The risk of acute pancreatitis associated with acid-suppressing drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2000; 49 (5): 473–8. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2000.00196.x.
- Block MB, Genant HK, Kirsner JB. Pancreatitis as an adverse reaction to salicylazosulfapyridine. *N Engl J Med*. 1970; 282 (7): 380–2. DOI: 10.1056/NEJM197002122820710.
- Chiba M, Horie Y, Ishida H, Arakawa H, Masamune O. A case of salicylazosulfapyridine (salazopyrin)-induced acute pancreatitis with positive lymphocyte stimulation test (LST). *Gastroenterol Jpn*. 1987; 22 (2): 228–233. DOI: 10.1007/BF02774222.
- Brazer SR, Medoff JR. Sulfonamide-induced pancreatitis. *Pancreas*. 1988; 3 (5): 583–6. DOI: 10.1097/00006676-198810000-00013.
- Rubin R. Sulfasalazine-induced fulminant hepatic failure and necrotizing pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1994; 89 (5): 789–91. PMID: 7909645.
- Garau P, Orenstein SR, Neigut DA, Kocoshis SA. Pancreatitis associated with olsalazine and sulfasalazine in children with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1994; 18 (4): 481–5. DOI: 10.1097/00005176-199405000-00015.
- Sachedina B. Acute Pancreatitis Due to 5-Aminosalicylate. *Annals of Internal Medicine*. 1989; 110 (6): 490. DOI: 10.7326/0003-4819-110-6-490.
- Isaacs KL, Murphy D. Pancreatitis after rectal administration of 5-aminosalicylic acid. *J Clin Gastroenterol*. 1990; 12 (2): 198–9. DOI: 10.1097/00004836-199004000-00019.
- Brakamp F, Houben B, Ackerman E, Breed W, van Spreuwel J. Pancreatitis induced by mesalazine. *Neth J Med*. 1992; 41 (1–2): 71–3. PMID: 1407243.
- Radke M, Bartolomaeus G, Müller M, Richter I. Acute pancreatitis in Crohn's disease due to 5-ASA therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 16 (3): 337–9. DOI: 10.1097/00005176-199304000-00022.
- Abdullah AM, Scott RB, Martin SR. Acute pancreatitis secondary to 5-aminosalicylic acid in a child with ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 1993; 17 (4): 441–4. DOI: 10.1097/00005176-199311000-00019.
- Fernández J, Sala M, Panés J, Feu F, Navarro S, Terés J. Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Am J Gastroenterol*. 1997; 92 (12): 2302–3. PMID: 9399776.
- Adachi E, Okazaki K, Matsushima Y et al. Acute pancreatitis secondary to 5-aminosalicylic acid therapy in a patient with ulcerative colitis. *Int J Pancreatol*. 1999; 25 (3): 217–21. DOI: 10.1007/BF02925970.
- Paul AC, Oommen SP, Angami S, Moses PD. Acute pancreatitis in a child with idiopathic ulcerative colitis on long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Indian J Gastroenterol*. 2000; 19 (4): 195–6. PMID: 11059196.
- Ouakaa-Kchaou A, Gargouri D, Kochlef A, Bibani N, Eloumi H, Trad D, Kharat J. Acute pancreatitis secondary to long-term 5-aminosalicylic acid therapy in a patient with ulcerative colitis: a case-report. *Tunis Med*. 2014; 92 (6): 423. PMID: 25741849.
- Munk EM, Pedersen L, Floyd A, Nørgård B, Rasmussen HH, Sørensen HT. Inflammatory bowel diseases, 5-aminosalicylic acid and sulfasalazine treatment and risk of acute pancreatitis: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2004; 99 (5): 884–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2004.04123.x.
- Ransford RA, Langman MJ. Sulfasalazine and mesalazine: serious adverse reactions re-evaluated on the basis of suspected adverse reaction reports to the Committee on Safety of Medicines. *Gut*. 2002; 51 (4): 536–9. DOI: 10.1136/gut.51.4.536.
- Tran K, Froguel E, Jian R, Lemann M, Modigliani R. Acute pancreatitis induced by mesalazine. *J Clin Gastroenterol*. 1991; 13 (6): 715–6. DOI: 10.1097/00004836-199112000-00021.
- Urbanek K, Vinklerova I, Krystynik O, Prochazka V. Acute Pancreatitis Induced by Drugs. 2012. DOI: 10.5772/25876.
- Debonnie JC, Dekoninck X. Sulfasalazine, 5-ASA and acute pancreatitis in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol*. 1994; 19 (4): 348–9. DOI: 10.1097/00004836-199412000-00024.
- Lerche A, Vyberg M, Kirkegaard E. Acute cholangitis and pancreatitis associated with sulindac (clinoril). *Histopathology*. 1987; 11 (6): 647–53. DOI: 10.1111/j.1365-2559.1987.tb02675.x.
- Nakashima Y, Howard JM. Drug-induced acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1977; 145 (1): 105–9. PMID: 195355.
- Khanna S, Kumar A. Acute pancreatitis due to hydrocortisone in a patient with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003; 18 (9): 1110–1. DOI: 10.1046/j.1440-1746.2003.03129.x.
- Ungprasert P, Pempalung N, Summachiwakij S, Manatsathit W. A case of recurrent acute pancreatitis due to intra-articular corticosteroid injection. *JOP*. 2014; 15 (2): 208–9. DOI: 10.6092/1590-8577/2214.
- Sadr-Azodi O, Mattsson F, Bexelius TS, Lindblad M, Lagergren J, Ljung R. Association of oral glucocorticoid use with an increased risk of acute pancreatitis: a population-based nested case-control study. *JAMA Intern Med*. 2013; 173 (6): 444–9. DOI: 10.1001/jamainternmed.2013.2737.
- Kimura T, Zuidema GD, Cameron JL. Steroid administration and acute pancreatitis: studies with an isolated, perfused canine pancreas. *Surgery*. 1979; 85 (5): 520–4. PMID: 432812.
- Dreiling DA, Janowitz HD, Rolbin H. Effect of ACTH and adrenocortical steroids on external pancreatic secretion in man. *N Engl J Med*. 1958; 258 (12): 603–5. DOI: 10.1056/NEJM195803202581207.
- Hastier P, Buckley MJ, Peten EP et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95 (11): 3295–8. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03213.x.
- Gross JB, Comfort MW, Mathieson DR, Power MH. Elevated values for serum amylase and lipase following the administration of opiates: a preliminary report. *Proc Staff Meet Mayo Clin*. 1951; 26 (5): 81–7. PMID: 14808448.
- Tisdale JE, Miller DA. Drug-induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. *American Society of Health-System Pharmacists*; 2018; c. 877–904.
- Memon AN. Pancreatitis and sulindac. *Ann Intern Med*. 1982; 97 (1): 139. DOI: 10.7326/0003-4819-97-1-139.
- Zygmunt DJ, Williams HJ, Bienz SR. Acute pancreatitis associated with long-term sulindac therapy. *West J Med*. 1986; 144 (4): 461–2. PMID: 3716404.
- Kisqadyna D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med*. 2011; 22 (1): 20–5. DOI: 10.1016/j.ejim.2009.09.004.
- Jick H, Derby LE, García Rodríguez LA, Jick SS, Dean AD. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and certain rare, serious adverse events: a cohort study. *Pharmacotherapy*. 1993; 13 (3): 212–7. PMID: 8321735.
- Trapani G, LaRafra A, Franco M et al. Propofol analogues. Synthesis, relationships between structure and affinity at GABA_A receptor in rat brain, and differential electrophysiological profile at recombinant human GABA_A receptors. *J Med Chem*. 1998; 41 (11): 1846–54. DOI: 10.1021/jm970681h.
- Krasowski MD, Jenkins A, Flood P, Kung AY, Hopfinger AJ, Harrison NL. General anesthetic potencies of a series of propofol analogs correlate with potency for potentiation of gamma-aminobutyric acid (GABA) current at the GABA(A) receptor but not with lipid solubility. *J Pharmacol Exp Ther*. 2001; 297 (1): 338–51. PMID: 11259561.
- Krasowski MD, Hong X, Hopfinger AJ, Harrison NL. 4D-QSAR analysis of a set of propofol analogues: mapping binding sites for an anesthetic phenol on the GABA(A) receptor. *J Med Chem*. 2002; 45 (15): 3210–21. DOI: 10.1021/jm010461a.
- Ljung R, Lagergren J, Bexelius TS, Mattsson F, Lindblad M. Increased risk of acute pancreatitis among tetracycline users in a Swedish population-based case-control study. *Gut*. 2012 Jun; 61 (6): 873–6. DOI: 10.1136/gutjnl-2011-300949.
- Hung WY, Kogelman L, Volpe G, Iafrafi M, Davidson L. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34 (5): 486–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.05.004.
- Marshall R. Tigecycline-induced pancreatitis. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 44 (3): 239–41. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.05.004.
- Steinberg WM. Acute drug and toxin induced pancreatitis. *Hosp Pract (Off Ed)*. 1985; 20 (5): 95–102. DOI: 10.1080/21548331.1985.11703057.
- Boudreaux JP, Hayes DH, Mizrahi S, Hussey J, Regenstein F, Balart L. Fulminant hepatic failure, hepatorenal syndrome, and necrotizing pancreatitis after minocycline hepatotoxicity. *Transplant Proc*. 1993; 25 (2): 1873. PMID: 8470208.
- Boyle MP. Minocycline-induced pancreatitis in cystic fibrosis. *Chest*. 2001; 119 (4): 1283–5. DOI: 10.1378/chest.119.4.1283.
- Ocal S, Selçuk H, Korkmaz M, Unal H, Yilmaz U. Acute pancreatitis following doxycycline and amoxiclav coadministration. *JOP*. 2010; 11 (6): 614–6. DOI: https://doi.org/10.6092/1590-8577/3408.
- Wachira JK, Jensen CH, Rhone K. Doxycycline-induced pancreatitis: a rare finding. *S D Med*. 2013; 66 (6): 227–9. PMID: 23923680.
- Gilson M, Moachon L, Jeanne L et al. Acute pancreatitis related to tigecycline: case report and review of the literature. *Scand J Infect Dis*. 2008; 40 (8): 681–3. DOI: 10.1080/00365540801938949.

56. Lipshitz J, Kruh J, Cheung P, Cassagnol M. Tigecycline-induced pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2009; 43 (1): 93. DOI: 10.1097/MCG.0b013e318164939c.
57. Hung WY, Kogelman L, Volpe G, Iafrafi M, Davidson L. Tigecycline-induced acute pancreatitis: case report and literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2009; 34 (5): 486–9. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2009.05.004.
58. Marshall R. Tigecycline-induced pancreatitis. *Int Antimicrob Agents*. 2009; 44 (3): 239–41. DOI: 10.1310/hpj4403-239.
59. Prof-Labarthe S, Youdaren R, Benkerrou M, et al. Pediatric acute pancreatitis related to tigecycline. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29 (9): 890–1. DOI: 10.1097/inf.0b013e3181e83a85.
60. Okon E, Engell C, van Manen R, Brown J. Tigecycline-related pancreatitis: a review of spontaneous adverse event reports. *Pharmacotherapy*. 2013; 33 (1): 63–8. DOI: 10.1002/phar.1159.
61. Hanline MH Jr. Acute pancreatitis caused by ampicillin. *South Med J*. 1987; 80 (8): 1069. DOI: 10.1097/00007611-198708000-00049.
62. Mann S, Thillainayagam A. Is ciprofloxacin a new cause of acute pancreatitis? *J Clin Gastroenterol*. 2000; 31 (4): 336. DOI: 10.1097/00004836-200012000-00014.
63. Sung HY, Kim JJ, Lee HJ et al. Acute pancreatitis secondary to ciprofloxacin therapy in patients with infectious colitis. *Gut Liver*. 2014; 8 (3): 265–70. DOI: 10.5009/gnl.2014.8.3.265.
64. Barrett PV, Thier SO. Meningitis and pancreatitis associated with sulfamethazole. *N Engl Med*. 1963; 268 (1): 36–7. DOI: 10.1056/NEJM196301032680109.
65. Plotnick BH, Cohen I, Tsang T, Cullinane T. Metronidazole-induced pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1985; 103 (6) (Pt 1): 891–2. DOI: 10.7326/0003-4819-103-6-891.
66. Sanford KA, Mayle JE, Dean HA, Greenbaum DS. Metronidazole associated pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1988; 109: 756–7.
67. Cellarico A, Warschauer C, Burakoff R. Metronidazole-induced pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84 (8): 958–60. PMID: 2756988.
68. Corey WA, Doebbeling BN, DeJong KJ, Britigan BE. Metronidazole-induced acute pancreatitis. *Rev Infect Dis*. 1991; 13 (6): 1213–5. DOI: 10.1093/clinids/13.6.1213.
69. Sura ME, Heinrich KA, Suseno M. Metronidazole-associated pancreatitis. *Ann Pharmacother*. 2000; 34 (10): 1152–5. DOI: 10.1345/aph.10021.
70. Feola DJ, Thornton AC. Metronidazole-induced pancreatitis in a patient with recurrent vaginal trichomoniasis. *Pharmacotherapy*. 2002; 22 (11): 1508–10. DOI: 10.1592/phco.22.11.1508.33691.
71. Nigwekar SJ, Casey KJ. Metronidazole-induced pancreatitis. A case report and review of literature. *JOP*. 2004; 5 (6): 516–9. PMID: 15536294.
72. O'Halloran E, Hogan A, Mealy K. Metronidazole-induced pancreatitis. *HPB Surg*. 2010; 2010: 1–4. DOI: 10.1155/2010/523468.
73. Murphy SA, Josephs AS. Acute Pancreatitis Associated With Pentamidine Therapy. *Arch Intern Med*. 1981; 141 (1): 56–58. DOI: 10.1001/archinte.1981.00340010052013.
74. Salmeron S, Petitprez P, Kallama C, Herve P, Brivet F, Simonneau G, Duroux P, Regnier B. Pentamidine and pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1986; 105 (1): 140–1. DOI: 10.7326/0003-4819-105-1-140-2.
75. Zuger A, Wolf BZ, el-Sadr W, Simberloff MS, Rahal JJ. Pentamidine-associated fatal acute pancreatitis. *JAMA*. 1986; 256 (17): 2383–5. PMID: 3490588.
76. Herer B, Chinet T, Labrune S, Collignon M, Chretien J, Huchon G. Pancreatitis associated with pentamidine by aerosol. *BMJ*. 1989; 298 (6673): 605. DOI: 10.1136/bmj.298.6673.605-a.
77. Kumar S, Schnadig VJ, MacGregor MG. Fatal acute pancreatitis associated with pentamidine therapy. *Am J Gastroenterol*. 1989; 84 (4): 451–3. PMID: 2784622.
78. Schwartz MS, Cappel M. Pentamidine-associated pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 1989; 34 (10): 1617–20. DOI: 10.1007/BF01537122.
79. Hart CC. Aerosolized pentamidine and pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1989; 111 (8): 691. DOI: 10.7326/0003-4819-111-8-691-1.
80. Pauwels A, Eliasiewicz M, Larrey D, Lacassin F, Poirier JM, Meyohas MC, Frotier J. Pentamidine-induced acute pancreatitis in a patient with AIDS. *J Clin Gastroenterol*. 1990; 12 (4): 457–9. DOI: 10.1097/00004836-199008000-00022.
81. O'Neil MG, Selub SE, Hak LJ. Pancreatitis during pentamidine therapy in patients with AIDS. *Clin Pharm*. 1991; 10 (1): 56–9. PMID: 1999087.
82. Wood G, Welzig N, Hogan P, Whitby M. Survival from pentamidine induced pancreatitis and diabetes mellitus. *Aust N Z J Med*. 1991; 21 (3): 341–2. DOI: 10.1111/j.1445-5994.1991.tb04702.x.
83. Villamil A, Hammer RA, Rodriguez FH. Edematous pancreatitis associated with intravenous pentamidine. *South Med J*. 1991; 84 (6): 796–8. PMID: 2052980.
84. Millard PS, van der Horst C. Reversible diabetes mellitus after intravenous pentamidine. *Am J Med*. 1991; 91 (4): 442. DOI: 10.1016/0002-9343(91)90169-x.
85. Klatt EC. Pathology of pentamidine-induced pancreatitis. *Arch Pathol Lab Med*. 1992; 116 (2): 162–4. PMID: 1733411.
86. Saulea J, Gea JG, Aguar MC, Aran X, Pastó M, Broquetas JM. Probable pentamidine-induced acute pancreatitis. *Ann Pharmacother*. 1994; 28 (1): 52–3. DOI: 10.1177/106002809402800111.
87. Foisy MM, Slayter KL, Hewitt RG, Morse GD. Pancreatitis during intravenous pentamidine therapy in an AIDS patient with prior exposure to didanosine. *Ann Pharmacother*. 1994; 28 (9): 1025–8. DOI: 10.1177/106002809402800905.
88. Singh G, el-Gadi SM, Sparks RA. Pancreatitis associated with aerosolized pentamidine. *Genitourin Med*. 1995; 71 (2): 130–1. DOI: 10.1136/sti.71.2.130.
89. Murphy RL, Noskin GA, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis associated with aerosolized pentamidine. *Am J Med*. 1990 May; 88 (5N): 53N–56N. PMID: 2368775.
90. Yi PH, Veltre DR, Kuffab JS, Rangan V, Norton L. Acute groove pancreatitis due to isoniazid. *Neth J Med*. 2013 Mar; 71 (2): 104. PMID: 23462062.
91. Mattioni S, Zamy M, Mechai F, Raynaud JJ, Chabrol A, Afalo V, Biour M, Bouchaud O. Isoniazid-induced recurrent pancreatitis. *JOP*. 2012; 13 (3): 314–6. PMID: 22572141.
92. Pandey AS, Surana A. Isoniazid-induced recurrent acute pancreatitis. *Trop Doct*. 2011; 41 (4): 249–50. DOI: 10.1258/td.2011.110127.
93. Rabassa AA, Trey G, Shukla U, Samo T, Anand BS. Isoniazid-induced acute pancreatitis. *Ann Intern Med*. 1994; 121 (6): 433–4. DOI: 10.7326/0003-4819-121-6-199409150-00007.
94. Stephenson I, Wiselka MJ, Qualie MJ. Acute pancreatitis induced by isoniazid in the treatment of tuberculosis. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (7): 2271–2. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.03984.x.
95. Chan KL, Chan HS, Lui SF, Lai KN. Recurrent acute pancreatitis induced by isoniazid. *Tuber Lung Dis*. 1994; 75 (5): 383–5. DOI: 10.1016/0962-8479(94)90086-8.
96. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Li PK. Recurrent acute pancreatitis after isoniazid. *Neth J Med*. 2004; 62 (5): 172–4. PMID: 15366703.
97. Kvale PA, Parks RD. Letter: Acute abdomen. An unusual reaction to isoniazid. *Chest*. 1975; 68 (2): 271–2. DOI: 10.1378/chest.68.2.271a.
98. Jin CF, Sable R. Isoniazid-induced acute hepatitis and acute pancreatitis in a patient during chemoprophylaxis. *J Clin Gastroenterol*. 2002; 35 (1): 100–1. DOI: 10.1097/00004836-200207000-00024.
99. Saleem AF, Arab S, Naz FQ. Isoniazid induced acute pancreatitis in a young girl. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2015; 25 (4): 299–300. PMID: 25899200.
100. Izzedine H, Launay-Vacher V, Storme T, Deray G. Acute pancreatitis induced by isoniazid. *Am J Gastroenterol*. 2001; 96 (11): 3208–9. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2001.05288.x.
101. Dickson I. Acute pancreatitis following administration of isoniazid acid hydrazide; report of a case. *Br J Tuberc Dis Chest*. 1994; 50 (3): 277–8. DOI: 10.1016/S0366-0869(95)80036-1.
102. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Li PK. Recurrent acute pancreatitis after isoniazid. *Neth J Med*. 2004; 62 (5): 172–4. PMID: 15366703.
103. Chan KL, Chan HS, Lui SF, Lai KN. Recurrent acute pancreatitis induced by isoniazid. *Tuber Lung Dis*. 1994; 75 (5): 383–5. DOI: 10.1016/0962-8479(94)90086-8.
104. Chaudhari S, Park J, Anand BS, Pimstone NR, Dieterich DT, Batash S, Bini EJ. Acute pancreatitis associated with interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci*. 2004; 49 (6): 1000–6. DOI: 10.1023/b: ddas.0000034562.17003.50.
105. Cechi E, Forte P, Cini E, Banchelli G, Ferlito C, Mugelli A. Pancreatitis induced by pegylated interferon alfa-2b in a patient affected by chronic hepatitis C. *Emerg Med Australas* 2004; 16 (5-6): 473–5. DOI: 10.1111/j.1742-6723.2004.00653.x.
106. Weber A, Carbonnel F, Simon N et al. Severe acute pancreatitis related to the use of adefovir in a liver transplant recipient. *Gastroenterol Clin Biol*. 2008; 32 (2): 247–249 DOI: 10.1016/j.gcb.2008.01.028.
107. Di Martino V, Ezenfis J, Benhamou Y et al. Severe acute pancreatitis related to the use of nevirapine in HIV infection: report of a case with positive challenge. *AIDS Lond Engl*. 1999; 13 (11): 1421–1423. DOI: 10.1097/00002030-199907300-00028.
108. Bilal JM, Carvalho-Filho RJ, Mota CFMG, Fucuta P da S, Ferraz MLCG. Acute pancreatitis associated with boceprevir: a case report. *Braz J Infect Dis Off Publ Braz Soc Infect Dis*. 2014; 18 (4): 454–456. DOI: 10.1016/j.bjid.2014.03.008.
109. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic adverse reactions to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2007; 48 (7): 1223–44. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.01041.x.
110. Laczek JT, Shrestha M, Kortan ND, Lake JM. Carbamazepine-induced pancreatitis with positive rechallenge. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44 (2): 153–4. DOI: 10.1097/MCG.0b013e3181a0e531.
111. Steer ML, Meldolesi J. The cell biology of experimental pancreatitis. *N Engl J Med*. 1987; 316 (3): 144–50. DOI: 10.1056/NEJM198701153160306.
112. Остроумова О.Д., Качан В.О. Лекарственно-индуцированный панкреатит. Лечебное дело. 2020; 3: 14–25. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251.
- Остроумова О.Д., Качан В.О. Drug-induced pancreatitis. Medical Business. 2020; 3: 14–24. (In Russ.) DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12251.

Статья поступила / Received 27.08.21

Получена после рецензирования / Revised 08.09.21

Принята в печать / Accepted 10.09.21

Сведения об авторах

Филиппова Анастасия Витальевна, ординатор кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: filippova.96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3081-602X

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Павлеева Елена Евгеньевна, к.м.н., ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней и гастроэнтерологии³. E-mail: pavleeva.elena@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2923-6450

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Filippova Anastasia V., first-year intern of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹. E-mail: filippova.96@mail.ru. ORCID: 0000-0003-3081-602X

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbidity Pathology¹, professor of Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

Pavleeva Elena E., PhD Med, assistant at Dept of Propedeutics of Internal Diseases and Gastroenterology³. E-mail: pavleeva.elena@mail.ru. ORCID: 0000-0002-2923-6450

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²Moscow State University of Medicine and Dentistry n.a. A.I. Evdokimov, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Филиппова А.В., Павлеева Е.Е., Остроумова О.Д. Лекарственные препараты, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированного панкреатита: фокус на редко обсуждаемые классы препаратов. Медицинский алфавит. 2021; (29): 33–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-33-39>

For citation: Filippova A. V., Pavleeva E. E., Ostroumova O. D. Drugs associated with drug-induced pancreatitis: focus on rarely discussed drugs. Medical alphabet. 2021; (29): 33–39. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-33-39>



Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии

Антигипертензивные препараты и ингибиторы протонной помпы

А. И. Листратов¹, Е. В. Алешкович², О. Д. Остроумова^{1,3}

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С. П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

³Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Гипонатриемия (ГН) является одним из ведущих водно-электролитных нарушений в повседневной врачебной практике. Снижение уровня натрия опасно развитием различных осложнений. Поэтому для эффективной профилактики ГН и ее осложнений особое внимание следует уделять модифицируемым факторам риска. Одной из важных причин, приводящих к ГН, являются лекарственные средства (ЛС). Наиболее часто ГН развивается на фоне терапии тиазидными и тиазидоподобными диуретиками. Факторами риска ее развития являются тиазид-индуцированная ГН в анамнезе, пожилой возраст, женский пол, низкая масса тела и гипокалиемия. Проблема тиазид-индуцированной ГН требует дальнейшего изучения патогенетических механизмов и определения генетических факторов, лежащих в ее основе. Необходимо также помнить о возможности развития ГН на фоне таких препаратов, широко применяемых в терапевтической практике, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторы протонной помпы (ИПП). У пациентов, получающих терапию перечисленными препаратами, необходимо уделять внимание возможным клиническим проявлениям ГН и определять уровень натрия в динамике, что позволит эффективно профилировать развитие данного нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипонатриемия, лекарственно-индуцированная гипонатриемия, нежелательные реакции, лекарственные средства, тиазидные диуретики, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, ингибиторы протонной помпы.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Drugs associated with drug-induced hyponatremia Focus on antihypertensive drugs and proton pump inhibitors

A. I. Listratov¹, E. V. Aleshckovich², O. D. Ostroumova^{1,3}

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. S. P. Botkin, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Hyponatremia (HN) is one of the leading water-electrolyte disorders in daily medical practice. A decrease in sodium level is dangerous with the development of various complications. Therefore, for effective prevention of HN and its complications, special attention should be paid to modifiable risk factors. One of the important causes leading to HN is drugs. Most often, HN develops during therapy with thiazide and thiazide-like diuretics. Risk factors for its development are history of thiazide-induced HN, advanced age, female sex, low body weight, and hypokalemia. The problem of thiazide-induced HN requires further study of the pathogenetic mechanisms and determination of the genetic factors underlying it. It is also necessary to remember about the possibility of HN development against the background of such drugs widely used in therapeutic practice as blockers of the renin-angiotensin-aldosterone system and proton pump inhibitors. In patients receiving therapy with the listed drugs, it is necessary to pay attention to the possible clinical manifestations of HN and to determine the sodium level in dynamics, which will effectively prevent the development of this disorder.

KEY WORDS: hyponatremia, drug-induced hyponatremia, adverse drug reaction, drugs, thiazide diuretics, RAAS blockers, proton pump inhibitors.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest.

Список сокращений

АД – артериальное давление
АДГ – антидиуретический гормон
АПФ – ангиотензинпревращающий фермент
БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II
ГН – гипонатриемия
ГХТ – гидрохлоротиазид
иАПФ – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента
ИПП – ингибиторы протонной помпы
ЛИ – лекарственно-индуцированная
ЛИ ГН – лекарственно-индуцированная гипонатриемия

ЛС – лекарственное (–ые) средство (–а)
НР – нежелательные реакции
ОЦК – объем циркулирующей крови
РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система
РКИ – рандомизированные контролируемые исследования (РКИ)
СКФ – скорость клубочковой фильтрации
СНСАДГ – синдром неадекватной секреции антидиуретического гормона
PGT – prostaglandin transporter (транспортер простагландина)

Гипонатриемия (ГН) – снижение концентрации натрия в сыворотке крови. ГН является одним из самых значимых в клинической практике дизэлектrolитных нарушений [1]. Снижение уровня натрия встречается чаще, чем прочие нарушения баланса ионов, и может приводить к различным осложнениям. Для острой ГН более характерны неврологические осложнения, такие как нарушения сознания вплоть до комы, судороги, для хронической – увеличение частоты падений и переломов, когнитивный дефицит [2]. Следовательно, очень важно знать об этиологических факторах ГН, особенно о тех, которые являются модифицируемыми, и профилактировать развитие данного нарушения. Одним из ведущих факторов снижения уровня натрия является прием некоторых лекарственных средств (ЛС), в таком случае используется понятие лекарственно-индуцированной (ЛИ) ГН [3]. В данной статье будут обсуждаться отдельные препараты, применяемые в повседневной терапевтической практике, прием которых может приводить к развитию ЛИ ГН.

Авторы работ, посвященных как ГН в целом, так и ЛИ ГН в частности, сходятся во мнении, что одной из ведущих причин снижения уровня натрия является прием тиазидных и тиазидоподобных диуретиков [4]. Частота развития ГН на фоне приема гидрохлоротиазида (ГХТ) достигает 38,7 % [5]. Кроме того, риск госпитализации в связи с ГН в течение первой недели с начала терапии тиазидами возрастает почти в 50 раз [6]. Несколько менее изучена связь ГН с приемом таких чрезвычайно широко применяемых в повседневной врачебной практике групп ЛС, как блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и ингибиторы протонной помпы (ИПП) [7, 8]. Однако в последние годы проблема ЛИ ГН на фоне приема данных препаратов привлекает к себе пристальное внимание исследователей ввиду того, что терапию данными препаратами получают миллионы пациентов по всему миру, поэтому даже не очень широко распространенная нежелательная реакция (НР) может иметь важное значение. Так, уже имеются данные о том, что распространенность ЛИ ГН на фоне приема блокаторов РААС может достигать 50 % [7]. А связь между приемом ИПП и госпитализацией в связи с ГН установлена в популяционных исследованиях [8].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики

К тиазидным диуретикам относят ГХТ, хлорталид, к тиазидоподобным – индапамид и хлорталидон. Эти две подгруппы диуретиков имеют сходный механизм действия – ингибирование тиазид-чувствительного натрий-хлорного котранспортера в дистальных извитых канальцах, который ответственен за реабсорбцию 5–7 % Na^+ в почках [9]. Тиазидоподобные диуретики по химической структуре похожи на тиазидные, но все-таки имеют некоторые отличия. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики применяются в качестве антигипертензивных препаратов уже более 60 лет, и в настоящее время они по-прежнему находятся среди пяти основных классов антигипертензивных препаратов [10]. Их эффективность в предотвращении всех вариантов сердечно-сосудистых

осложнений и смертности подтверждена в рандомизированных контролируемых исследованиях (РКИ), исследованиях реальной клинической практики и метаанализах [10]. Однако данные препараты имеют ряд побочных эффектов, среди них и развитие тиазид-индуцированной ГН.

Актуальность

ГН, индуцированная приемом тиазидов, имеет очень важное клиническое значение. Тиазидные диуретики являются частой причиной ГН у госпитализированных пациентов: частота ГН на фоне приема тиазидных диуретиков оценивается в 11 % [11]. Более того, имеются данные о том, что тиазидные диуретики являются причиной не только большинства случаев ЛИ ГН, но и наиболее частой причиной ГН в целом [12]. Прием тиазидов может приводить и к тяжелой ГН: так, на фоне лечения тиазидами риск развития тяжелой ГН в восемь раз выше по сравнению с теми, кто не получает подобную терапию [13]. Согласно шведскому популяционному исследованию, терапия тиазидами ассоциирована с более чем трехкратным увеличением риска госпитализации в связи с ГН [6]. По данным другого исследования, терапия диуретиками данного класса присутствует чаще, чем у каждого четвертого госпитализированного пациента с ГН, причем риск госпитализации возрастает сразу после начала приема тиазидов и является наиболее значимым в течение месяца после инициации терапии [6]. Особое внимание, согласно результатам исследований, необходимо обратить на первую неделю после начала терапии тиазидными диуретиками: риск госпитализации в связи с ГН на данном временном отрезке возрастает почти в 50 (!) раз, а затем с течением времени прогрессивно снижается, однако все равно остается повышенным [6].

Большинство приведенных данных относятся именно к тиазидным диуретикам, либо в исследованиях не анализировались тиазидные и тиазидоподобные диуретики по отдельности, в отношении последних данных литературы существенно меньше. Однако существуют работы, в которых проводилось сравнение данных подгрупп диуретиков. Так, согласно ретроспективному исследованию, проведенному в Саудовской Аравии [5], частота ГН достигает 38,7 % на фоне приема ГХТ, а на фоне приема индапамида развивается с частотой 37,3 %. Частота развития хлорталидон-индуцированной ГН составляет 4,1 % [14]. Однако оценки, приведенные в разных работах, не следует напрямую сравнивать между собой ввиду различного дизайна исследований. Так, согласно данным J. Van Blijderveen и соавт. [15], на фоне приема хлорталидона в эквивалентной дозе, по сравнению с ГХТ, риск ГН возрастает. Однако для контроля артериального давления доза хлорталидона обычно ниже, что компенсирует увеличение риска развития ГН. В то же время, согласно результатам другого популяционного исследования, у лиц старше 66 лет прием хлорталидона был ассоциирован с повышением риска госпитализации в связи с ГН в 1,7 раза по сравнению с ГХТ [16]. Такие различия послужили причиной проведения метаанализа, в котором сравнивались эффективность и безопасность

тиазидных диуретиков по сравнению с тиазидоподобными. Согласно его результатам, риск развития ГН на фоне приема обеих групп ЛС не различался [17].

Впрочем, при обсуждении вопроса о распространенности тиазид-индуцированной ГН необходимо отметить, что в метаанализах и данных регистров значительная часть пациентов получали различные препараты-индукторы ЛИ ГН помимо тиазидов, такие, как, например, антидепрессанты [18, 19]. Следовательно, при подозрении на тиазид-индуцированную ГН для выявления возможного (-ых) препарата (-ов)-индуктора (-ов) необходим очень тщательный сбор фармакологического анамнеза по определенной схеме [20].

Патофизиологические механизмы

Несмотря на то что ГН является известной и хорошо изученной НР тиазидных диуретиков, ее патогенез остается полностью не исследованным. Тиазидные диуретики вызывают ГН за счет нескольких механизмов: ингибирования реабсорбции натрия, как ни парадоксально – нарушения экскреции свободной воды и задержки жидкости, повышенного потребления жидкости и других, более сложных механизмов, которые в настоящее время активно изучаются [21].

Нарушение реабсорбции натрия. Тиазиды ингибируют натрий-хлорный котранспортер, который реабсорбирует Na^+ и Cl^- в дистальных извитых канальцах, тем самым оказывая максимальное влияние на разбавление мочи [22].

Нарушение экскреции свободной жидкости может быть опосредовано несколькими механизмами. К ним относятся снижение поступления фильтрата к дистальным канальцам за счет снижения скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и увеличение реабсорбции в проксимальных канальцах [23, 24]. Кроме того, тиазиды увеличивают проницаемость собирательных трубочек [24]. Проницаемость увеличивается как антидиуретическим гормон (АДГ)-зависимым, так и АДГ-независимым путями. Снижение объема циркулирующей крови (ОЦК) ведет к нарушению концентрационной способности почек за счет уменьшения поступления жидкости в сегменты нефрона, ответственные за процессы реабсорбции, а также стимулирует независимую от осмолярности крови секрецию АДГ [22]. В свою очередь, АДГ-независимый механизм увеличения проницаемости осуществляется путем увеличения концентрации простагландина E_2 в просвете канальца, что приводит к активации аквапоринов A_2 в отсутствие АДГ и снижению экскреции свободной воды [21]. Также тиазиды *in vitro* обладают прямым влиянием на проницаемость собирательных трубочек независимо от АДГ [25, 26]. Имеются сообщения о парадоксальном антидиуретическом эффекте ГХТ, связанном с нарушением регуляции аквапорина-2 в случае нефрогенного несахарного диабета [27].

Повышенное потребление воды. У некоторых пациентов с тиазид-индуцированной ГН наблюдались повышенное потребление жидкости и набор веса по сравнению с пациентами контрольной группы [28, 29]. Следовательно, на фоне приема тиазидов может наблюдаться увеличение потребления воды. Однако увеличенное потребление само по себе не будет приводить к ГН без нарушения выведения свободной воды. Поэтому данный механизм вносит лишь дополнительный вклад к снижению выведения свободной жидкости.

У лиц с тиазид-индуцированной ГН эти механизмы могут быть иметь разную степень выраженности, что может объяснять вариативность клинической картины. Многообразие патофизиологических механизмов развития тиазид-индуцированной ГН обуславливает и разницу в частоте ее возникновения на фоне приема тиазидов и на фоне петлевых диуретиков. Петлевые диуретики крайне редко приводят к развитию ГН в связи с другой локализацией их действия в нефроне: в противоположность тиазидам, петлевые диуретики ингибируют реабсорбцию хлорида натрия в восходящей части петли Генле [30]. Реабсорбция хлорида натрия в данной части нефрона в норме является первым этапом в образовании гипертонического раствора в медулярном интерстиции, и петлевые диуретики в основном влияют на концентрацию мочи, ограничивая задержку воды и развитие ГН, и даже могут в некоторых случаях использоваться для коррекции уровня натрия [31].

Факторы риска

Факторами риска развития тиазид-индуцированной ГН являются пожилой возраст, наличие в анамнезе ЛИ ГН на фоне приема тиазидных диуретиков, низкая масса тела пациента, женский пол, а также наличие сопутствующей гипокалиемии [11, 33]. Согласно некоторым исследованиям, сахарный диабет второго типа также являлся фактором риска развития ГН [5]. Литературные данные о том, что более высокая доза тиазидов является фактором риска ЛИ ГН, противоречивы: имеются результаты исследований, подтверждающие, что тиазид-индуцированная ГН является дозозависимой [32], но имеются также и данные о том, что риск развития тиазид-индуцированной ГН не зависит от дозы препарата [34].

Пожилой возраст. Предрасположенность к развитию ГН на фоне приема тиазидов в пожилом возрасте связана с меньшей эффективностью выведения свободной воды почками у лиц данной возрастной группы [35]. В ситуации, если у пациента, особенно пожилого, ранее уже были случаи развития ЛИ ГН на фоне приема тиазидных диуретиков, можно предположить, что у него снижена способность к разбавлению мочи и, следовательно, имеется предрасположенность к развитию ЛИ ГН в настоящее время [35].

Низкая масса тела. До конца неясно, почему снижение веса является фактором риска развития ГН. Возможно, это связано с тем, что у лиц с меньшим весом тела концентрация натрия изменяется в большей степени [36].

Женский пол является статистически значимым фактором риска тиазид-индуцированной ГН [21]. В исследованиях до 80 % пациентов с тиазид-индуцированной ГН были женского пола [21, 33]. Возможно, это связано с более низкой массой тела у женщин либо обусловлено гендерными физиологическими различиями [37]. У женщин обнаружена более выраженная экспрессия тиазид-сенситивного натрий-хлорного котранспортера, следовательно, ингибирование данного котранспортера тиазидами приводит к большим потерям натрия у женщин по сравнению с мужчинами [21]. Кроме того, у женщин может быть нарушена экскреция свободной воды.

Доза препарата. Данные о дозозависимом эффекте тиазидов на развитие ГН являются весьма противоречивыми. Имеются исследования, согласно которым высокая доза тиазидов является фактором риска развития ЛИ ГН – лишь 10 % случаев тиазид-индуцированной ГН возникали при применении данных ЛС в низкой дозе [11, 14, 38]. Более того, в некоторых исследованиях было обнаружено, что прием низкой дозы тиазидов увеличивает способность к выведению свободной воды и во многих случаях даже может приводить к нормализации уровня натрия в случаях пограничной ГН [39]. Но, с другой стороны, имеются данные о том, что индапамид пролонгированного высвобождения в дозе 1,5 мг приводил к развитию тяжелой (ниже 125 ммоль/л) ГН [40]. Вероятнее всего, тиазид-индуцированная ГН является дозозависимой НР, что подтверждается в большинстве исследований [41, 42].

При обсуждении данного вопроса необходимо упомянуть, что, хотя у некоторых пациентов, получающих терапию тиазидами, и развивается ЛИ ГН, в среднем уровень натрия в популяции таких пациентов остается неизменным, данный факт подразумевает наличие определенных подгрупп пациентов, приверженных к развитию данной НР [41]. Подтверждением этому может служить тот факт, что у пациентов с тиазид-индуцированной ГН в анамнезе наблюдался рецидив после возобновления терапии диуретиками этой группы, причем всего лишь после однократного приема препарата [28, 43]. Следовательно, можно предположить, что имеется генетическая предрасположенность к развитию ГН.

Генетические факторы. Предполагается, что белки, кодируемые дефектным геном, находятся в дистальном отделе нефрона и приводят к снижению реабсорбции натрия, неадекватной задержке жидкости или комбинации данных факторов [34]. Одним из таких генов-кандидатов для фармакогенетического тестирования был выбран ген *SLCO2A1*, кодирующий белок PGT (prostaglandin transporter [транспортер простагландина]) [44]. Данный ген-кандидат, возможно, играющий важную роль в развитии тиазид-индуцированной ГН, изучался в связи с тем, что один из его продуктов, PGT, регулирует процесс реабсорбции воды. А именно нарушения данного процесса, как считается, ассоциированы с развитием тиазид-индуцированной ГН [44]. Была обнаружена прямая связь между полиморфизмом гена *SLCO2A1* и развитием тиазид-индуцированной ГН: около половины пациентов с тиазид-индуцированной ГН являлись носителем однонуклеотидного полиморфизма данного гена [45]. Следовательно, снижение активности *SLCO2A1* в собирательных трубочках приводит к тиазид-индуцированной ГН путем увеличения проницаемости даже в отсутствие АДГ [45]. Данные фармакогенетических исследований могут помочь в ответе на вопрос, почему ГН развивается лишь у части пациентов, принимающих тиазиды. По мнению авторов, обнаруживших связь между генетическими особенностями и развитием ЛИ ГН на фоне тиазидов, возможное влияние генетических мутаций в гене *SLCO2A1* в обычных условиях компенсируется, но манифестирует при приеме тиазидов [44]. У носителей полиморфизмов данного гена комбинация влияния ЛС и увеличения проницаемости в собирательных трубочках из-за снижения активности гена приводит к развитию ЛИ ГН [44].

Гипокалиемия представляет собой еще один фактор риска ГН: снижение сывороточного калия ведет к компенсаторной транслокации ионов натрия из внеклеточной среды во внутриклеточное пространство, что также усугубляет дефицит натрия в крови и способствует развитию жажды. Кроме того, гипокалиемия, в том числе ассоциированная с приемом тиазидов, может потенцировать осморцептор-опосредованную секрецию АДГ [22].

Клиническая картина

Клинические проявления тиазид-индуцированной ГН схожи с таковыми, которые возникают при снижении уровня натрия вследствие других причин [46]. Клиника тиазид-индуцированной ГН проявляется по-разному, может развиваться остро либо постепенно, варьировать от умеренной до тяжелой, от асимптомной до симптомной. От 50 до 90 % описанных случаев ГН развивались в течение первых 2 недель от момента начала приема тиазидных диуретиков, в большинстве случаев снижение уровня натрия происходит в течение нескольких часов после назначения ЛС, а развитие тяжелой ГН – менее чем за 48 часов [30]. Однако необходимо отметить, что ГН может развиваться в любое время в период назначения препаратов этого класса [32]. Данное явление может объясняться тем, что после начала терапии возникает умеренная ГН, а с течением времени дополнительные факторы приводят к дальнейшему снижению уровня натрия и возникновению симптомов, что в конечном итоге может даже потребовать госпитализации пациента [6].

Умеренная ГН, при которой уровень сывороточного натрия составляет от 125 до 132 ммоль/л, обычно является асимптомной, хотя может сопровождаться появлением неспецифических симптомов, таких как тошнота или рвота [39]. Более выраженное снижение уровня натрия также может быть асимптомным, а может проявляться падениями, слабостью, тошнотой, рвотой, болью в животе [18]. Описана также манифестация в виде судорог, спутанности сознания, комы [38, 47]. Необходимо отметить, что указанные данные получены из исследований, в которых изучались различные диуретики, как тиазидные, так и тиазидоподобные.

В лабораторных данных, помимо снижения уровня натрия, наблюдается гипоурикемия вследствие увеличенной экскреции мочевой кислоты, азот мочевины, креатинин могут быть на нижней границе нормы [48, 49].

Лечение

Лечение тиазид-индуцированной ГН состоит из отмены диуретика, диеты с повышенным содержанием калия, ограничения потребляемой жидкости. У асимптомных пациентов чаще всего достаточно отменить тиазидный диуретик, ограничить потребляемую жидкость до 1000 мл в сутки и увеличить потребление соли, назначения физиологического раствора не требуется [39]. В более тяжелых случаях возможно назначение фуросемида, изотонического раствора хлорида натрия [32]. В случае развития острой (до 48 часов), тяжелой (ниже 125 ммоль/л) либо симптомной ГН, необходимо назначение 3-процентного гипертонического раствора хлорида натрия для профилактики вклинения головного мозга [1, 50]. У тех пациентов, у которых наблюдаются

низкие уровни мочевой кислоты, мочевины и креатинина, физиологический раствор не восстановит уровень концентрации натрия. В таких случаях предпочтительно назначение гипертонического раствора. Назначение фуросемида совместно с гипертоническим раствором может увеличить клиренс свободной воды и тем самым ускорить увеличение уровня натрия без перегрузки объемом [51]. В дальнейшем рекомендована также коррекция антигипертензивной терапии – замена тиазидного диуретика на блокатор кальциевых каналов, если это возможно [39].

Профилактика

Не следует назначать тиазиды тем пациентам, у которых уже имеется в анамнезе тиазид-индуцированная ГН [32]. Несмотря на то что в последних исследованиях говорится об отсутствии связи между дозировкой тиазидов и риском развития ГН, в некоторых работах такая связь все же наблюдалась, следовательно, для профилактики тиазид-индуцированной ГН терапию тиазидными диуретиками рекомендуется начинать с низких доз препаратов [39]. Кроме того, желательно определять уровень Na^+ в течение первых суток от начала терапии препаратами данного класса, поскольку на фоне терапии тиазидами, как уже было упомянуто выше, он может снизиться в течение нескольких часов после начала терапии данными ЛС [30]. Если степень снижения не превышает нескольких ммоль/л, следует продолжить терапию тиазидными диуретиками и повторно определить уровень натрия через 1–2 дня [52]. Кроме того, всех пациентов, получающих данную терапию, необходимо предупреждать о недопустимости потребления излишних объемов жидкости [52].

Таким образом, проблема тиазид-индуцированной ГН является чрезвычайно важной. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики очень широко применяются в повседневной практике и являются одной из ведущих причин ЛИ ГН. Согласно немногочисленным литературным данным, различия в частоте развития ГН на фоне этих двух подгрупп диуретиков не обнаружены. Патогенез развития снижения уровня натрия является сложным, многокомпонентным и до конца не изученным. Преобладание различных патогенетических механизмов обуславливает вариативность клинической картины, а генетические особенности, возможно, определяют предрасположенность к развитию к данного дизэлектrolитного нарушения. Ввиду широкой распространенности тиазид-индуцированной ГН необходимо обращать внимание на факторы риска ее возникновения, особенно тщательно мониторировать состояние больного и уровень натрия в сыворотке крови в первые недели от начала терапии и оценивать в динамике любые жалобы пациента, которые могут свидетельствовать о снижении уровня натрия. Несмотря на то что в последних исследованиях говорится об отсутствии связи между дозировкой тиазидов и риском развития ГН, в некоторых работах такая связь наблюдалась, поэтому терапию тиазидными диуретиками рекомендуется начинать с низких доз препаратов. Для разработки индивидуальной оценки риска развития ГН у каждого пациента из многих, получающих терапию данными препаратами, с целью повышения эффективности профилактических мероприятий необходимо дальнейшее изучение патогенетических механизмов тиазид-индуци-

рованной ГН, проведение фармакогенетических исследований и разработка персонализированного подхода к назначению терапии тиазидными диуретиками.

Другие антигипертензивные препараты: блокаторы РААС

Связь между ГН и назначением таких антигипертензивных препаратов, как блокаторы РААС (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента [иАПФ] и блокаторы рецепторов ангиотензина II [БРА]), в течение длительного времени не изучалась. Более того, иАПФ успешно использовались для восстановления сниженного уровня натрия у пациентов с сердечной недостаточностью, что связывали с улучшением способности почек к разведению [3, 53]. Лишь в последние несколько лет были опубликованы сначала отдельные случаи развития ГН на фоне терапии блокаторами РААС, такими как эналаприл, лизиноприл, рамиприл, а затем были выполнены популяционные и проспективные клинические исследования, подтверждающие данную связь [7, 54].

Распространенность ЛИ ГН на фоне приема иАПФ и БРА в целом может достигать 50,0%, составляя 60,0% для эналаприла и 12,5% для лозартана, однако данная разница между препаратами двух классов статистически незначима [54].

Патофизиологический механизм развития ЛИ ГН на фоне терапии иАПФ, как предполагается, обусловлен тем, что в головном мозге данные ЛС не ингибируют превращение ангиотензина I в ангиотензин II. Ангиотензин I в головном мозге в увеличенных концентрациях превращается в ангиотензин II, что стимулирует жажду и секрецию АДГ [55]. Механизм развития ЛИ ГН на фоне терапии БРА объясняется снижением реабсорбции натрия [56].

Факторами риска являются пожилой и старческий возраст (отмечено, что частота развития ГН на фоне приема блокаторов РААС выше в группе пациентов 56–75 лет по сравнению с пациентами 44–55 лет [54]), мужской пол [54], исходный уровень Na^+ менее 140 ммоль/л [57].

Клиническая картина. Чаще всего ЛИ ГН на фоне приема блокаторов РААС является случайной находкой, обнаруживается преимущественно в течение месяца от начала терапии, хотя может развиваться и спустя годы после начала приема данных препаратов. Возможно, развитие ЛИ ГН провоцируется водной нагрузкой или другими внешними факторами, влияющими на скомпрометированный под действием иАПФ/БРА уровень секреции АДГ [57].

Лечение. Главное в лечении – это отмена препарата [57]: после отмены препарата-индуктора во всех случаях происходило восстановление уровня натрия в течение недели. Так как в случае повторного назначения иАПФ у некоторых пациентов происходил рецидив ЛИ ГН, дальнейшая терапия препаратами этой группы не рекомендуется. Предполагается, что БРА не влияет на секрецию АПФ, следовательно, в случае развития ЛИ ГН на фоне приема иАПФ может быть возможным назначение БРА для дальнейшей антигипертензивной терапии [57].

Таким образом, проблема ЛИ ГН, индуцированной блокаторами РААС, является сложной и до конца не изученной. Неясно, почему секреция АДГ на фоне приема препаратов данного класса оказывается нарушенной только

у небольшого числа пациентов, почему ГН наблюдалась на фоне лечения лишь некоторыми ЛС данной группы, хотя между препаратами-индукторами и остальными ее представителями не найдено принципиальных фармакокинетических различий [58]. Также обращают на себя внимание случаи успешной коррекции ЛИ ГН с помощью иАПФ у пациентов с сердечной недостаточностью.

Следовательно, проблема ЛИ ГН на фоне приема иАПФ/БРА является противоречивой, до конца не решенной, требует дальнейшего патофизиологического обоснования и клинических исследований. Однако приведенные данные напоминают клиницистам о важности мониторинга уровня Na^+ на фоне приема данных препаратов.

Ингибиторы протонной помпы (ИПП)

Распространенность. Частота развития ГН на фоне приема ИПП неизвестна, литературные данные ограничены описанием отдельных клинических случаев, небольшими наблюдательными исследованиями. Однако Н. Falhammar и соавт. [8] на основании данных популяционного исследования выявили взаимосвязь между приемом ИПП (кроме лансопризола) и госпитализациями в связи с развитием ГН. Авторы подчеркивают, что, несмотря на то что данная НР является редкой и частота ее не установлена, даже редкий побочный эффект может иметь большое значение, поскольку эта группа препаратов очень широко используется.

Патофизиологический (-ие) механизм (-ы). Наиболее вероятно, развитие ЛИ ГН на фоне приема ИПП связано с развитием СНСАДГ [3]. Также определенную роль в развитии ЛИ ГН на фоне терапии ИПП может играть формирование сольтеряющей почки, однако этот механизм представляется менее вероятным [59].

Фактором риска развития ИПП-индуцированной ГН считают пожилой возраст [60].

Клиническая картина. ГН на фоне приема ИПП может быть бессимптомной и являться случайной находкой [61], описано также развитие тошноты, рвоты и головокружения [62].

Лечение. Согласно литературным данным, при олепразол-индуцированной ГН назначение дополнительного количества соли и (или) ограничение жидкости не приводит к нормализации уровня натрия и улучшению состояния пациента, эффективна лишь отмена препарата [62]. Рецидив ЛИ ГН описан как при применении того же ИПП, так и при использовании другого ЛС из данной группы [61, 63]. Когда уровень натрия восстановится после отмены препарата, для лечения основного заболевания возможно назначение ранитидина — на фоне лечения данным ЛС уровень Na^+ остается в пределах нормы [61]. Также возможно назначение лансопризола, так как при его применении увеличения риска госпитализации в связи с ГН, в отличие от остальных ИПП, не отмечено [8].

Заключение

ГН является значимой проблемой в повседневной клинической практике. Снижение уровня натрия сопровождается различными осложнениями и даже может быть фатальным. В связи с этим необходимо уделять внимание профилактике данного нарушения. Одним из ведущих

факторов снижения уровня натрия является прием тиазидных и тиазидоподобных диуретики. Однако патогенез тиазид-индуцированной ГН и генетические факторы, обуславливающие предрасположенность к развитию данного нарушения на фоне терапии, остаются до конца не ясными и активно изучаются в настоящее время. Также в последние несколько лет появляются данные о развитии снижения уровня натрия на фоне тех ЛС, которые ранее не изучались в качестве препаратов-индукторов ГН. К таким препаратам, широко применяемым в клинической практике, относятся антигипертензивные препараты из группы блокаторов РААС и ИПП. Ввиду широкого применения данных ЛС необходимо дальнейшее изучение проблемы ЛИ ГН, ассоциированной с их приемом. Однако уже сейчас можно с уверенностью утверждать, что на фоне терапии как традиционными препаратами — индукторами ЛИ ГН, так и совсем недавно изученными, клиницистам необходимо помнить о возможности развития обсуждаемой НР, внимательно относиться к жалобам пациента и оценивать в динамике уровень натрия в сыворотке крови.

Список литературы / References

1. Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, Annane D, Ball S, Bichet D, Decaux G, Fenske W, Hoorn EJ, Ichai C, Joannidis M, Soupart A, Zietse R, Haller M, van der Veer S, Van Biesen W, Nagler E. Hyponatraemia Guideline Development Group. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol. 2014; 170 (3): G1–47. <https://doi.org/10.1530/EJE-13-1020>
2. Beukhof CM, Hoorn EJ, Lindemans J, Zietse R. Novel risk factors for hospital-acquired hyponatraemia: a matched case-control study. Clin Endocrinol. 2007; 66 (3): 367–372. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2007.02741.x>
3. Liamis G, Milionis H, Elisaf M. A review of drug-induced hyponatremia. Am J Kidney Dis. 2008; 52 (1): 144–53. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2008.03.004>
4. Liamis G, Megapanou E, Elisaf M, Milionis H. Hyponatremia-Inducing Drugs. Front Horm Res. 2019; 52: 167–177. <https://doi.org/10.1159/000493246>
5. Al Qahtani M, Alshahrani A, Alskaini A, Abukhalid N, Al Johani N, Al Ammari M, Al Swaidan L, Binsalih S, Al Sayyari A, Theaby A. Prevalence of hyponatremia among patients who used indapamide and hydrochlorothiazide: a single center retrospective study. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2013; 24 (2): 281–5. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.109574>
6. Mannheimer B, Bergh CF, Falhammar H, Calissendorff J, Skov J, Lindh JD. Association between newly initiated thiazide diuretics and hospitalization due to hyponatremia. Eur J Clin Pharmacol. 2021; 77 (7): 1049–1055. <https://doi.org/10.1007/s00228-020-03086-6>
7. Falhammar H, Skov J, Calissendorff J, Nathanson D, Lindh JD, Mannheimer B. Associations Between Antihypertensive Medications and Severe Hyponatremia: A Swedish Population-Based Case-Control Study. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2020; 105 (10): dgaa194. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa194>
8. Falhammar H, Lindh JD, Calissendorff J, Skov J, Nathanson D, Mannheimer B. Associations of proton pump inhibitors and hospitalization due to hyponatremia: A population-based case-control study. Eur J Intern Med. 2019; 59: 65–69. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2018.08.012>
9. Glover M, O'Shaughnessy KM. Molecular insights from dysregulation of the thiazide-sensitive WNK/SPAK/NCC pathway in the kidney: Gordon syndrome and thiazide-induced hyponatremia. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2013; 40 (12): 876–884. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12115>
10. Кобалава ЖД, Конради АО, Недогода СВ, Шляхто ЕВ, Арутюнов ГП, Баранова ЕИ, Барбараш ОА, Бойцов СА, Вавилова ТВ, Вилевальде СВ, Галаян АС, Глезер МГ, Гриневич ЕН, Гринштейн ЮИ, Драпкина ОМ, Жернакова ЮВ, Звартау НЗ, Кисляк ОА, Козилова НА, Космачева ЕД, Котовская ЮВ, Либис РА, Лопатин ЮМ, Неберидазе ДВ, Недошинов АО, Остроумова ОД, Ошчепкова ЕВ, Ратова ЛГ, Скибицкий ВВ, Ткачева ОН, Чазова ИЕ, Чесникова АИ, Чумакова ГА, Шальнова СА, Шестакова МВ, Якушин СС, Янишевский С. Н. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020; 25 (3): 3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
11. Koralava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, Shlyakhto EV, Arutyunov GP, Baranova EI, Barbarash OL, Boytsov SA, Vavilova TV, Villevalde SV, Galayich AS, Glezer MG, Grineva EN, Grinstein YI, Drapkina OM, Zhernakova YV, Kislyak OA, Kozilova NA, Kosmacheva ED, Kotovskaya YuV, Libis RA, Lopatin Yum, Nebieridze DV, Nedoshinov AO, Ostroumova OD, Oshchepkova EV, Ratova LG, Skibitskiy VV, Tkacheva ON, Chazova IE, Chumnikova GAISA, Shestakova MV, Yakushin SS, Yanishevsky S.N. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Russian Journal of Cardiology. 2020; 25 (3): 3786. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
12. Byatt CM, Millard PH, Levin GE. Diuretics and electrolyte disturbances in 1000 consecutive geriatric admissions. J Roy Soc Med. 1990; 83 (11): 704–708. <https://doi.org/10.1097/00132586-199106000-00030>
13. Liamis G, Christidis D, Alexandridis G, Bairaktari E, Madias NE, Elisaf M. Uric acid homeostasis in the evaluation of diuretic-induced hyponatremia. J Investig Med. 2007; 55 (1): 36–44. <https://doi.org/10.2310/6650.2007.06027>
14. Rodenburg EM, Hoorn EJ, Ruiter R, Lous JJ, Hofman A, Uitterlinden AG, Stricker BH, Visser LE. Thiazide-associated hyponatremia: a population-based study. Am J Kidney Dis. 2013; 62 (1): 67–72. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.365>
15. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension. Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265 (24): 3255–64. <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03460240051027>
16. van Blijdeveene JC, Straus SM, Rodenburg EM, Zietse R, Stricker BH, Sturkenboom MC, Verhamme KM. Risk of hyponatremia with diuretics: chlorthalidone versus hydrochlorothiazide. Am J Med. 2014; 127 (8): 763–71. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2014.04.014>
17. Dhallia IA, Gomes T, Yao Z, Nagge J, Persaud N, Hellings C, Mamdani MM, Juurlink DN. Chlorthalidone versus hydrochlorothiazide for the treatment of hypertension in older adults: a population-based cohort study. Ann Intern Med. 2013; 158 (6): 447–55. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-158-6-201303190-00004>

17. Liang W, Ma H, Cao L, Yan W, Yang J. Comparison of thiazide-like diuretics versus thiazide-type diuretics: a meta-analysis. *J Cell Mol Med*. 2017; 21 (11): 2634–2642. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13205>
18. Barber J, McKeever TM, McDowell SE, Clayton JA, Ferner RE, Gordon RD, Stowasser M, O'Shaughnessy KM, Hall IP, Glover M. A systematic review and meta-analysis of thiazide-induced hyponatraemia: time to reconsider electrolyte monitoring regimens after thiazide initiation? *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 79 (4): 566–577. <https://doi.org/10.1111/bcp.12499>
19. Burst V, Grundmann F, Kubacki T, Greenberg A, Becker I, Rudolf D, Verbalis J. Thiazide-Associated Hyponatremia, Report of the Hyponatremia Registry: An Observational Multicenter International Study. *Am J Nephrol*. 2017; 45 (5): 420–430. <https://doi.org/10.1159/000471493>
20. Сычев ДА, Остроумова ОД, Переверзев АП, Кочетков АИ, Остроумова ТМ, Клепикова МВ, Аляутдинова ИА, Голобородова ИВ. Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике. *Фармаконадзор. Фарматека*. 2020; 6: 113–126.
Sychev DA, Ostroumova OD, Pereverzev AP, Kochetkov AI, Ostroumova TM, Klepikova MV, Alyautdinova IA, Goloborodova IV. Drug-induced diseases: approaches to diagnosis, correction and prevention. *Pharmacovigilance, Farmateca*. 2020; 6: 113–126. <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2020.6.113-126>
21. Filippone EJ, Ruzieh M, Foy A. Thiazide-Associated Hyponatremia: Clinical Manifestations and Pathophysiology. *Am J Kidney Dis*. 2020; 75 (2): 256–264. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.07.011>
22. Chan TY. Drug-induced syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. Causes, diagnosis and management. *Drugs Aging*. 1997; 11 (1): 27–44. <https://doi.org/10.2165/00002512-199711010-00004>
23. Halperin ML, Oh MS, Kamel KS. Integrating effects of aquaporins, vasopressin, distal delivery of filtrate and residual water permeability on the magnitude of water diuresis. *Nephron Physiol*. 2010; 114 (1): 11–17. <https://doi.org/10.1159/000277633>
24. Kamel KS, Halperin ML. The importance of distal delivery of filtrate and residual water permeability in the pathophysiology of hyponatremia. *Nephrol Dial Transplant*. 2012; 27 (3): 872–5. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr790>
25. Calesnick B, Brenner SA. An observation of hydrochlorothiazide in diabetes insipidus. *JAMA*. 1961; 176: 1088–91. <https://doi.org/10.1001/jama.1961.03040260022005>
26. César KR, Magaldi AJ. Thiazide induces water absorption in the inner medullary collecting duct of normal and Brattleboro rats. *Am J Physiol*. 1999; 277 (5): F756–60. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.1999.277.5.F756>
27. Kim GH, Lee JW, Oh YK, Chang HR, Joo KW, Na KY, Earm JH, Knepper MA, Han JS. Antidiuretic effect of hydrochlorothiazide in lithium-induced nephrogenic diabetes insipidus is associated with upregulation of aquaporin-2, Na-Cl co-transporter, and epithelial sodium channel. *J Am Soc Nephrol*. 2004; 15 (11): 2836–43. <https://doi.org/10.1097/01.ASN.0000143476.93376.04>
28. Friedman E, Shadel M, Holkin H, Farfel Z. Thiazide-induced hyponatremia. Reproducibility by single dose challenge and an analysis of pathogenesis. *Ann Intern Med*. 1989; 110 (1): 24–30. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-110-1-24>
29. Frenkel NJ, Vogt L, De Rooij SE, Trimpert C, Levi MM, Deen PM, van den Born BJ. Thiazide-induced hyponatremia is associated with increased water intake and impaired urea-mediated water excretion at low plasma antidiuretic hormone and urine aquaporin-2. *J Hypertens*. 2015; 33 (3): 627–33. <https://doi.org/10.7326/HJH.00000000000000423>
30. Sonnenblick M, Friedlander Y, Rosin AJ. Diuretic-induced severe hyponatremia. Review and analysis of 129 reported patients. *Chest*. 1993; 103 (2): 601–6. <https://doi.org/10.1378/chest.103.2.601>
31. Szatolowicz VL, Miller PD, Lacher JW, Gordon JA, Schrier RW. Comparative effect of diuretics on renal water excretion in hyponatremic oedematous disorders. *Clin Sci*. 1982; 62 (2): 235–8. <https://doi.org/10.1042/cs0620235>
32. Hwang KS, Kim GH. Thiazide-induced hyponatremia. *Electrolyte Blood Press*. 2010; 8 (1): 51–57. <https://doi.org/10.5049/EBP.2010.8.1.51>
33. Chow KM, Szezo CC, Wong TY, Leung CB, Li PK. Risk factors for thiazide-induced hyponatremia. *QJM*. 2003; 96 (12): 911–7. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcg157>
34. Glover M, Clayton J. Thiazide-induced hyponatremia: epidemiology and clues to pathogenesis. *Cardiovasc Ther*. 2012; 30 (5): e219–26. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5922.2011.00286.x>
35. Clark BA, Shannon RP, Rosa RM, Epstein FH. Increased susceptibility to thiazide-induced hyponatremia in the elderly. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5 (4): 1106–11. <https://doi.org/10.1681/ASN.V541106>
36. Rose BD. New approach to disturbances in the plasma sodium concentration. *Am J Med*. 1986; 81 (6): 1033–1040. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(86\)90401-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(86)90401-8)
37. Chen Z, Vaughn DA, Fanestil DD. Influence of gender on renal thiazide diuretic receptor density and response. *J Am Soc Nephrol*. 1994; 5 (4): 1112–9. <https://doi.org/10.1681/ASN.V541112>
38. Sharabi Y, Ilan R, Kamari Y, Cohen H, Nadler M, Messerli FH, Grossman E. Diuretic induced hyponatremia in elderly hypertensive women. *J Hum Hypertens*. 2002; 16 (9): 631–5. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001458>
39. Mann SJ. The silent epidemic of thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Hypertens*. 2008; 10 (6): 477–84. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7176.2008.08126.x>
40. Yang TY, Huang JE, Lau SY, Li JY. Severe hyponatremia and other electrolyte disturbances associated with indapamide. *Curr Drug Saf*. 2011; 6 (3): 134–137. <https://doi.org/10.2174/157488611797579249>
41. Clayton JA, Rodgers S, Blakey J, Avery A, Hall IP. Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61 (1): 87–95. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.2005.02531.x>
42. Clayton JA, Le Jeune IR, Hall IP. Severe hyponatremia in medical in-patients: aetiology, assessment and outcome. *QJM*. 2006; 99 (8): 505–511. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcl071>
43. Johnson JE, Wright LF. Thiazide-induced hyponatremia. *South Med J*. 1983; 76 (11): 1363–7. <https://doi.org/10.1097/00007611-198311000-00009>
44. Ware JS, Wain LV, Channavajhala SK, Jackson VE, Edwards E, Lu R, Siew K, Jia W, Shrine N, Kinneer S, Jalland M, Henry AP, Clayton J, O'Shaughnessy KM, Tobin MD, Schuster VL, Cook S, Hall IP, Glover M. Phenotypic and pharmacogenetic evaluation of patients with thiazide-induced hyponatremia. *J Clin Invest*. 2017; 127 (9): 3367–3374. <https://doi.org/10.1172/JCI89812>
45. Palmer BF, Clegg DJ. Altered Prostaglandin Signaling as a Cause of Thiazide-Induced Hyponatremia. *Am J Kidney Dis*. 2018; 71 (6): 769–771. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.11.026>
46. Sterns R. Causes of hyponatremia in adults. Доступно по www.uptodate.com/contents/causes-of-hypotonic-hyponatremia-in-adults Ссылка активна на 20.08.2021
47. Chow KM, Kwan BC, Szezo CC. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc*. 2004; 96 (10): 1305–1308
48. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med*. 1971; 75 (6): 853–63. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-75-6-853>
49. Decaux G, Prosper P, Cauchie P, Soupart A. Dissociation between uric acid and urea clearances in the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone related to salt excretion. *Clin Sci*. 1990; 78 (5): 451–455. <https://doi.org/10.1042/cs0780451>
50. Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, Korzelius C, Schrier RW, Sterns RH, Thompson CJ. Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med*. 2013; 126 (10): S1–42. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2013.07.006>
51. Adrogue HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med*. 2000; 342 (21): 1581–9. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005253422107>
52. Spital A. Diuretic-induced hyponatremia. *Am J Nephrol*. 1999; 19 (4): 447–52. <https://doi.org/10.1159/000013496>
53. Elisaf M, Theodorou J, Pappas C, Siamopoulos K. Successful treatment of hyponatremia with angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with congestive heart failure. *Cardiology*. 1995; 86 (6): 477–80. <https://doi.org/10.1159/000176926>
54. Bhuvaneshwari S, Saroj P, Vijaya D, Sowmya M, Kumar R. Hyponatremia Induced by Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers-A Pilot Study. *J Clin Diagn Res*. 2018; 12 (7): FC01–FC03. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2018/131983.1175>
55. Fitzsimons JT. Angiotensin, thirst, and sodium appetite. *Physiol Rev*. 1998; 78 (3): 583–686. <https://doi.org/10.1152/physrev.1998.78.3.583>
56. Das S, Bandyopadhyay S, Ramasamy A, Prabhu VV, Pachipati S. A case of losartan-induced severe hyponatremia. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015; 6 (4): 219–221. <https://doi.org/10.4103/0976-500X.171880>
57. Nakayama T, Fujisaki H, Hirai S, Kawauchi R, Ogawa K, Mitsui A, Hirano K, Isozumi K, Takahashi T, Komatsu M. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in the perioperative period. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2019; 20 (1): 1470320319834409. <https://doi.org/10.1177/1470320319834409>
58. Song JC, White CM. Clinical pharmacokinetics and selective pharmacodynamics of new angiotensin converting enzyme inhibitors: an update. *Clin Pharmacokinet*. 2002; 41 (3): 207–24. <https://doi.org/10.2165/00003088-200241030-00005>
59. Brewster UC, Perazella MA. Proton pump inhibitors and the kidney: critical review. *Clin Nephrol*. 2007; 68 (2): 65–72. <https://doi.org/10.5414/cn068065>
60. Cumming K, Hoyle GE, Hutchison JD, Soiza RL. Prevalence, incidence and etiology of hyponatremia in elderly patients with fragility fractures. *PLoS One*. 2014; 9 (2): e88272. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088272>
61. van der Zaag J, Tobé TJM, Logtenberg SJJ. Omeprazole-induced and pantoprazole-induced asymptomatic hyponatremia: a case report. *J Med Case Rep*. 2020; 14 (1): 83. <https://doi.org/10.1186/s13256-020-02423-8>
62. Ferreira F, Mateus S, Santos AR, Moreira H, Ferreira NR. Pantoprazole-related Symptomatic Hyponatremia. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2016; 3 (2): 000341. https://doi.org/10.12890/2015_000341
63. Durst RY, Pipek R, Levy Y. Hyponatremia caused by omeprazole treatment. *Am J Med*. 1994; 97 (4): 400–1. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(94\)90313-1](https://doi.org/10.1016/0002-9343(94)90313-1)

Статья поступила / Received 23.08.21

Получена после рецензирования / Revised 06.09.21

Принята в печать / Accepted 08.09.21

Сведения об авторах

Листратов Александр Иванович, ординатор II года кафедры¹.

E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

Алешкович Елена Валерьевна, к.м.н., зав. кардиологическим отделением для больных с острым инфарктом миокарда². E-mail: elena.aleschkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

Остроумова Ольга Дмитриевна, проф., д.м.н., зав. кафедрой¹, проф. кафедры³. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹Кафедра терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы»

³Кафедра клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Остроумова Ольга Дмитриевна. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

About authors

Listratov Alexander I., resident of the 2nd year of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: alexanderlistratoff@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-0401-1132

Aleshckovich Elena V., PhD Med, cardiologist, head of Dept of Cardiology for Patients with Acute Myocardial Infarction². E-mail: elena.aleschkovitch@yandex.ru. ORCID: 0000-0002-3426-5467

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹, professor of Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases³. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910-6585. ORCID: 0000-0002-0795-8225

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²City Clinical Hospital n.a. S.P. Botkin, Moscow, Russia

³First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Ostroumova Olga D., E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Листратов А.И., Алешкович Е.В., Остроумова О.Д. Лекарственные средства, прием которых ассоциирован с развитием лекарственно-индуцированной гипонатриемии. Антигипертензивные препараты и ингибиторы протонной помпы. Медицинский алфавит. 2021; (29): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-40-46>

For citation: Listratov A.I., Aleshckovich E.V., Ostroumova O.D. Drugs associated with drug-induced hyponatremia. Focus on antihypertensive drugs and proton pump inhibitors. *Medical alphabet*. 2021; (29): 40–46. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-40-46>



Потенциальные взаимодействия лекарственных средств и чеснока

А. П. Переверзев¹, О. Д. Остроумова^{1,2}

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Прием лекарственных средств (ЛС) потенциально ассоциирован с риском развития нежелательных реакций (НР), особенно часто со стороны центральной нервной системы, желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистой системы. При этом зачастую врачи не обладают достаточной информацией, что увеличивать риски развития НР может взаимодействие ЛС с некоторыми продуктами питания, в частности с чесноком. С начала XX века и до настоящего времени чеснок был предметом многих химических исследований, которые выявили некоторые различия в химическом составе исследуемого препарата (свежий или хранящийся чеснок). Наиболее важные химические ингредиенты, содержащиеся в чесноке, делятся на две группы: серосодержащие (алицин [диаллилтиосульфид], аллилметансульфинат, аллиин [сульфоксид S-аллил-L-цистеина], диаллил дисульфид [diallyl disulfide, DADS], S-аллил цистеин, аллилметил трисульфид, диаллил трисульфид [diallyl trisulfide, DATS], аллил метил трисульфид, аллилметил дисульфид, диаллил тетрасульфид, аллилметилтетрасульфид, диметил трисульфид, диаллил сульфид, 2-винил-4-Н1,3-дитиин, 3-винил-4-Н1,2-дитиин) и несодержащие серу соединения. Большинство фармакологических эффектов чеснока обусловлено соединениями серы, в частности алицином. В экспериментах на животных, *in vitro* и клинических исследованиях было показано, что чеснок может вступать в фармакокинетические и фармакодинамические взаимодействия с различными ЛС. Например, экстракт чеснока показал способность ингибировать метаболическую активность CYP2C9*1, 2C19, 3A4, 3A5, 3A7, но не CYP2D6. Также было показано, что чеснок может влиять на функцию тромбоцитов и свертываемость крови, что приводит к увеличению риска кровотечения, что особенно актуально в случае одновременного его употребления с антиагрегантами и (или) антикоагулянтами. В данной статье представлен обзор открытых литературных источников, посвященных рискам и пользе одновременного применения ЛС и продуктов, содержащих чеснок.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: лекарственные средства, нежелательные реакции, лекарственно-индуцированные заболевания, взаимодействия, лекарство, пища, чеснок.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Благодарности. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

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

Potential drug interactions with garlic

A. P. Pereverzev¹ O.D., Ostroumova^{1,2}

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I. M. Sechenov, Moscow, Russia

SUMMARY

Every drug may cause central nervous system, gastrointestinal tract or cardiovascular system adverse drug reactions (ADRs). At the same time, doctors often do not have sufficient information about possible food-drug interactions, in particular, garlic. But this spice is shown to increase the risks of developing ADRs. From the beginning of the 20th century to the present, garlic has been the subject of many chemical studies, which have revealed some differences in the chemical composition of the studied preparation (fresh or stored garlic). The most important chemical ingredients found in garlic are divided into two groups: sulfur-containing (allicin [diallyl thiosulfinate], allyl methanesulfinat, aliiin [S-allyl-L-cysteine sulfoxide, diallyl disulfide, DADS], S-allylmethyl cysteine, diallyl trisulfide [diallyl trisulfide, DATS], allyl methyl trisulfide, allyl methyl disulfide, diallyl tetrasulfide, allyl methyl tetrasulfide, dimethyl trisulfide, diallyl sulfide, 2-vinyl-4-H1,3-dithiine, 3-vinyl-4-H1,2-dithiine) and sulfur-free compounds. Most of the pharmacological effects of garlic are due to sulfur compounds, in particular allicin. In animal, *in vitro* and clinical studies, it has been shown that garlic can interact with various drug through pharmacokinetic or pharmacodynamic way. For example, garlic extract has shown to inhibit the metabolic activity of CYP2C9*1, 2C19, 3A4, 3A5, 3A7, but not CYP2D6. It has also been shown that garlic can affect the function thrombocyte and blood clotting, which leads to an increased risk of bleeding, which is especially important in the case of its simultaneous use with antiplatelet agents and/or anticoagulants. This article provides an overview of the open literature on the risks and benefits of the simultaneous use of drugs and products containing garlic.

KEY WORDS: drugs, adverse drug reactions, drug-induced diseases, drug, food, interactions, garlic.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare no conflict of interest requiring disclosure in this article.

Acknowledgements. The study was performed without external funding.

Authors' contributions. O. D. Ostroumova – revision of the paper, approval of the final version of the paper for publication; A. P. Pereverzev – collection, analysis, and systematisation of literature data, writing and formatting of the paper, carrying responsibility for all aspects of the study related to data reliability.

Введение

Прием лекарственных средств (ЛС) потенциально ассоциирован с риском развития нежелательных реакций (НР), особенно часто со стороны центральной нервной системы (ЦНС), желудочно-кишечного тракта

(ЖКТ) и сердечно-сосудистой системы (ССС) [1–3]. Для обозначения тех осложнений фармакотерапии, которые повышают смертность, и (или) заболеваемость, и (или) становятся причиной возникновения клиниче-

ских состояний, требующих обращения медицинской помощью или госпитализации, был введен специальный термин «лекарственно-индуцированные заболевания» (англ. drug-induced diseases) [4]. При этом зачастую врачи не обладают достаточной информацией, что увеличивать риски развития НР может взаимодействие ЛС с некоторыми продуктами питания, в частности с чесноком [5–6]. Целью данной работы является представление информации специалистам практического здравоохранения и пациентам о потенциальных рисках совместного применения ЛС и продуктов питания, а также биологически активных добавок (БАД), содержащих чеснок, вследствие изменения фармакокинетики и фармакодинамики ЛС.

Чеснок: химический состав

С начала XX века и до настоящего времени чеснок был предметом многих химических исследований, которые выявили некоторые различия в химическом составе исследуемого препарата (свежий или хранящийся чеснок). Наиболее важные химические ингредиенты, содержащиеся в чесноке, делятся на две группы: серосодержащие (аллицин [диаллилтиосульфид], аллилметансульфинат, аллиин [сульфоксид S-аллил-L-цистеина], диаллил дисульфид [diallyl disulfide, DADS], S-аллил цистеин, аллилметил трисульфид, диаллил трисульфид [diallyl trisulfide, DATS], аллил метил трисульфид, аллилметил дисульфид, диаллил тетра-сульфид, аллилметилтетрасульфид, диметил трисульфид, диаллил сульфид, 2-винил-4-H1,3-дитиин, 3-винил-4-H1,2-дитиин) и несодержащие серу соединения. Большинство фармакологических эффектов чеснока обусловлено соединениями серы, в частности аллицином [7–11]. Соединения серы являются производными аминокислоты цистеина или его производных – сульфоксида S-аллилцистеина и γ -глутамил-(S)-алицистеина. Свежий чеснок содержит 0,35–1,15 % сульфоксидов цистеина, в основном аллиин (около 0,5 %) и не менее 0,2 % γ -глутамил-(S)-алли-L-цистеина в пересчете на высушенную основу. Еще один компонент свежего чеснока – это чувствительный к кислоте фермент аллииназа. Другие компоненты включают глутамилпептиды (белки), сапонины (протоэрубозид В, эрубозид В, сативозид), лектины, флавоноиды, полисахариды, олигосахариды и моносахариды (особенно фруктаны, около 30 %), минералы (селен, теллур), витамины (С и Е), простагландины (A2, D2, E2, F1 α , F2), аминокислоты (аргинин, глутаминовая кислота, метионин, треонин), несколько ферментов (пероксидаза, мирозиназа, каталаза, супероксиддисмутаза, аргиназа, липаза) и терпены (например, цитраль, гераниол) [12, 13]. Аллиин отделен от аллииназы стенками вакуоли, однако, когда луковица измельчается или раздавливается, аллииназа превращает аллиин в аллицин [7]. После образования аллицина быстро разлагается, но скорость этой реакции зависит от температуры. Через несколько дней аллицин все еще можно обнаружить, если чеснок хранить в холодильнике,

но при комнатной температуре в течение нескольких часов он распадается на сильно пахнущие летучие соединения серы, такие как диаллилы- и трисульфиды, аджоены и винилдитиины. Было высказано предположение, что именно соединения серы ответственны за лечебное действие чеснока [7, 14]. Как следствие, все коммерческие чесночные продукты стандартизированы по содержанию аллиина и (или) аллицина (1 мг аллиина считается эквивалентом 0,45 мг аллицина) [7, 15]. Однако некоторые исследования показывают, что соединения серы не являются полностью необходимыми для терапевтической и фармакологической эффективности и, наоборот, активными соединениями являются стероиды и терпены. Порошок чеснока, который был немедленно высушен при 60 °С, может содержать в два раза больше аллицина (0,5–2,5 %) [7].

Потенциальные фармакокинетические взаимодействия чеснока и ЛС

В эксперименте (мыши линии C3H/HeNCrj) R. Kishimoto и соавт. [16] изучали изменения активности изоферментов цитохрома P450 на фоне совместного применения чеснока и этанола. Подопытные животные были разделены на две группы: наблюдения (мыши, которым в течение 8 дней интрагастрально вводили чесночный сок и этанол) и контроля (мыши, не получавшие чесночный сок, но получавшие этанол). В группе мышей, получавших этанол без сока чеснока, наблюдалось повышение активности всех изоферментов CYP450, а в группе животных, получавших этанол и чесночный сок, – только CYP1A2 и CYP2E1. На основании полученных данных авторами исследования был сделан вывод о том, что чесночный сок способен подавлять вызванную приемом этанола индукцию изоферментов цитохрома P-450, за исключением CYP1A2 и CYP2E1 [16].

В исследованиях изменений активности CYP450 и р-гликопротеина (P-gp), проведенных *in vitro* B. C. Foster и соавт. [17], экстракт чеснока показал способность ингибировать метаболическую активность CYP2C9*1, 2C9, 3A4, 3A5, 3A7, но не CYP2D6 [17]. Авторами также отмечено стимулирующее влияние экстракта чеснока на метаболическую активность CYP2C9*2 и умеренное угнетение активности P-gp [17].

Отдельные химические вещества, входящие в состав чеснока, также способны изменять активность различных изоферментов чеснока, например диаллил дисульфид способен индуцировать активность CYP2B1/2 и ингибировать CYP2E1, что было продемонстрировано в экспериментах *in vivo* на крысах [18, 19]. Также в работе C. Teyssier и соавт. [19] была показана способность аллицина *in vitro* ингибировать активность CYP1A2 [19].

Результаты экспериментальных работ, которые предполагают потенциальные фармакокинетические взаимодействия компонентов чеснока, подтверждаются данными более поздних работ, выполненных с участием добровольцев и ЛС, применяемых для оценки активности того или иного цитохрома. Так, например, в работе

В. J. Gurley и соавт. [20] по изучению изменений активности изоферментов CYP450 у 12 здоровых добровольцев (6 мужчин и 6 женщин; возраст $67,0 \pm 5,2$ года) было выявлено угнетение активности CYP2E1 примерно на 22 % на фоне приема масла чеснока, что клинически проявлялось изменением отношения 6-гидрокси-хлорзоксазон / хлорзоксазон в сыворотке крови через 2 часа после введения препарата [20].

В другом исследовании В. J. Gurley и соавт. [21] 12 здоровых добровольцев (6 женщин и 6 мужчин; возраст $25,0 \pm 3,9$ года) принимали масло чеснока и комбинацию ЛС-зондов (мидазолам, кофеин, хлорзоксазон и дебризохин) для изучения изменений активности CYP3A4, CYP1A2, CYP2E1 и CYP2D6 путем измерения концентрации лекарственного вещества и его метаболита (1-гидрокси-мидазолам / мидазолам, параксантин / кофеин, гидрокси-хлорзоксазон / хлорзоксазон) в сыворотке крови, а также определения количества дебризохина, выделенного с мочой. Авторы выявили, что чесночное масло снижает активность CYP2E1 на 39 % ($p = 0,030$) [21].

У пациентов, получающих антиретровирусную терапию, чеснок может вступать во взаимодействие с данными ЛС [22]. Так, после 3-недельного приема чеснока у здоровых добровольцев наблюдалось значительное снижение плазменных концентраций ингибитора протеаз саквинавира [22, 23].

В перекрестном рандомизированном исследовании К. Gallicano и соавт. [24] 10 здоровых добровольцев (5 мужчин и 5 женщин) однократно принимали 400 мг ритонавира в течение 10 минут после завтрака без чеснока либо с 10 мг чеснока Natural Source без запаха. Они получили в общей сложности восемь доз экстракта чеснока (две капсулы по 5 мг) дважды в день в течение 4 дней. Ритонавир и седьмая доза чеснока вводились одновременно. Совместное введение чеснока незначительно уменьшало площадь под кривой зависимости концентрации в плазме от времени (AUC $[0, \infty]$) на –17 % (90 % доверительный интервал [ДИ]: от –31 до 0 %; диапазон: от –46 до 68 %) и пиковую концентрацию ритонавира в плазме на –1 % (90 % ДИ: от –25 до 31 %; диапазон: от –51 до 136 %). Прием капсул, содержащих чеснок, в течение 4 дней существенно не изменил фармакокинетику однократной дозы ритонавира у здоровых добровольцев. Учитывая комплексное влияние ритонавира и чеснока на метаболизм ЛС, результаты этого исследования, по мнению авторов, не следует экстраполировать на пациентов, возможные взаимодействия еще предстоит оценить [24]. Причина подобных расхождений в настоящее время неясна. В статье М. Lagosche и соавт. [25] описаны два случая развития тяжелого поражения желудочно-кишечного тракта у ВИЧ-положительных пациентов, получавших лечение ритонавиром на фоне одновременного употребления пищевых добавок, содержащих чеснок. После отмены ритонавира и чеснока симптоматика купировалась, однако повторное назначение ритонавира в низких дозах без чеснока способствовало повторному клиническому проявлению симптоматики, что

свидетельствует о крайне низкой вероятности того, что причиной ее развития было повышение концентрации в сыворотке крови [25].

Таким образом, представленные результаты экспериментальных работ и клинических наблюдений свидетельствуют о необходимости соблюдать крайнюю осторожность и регулярно мониторить состояние пациентов, принимающих одновременно продукты питания и (или) БАД, содержащие чеснок в больших количествах, с ЛС-субстратами CYP1 или антиретровирусными препаратами, такими как ритонавир и саквинавир [26, 27].

Также следует соблюдать крайнюю осторожность при одновременном применении других ЛС – субстратов изоферментов CYP450, показавших потенциальные взаимодействия с чесноком, например аторвастатин, изониазид, тиазидные диуретики (гидрохлортиазид), цикловспорин, пропранолол и др. [16–49].

Потенциальные фармакодинамические взаимодействия чеснока

В отчетах о клинических случаях было показано, что чеснок может влиять на функцию тромбоцитов и свертываемость крови, что приводит к увеличению риска кровотечения, что особенно актуально в случае одновременного его употребления с антиагрегантами и (или) антикоагулянтами [7, 50, 51]. В двойном слепом плацебо-контролируемом перекрестном исследовании К. Wojcikowski и соавт. [51] было показано, что прием внутрь препарата, содержащего 9,9 г чеснока, способствовал снижению на 12 % адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов ($p < 0,05$), АДФ-индуцированная и коллаген-индуцированная агрегации тромбоцитов не изменялись [51].

В систематическом обзоре и метаанализе [52] было показано, что ЛС, содержащие чеснок, способствуют снижению артериального давления. Так, в среднем систолическое артериальное давление (САД) у людей, принимавших чеснок, снижалось на $4,6 \pm 2,8$ мм рт. ст. по сравнению с плацебо ($n = 10$; $p = 0,001$). У пациентов с артериальной гипертензией снижение САД было еще более выраженным и составило $8,4 \pm 2,8$ мм рт. ст. ($n = 4$; $p < 0,001$), а диастолического артериального давления (ДАД) – $7,3 \pm 1,5$ мм рт. ст. ($n = 3$; $p < 0,001$). Проведенный регрессионный анализ выявил статистически значимую взаимосвязь между исходным уровнем артериального давления в начале вмешательства и степенью его снижения в процессе наблюдения (САД: $R = 0,057$; $p = 0,03$; ДАД: $R = -0,315$; $p = 0,02$) [52]. Предположительно, данный эффект обусловлен прямым сосудорасширяющим действием чеснока за счет изменения активности калиевых каналов в эндотелии сосудов [7]. Таким образом, можно ожидать фармакодинамического взаимодействия продуктов, содержащих чеснок и антигипертензивных ЛС [7, 50–52].

В таблице суммированы потенциальные фармакодинамические и фармакокинетические взаимодействия ЛС и продуктов питания, содержащих чеснок [7, 16–52].

Таблица

Потенциальные взаимодействия ЛС при одновременном приеме с чесноком [7, 16–52]

ЛС	Механизм	Клинический эффект
Варфарин	Снижение синтеза тромбосана, угнетение функции тромбоцитов	Повышение риска кровотечений
Атенолол	Снижение активности лактатдегидрогеназы и креатинкиназы-MB в сыворотке крови и повышение их активности в сердечной мышце	Усиление кардиопротективных эффектов атенолола (?)
Пропранолол	Увеличение биодоступности и периода полувыведения, уменьшение клиренса и скорости выведения пропранолола	Повышение эффективности фармакотерапии, повышение риска развития НР
Каптоприл	Точно не установлен	Повышение эффективности антигипертензивной терапии и кардиопротективных эффектов
Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид)	Увеличение биодоступности и период полувыведения, уменьшение клиренса и константы скорости выведения	Усиление эффективности диуретической терапии; возможно, потребуются коррекция дозы диуретика
Аторвастатин	Ингибирование CYP3A4 и P-гликопротеина	Усиление перекисного окисления липидов, нарушение функции почек
Саквинавир	Снижение биодоступности за счет увеличения метаболизма в кишечнике, ингибирования P-гликопротеина	Потенциально возможно снижение эффективности терапии
Доцетаксел	Изменение метаболизма доцетаксела	Изменение клинической эффективности, совместно применение не рекомендуется
Глибенкламид	Точно не известен	Усиление гипогликемического действия, повышение риска развития Н
Изониазид	Ингибирование изоферментов CYP2E	Лабильность концентрации изониазида в сыворотке крови и эффективности фармакотерапии
Парацетамол	Усиление образования сульфата	Клиническая значимость неизвестна
Циклоспорин	Точно не известен	Потенциально возможно снижение эффективности терапии циклоспорином
Ритонавир	Ингибирование CYP3A4 ритонавиром приводит к замедлению метаболизма химических ингредиентов чеснока; ингибирование кишечного CYP3A4 химическими веществами, входящими в состав чеснока, и замедление локального метаболизма ритонавира	Повышение риска токсического поражения ЖКТ
Хлорзоксазон	Снижение на 39% отношения 6-гидроксихлорзоксазон (метаболит) / хлорзоксазон в сыворотке крови	Изменение эффективности фармакотерапии

Примечание: ЖКТ – желудочно-кишечный тракт, ЛС – лекарственное (-ые) средство (-а), НР – нежелательная (-ые) реакция (-и), CYP – цитохром P450.

Заключение

Таким образом, представленные в данной статье данные свидетельствуют о том, что ЛС могут потенциально взаимодействовать с продуктами, содержащими чеснок. И хотя большинство источников описывают результаты исследований *in vitro* и на животных, следует соблюдать большую осторожность и проводить регулярный мониторинг состояния пациента вследствие потенциально возможных изменений эффективности терапии и повышения рисков развития НР, что особенно актуально для ЛС с узкой широтой терапевтического действия (антикоагулянты, антиретровирусные ЛС и т.д.).

Список литературы / References

1. Сычев Д.А., Остроумова О.Д., Кочетков А.И., Переверзев А.П., Остроумова Т.М., Клепикова М.В., Аляутдинова И.А., Эбзеева Е.Ю. Лекарственно-индуцированные заболевания: эпидемиология и актуальность проблемы. Фарматека. 2020. Т. 27. № 5. С. 77–84. Sychev D. A., Ostroumova O. D., Kochetkov A. I., Pereverzev A. P., Ostroumova T. M., Klepikova M. V., Alyautdinova I. A., Ebzeeva E. Yu. Drug-induced diseases: epidemiology and urgency of the problem. Pharmateca. 2020. V. 27. No. 5. P. 77–84. [In Russ.] DOI: 10.18565/pharmateca.2020.5.77–84.
2. Angamo M.T., Chalmers L., Curtin C. M., Bereznicki L. R. Adverse-Drug-Reaction-Related Hospitalisations in Developed and Developing Countries: A Review of Prevalence and Contributing Factors. Drug Saf. 2016; 39 (9): 847–57. <https://doi.org/10.1007/s40264-016-0444-7>
3. Hakkarainen K.M., Gyllenstein H., Jonsson A. K., et al. Prevalence, nature and potential preventability of adverse drug events: a population-based medical record study of 4970 adults. Br J Clin Pharmacol. 2014; 78 (1): 170–83. <https://doi.org/10.1111/bcp.12314>

4. Tisdale JE, Miller DA. Drug Induced Diseases: Prevention, Detection, and Management. 3rd Ed. Bethesda, Md.: American Society of Health-System Pharmacists; 2018; 1399 pp.
5. Koziolek M, Alcaro S, Augustijns P, Basit AW, Grimm M, Hens B, Hoad CL, Jedamzik P, Madla CM, Maliepaard M, Marciani L, Maruca A, Parrott N, Pávek P, Porter CJH, Reppas C, van Riel-Nales D, Rubbens J, Statelova M, Trevaskis NL, Valentová K, Vertzoni M, Cepo DV, Corsetti M. The mechanisms of pharmacokinetic food-drug interactions – A perspective from the UNGAP group. Eur J Pharm Sci. 2019 Jun 15; 134: 31–59. DOI: 10.1016/j.ejps.2019.04.003.
6. O'Shea JP, Holm R, O'Driscoll CM, Griffin BT. Food for thought: formulating away the food effect – a PEARL review. J Pharm Pharmacol. 2019 Apr; 71 (4): 510–535. DOI: 10.1111/jphp.12957.
7. Aviello G, Abenavoli L, Borrelli F, Capasso R, Izzo AA, Lembo F, Romano B, Capasso F. Garlic: empiricism or science? Nat Prod Commun. 2009 Dec; 4 (12): 1785–96.
8. Amagase H, Petesch BL, Matsuura H, Kasuga S, Itakura Y. Intake of garlic and its bioactive components. J Nutr. 2001 Mar; 131 (3s): 955S–62S. DOI: 10.1093/jn/131.3.955S.
9. Nagini S. Cancer chemoprevention by garlic and its organosulfur compounds-panacea or promise? Anticancer Agents Med Chem. 2008 Apr; 8 (3): 313–21. DOI: 10.2174/187152008783961879.
10. Seki T, Hosono T, Hosono-Fukao T, Inada K, Tanaka R, Ogihara J, Ariga T. Anti-cancer effects of diallyl trisulfide derived from garlic. Asia Pac J Clin Nutr. 2008; 17 Suppl 1: 249–52.
11. Raghu R, Lu KH, Sheen LY. Recent Research Progress on Garlic (dà suàn) as a Potential Anticarcinogenic Agent Against Major Digestive Cancers. J Tradit Complement Med. 2012 Jul; 2 (3): 192–201. DOI: 10.1016/s2225-4110(16)30099-2.
12. Münchberg U, Anwar A, Mecklenburg S, Jacob C. Polysulfides as biologically active ingredients of garlic. Org Biomol Chem. 2007 May 21; 5 (10): 1505–18. DOI: 10.1039/b703832a.
13. Block E. The chemistry of garlic and onions. Sci Am. 1985 Mar; 252 (3): 114–9. DOI: 10.1038/scientificamerican0385-114.
14. Omar SH, Al-Wabel NA. Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. Saudi Pharm J. 2010; 18 (1): 51–58. DOI: 10.1016/j.jsps.2009.12.007.

15. Nasir A Siddiqui, Ramzi A Mothana and Perwez Alam. Quantitative determination of alliin in dried garlic cloves and products by high-performance thin-layer chromatography. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research* August 2016; 15 (8): 1759–1765. <http://dx.doi.org/10.4314/tjpr.v15i8.23>
16. Kishimoto R, Ueda M, Yoshinaga H, Goda K, Park SS. Combined effects of ethanol and garlic on hepatic ethanol metabolism in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 1999 Jun; 45 (3): 275–86. DOI: 10.3177/jnsv.45.275.
17. Foster BC, Foster MS, Vandenhoek S, Krantis A, Budzinski JW, Arnason JT, Gallicano KD, Choudhri S. An in vitro evaluation of human cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharm Sci*. 2001 May-Aug; 4 (2): 176–84.
18. Jin L, Baillie TA. Metabolism of the chemoprotective agent diallyl sulfide to glutathione conjugates in rats. *Chem Res Toxicol*. 1997 Mar; 10 (3): 318–27. DOI: 10.1021/tx9601768.
19. Teyssier C, Guenot L, Suschetel M, Siess MH. Metabolism of diallyl disulfide by human liver microsomal cytochromes P-450 and flavin-containing monooxygenases. *Drug Metab Dispos*. 1999 Jul; 27 (7): 835–41.
20. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*. 2005; 22 (6): 525–39. DOI: 10.2165/00002512-200522060-00006.
21. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther*. 2002 Sep; 72 (3): 276–87. DOI: 10.1067/mcp.2002.126913.
22. Borrelli F, Capasso R, Izzo AA. Garlic (*Allium sativum* L.): adverse effects and drug interactions in humans. *Mol Nutr Food Res*. 2007 Nov; 51 (11): 1386–97. DOI: 10.1002/mnfr.200700072.
23. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15; 34 (2): 234–8. DOI: 10.1086/324351.
24. Gallicano K, Foster B, Choudhri S. Effect of short-term administration of garlic supplements on single-dose ritonavir pharmacokinetics in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2003; 55 (2): 199–202. DOI: 10.1046/j.1365-2125.2003.01736.x.
25. Laroche M, Choudhuri S, Gallicano K, Foster B. Severe gastrointestinal toxicity with concomitant ingestion of ritonavir and garlic. *The Canadian Journal of Infectious Diseases*. 1998; 9: 471.
26. Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential Interactions Between Alternative Therapies and Warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000; 57: 13.
27. Avula PR, Asdaq SM, Asad M. Effect of aged garlic extract and S-allyl cysteine and their interaction with atenolol during isoproterenol induced myocardial toxicity in rats. *Indian J Pharmacol*. 2014 Jan-Feb; 46 (1): 94–9. DOI: 10.4103/0253-7613.125185.
28. Wojcikowski K, Myers S, Brooks L. Effects of garlic oil on platelet aggregation: a double-blind placebo-controlled crossover study. *Platelets*. 2007 Feb; 18 (1): 29–34. DOI: 10.1080/09537100600800636.
29. Asdaq SM, Inamdar MN. Interaction of propranolol with garlic in Biochemical and Histological Changes in rat. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 2009; 8 (3): 201–7.
30. Adhikari A, Indu R, Sur TK, Banerjee D, Das AK. Is Garlic a Safe Remedy: An Overlook Herb Drug Interaction? *American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics*. 2015; 3: 622–32.
31. Wang Y, Zou M, Zhao N, Ren J, Zhou H, Cheng G. Effect of diallyl trisulfide on the pharmacokinetics of nifedipine in rats. *J Food Sci*. 2011; 76: 30–4.
32. Asdaq SM, Inamdar MN. Potential of garlic and its active constituent, S-allyl cysteine, as antihypertensive and cardioprotective in presence of captopril. *Phytomedicine*. 2010 Nov; 17 (13): 1016–26. DOI: 10.1016/j.phymed.2010.07.012.
33. Endo A. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res*. 1992 Nov; 33 (11): 1569–82.
34. Reddy GD, Reddy AG, Rao GS, Haritha C, Jyothi K. Interaction study on garlic and atorvastatin with reference to nephrotoxicity in dyslipidaemic rats. *Toxicol Int*. 2010 Jul; 17 (2): 90–3. DOI: 10.4103/0971-6580.72678.
35. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15; 34 (2): 234–8. DOI: 10.1086/324351.
36. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15; 34 (2): 234–8. DOI: 10.1086/324351.
37. Kraus LA, Samuel SK, Schmid SM, Dykes DJ, Waud WR, Bissery MC. The mechanism of action of docetaxel (Taxotere) in xenograft models is not limited to bcl-2 phosphorylation. *Invest New Drugs*. 2003 Aug; 21 (3): 259–68. DOI: 10.1023/a:1025436307913.
38. Frenkel M, Gupta A. Nutritional Supplements and Docetaxel: Avoid or Combine? *Journal of the Society for Integrative Oncology*. 2010; 8: 120–25.
39. Luzzi L, Pozzo G. Glibenclamide: an old drug with a novel mechanism of action? *Acta Diabetol*. 1997 Dec; 34 (4): 239–44. DOI: 10.1007/s005920050081.
40. Poonam T, Prakash GP, Kumar LV. Influence of *Allium sativum* extract on the hypoglycemic activity of glibenclamide: an approach to possible herb-drug interaction. *Drug Metabol Drug Interact*. 2013; 28 (4): 225–30. DOI: 10.1515/dmd-2013-0031.
41. Timmins GS, Deretic V. Mechanisms of action of isoniazid. *Mol Microbiol*. 2006 Dec; 62 (5): 1220–7. DOI: 10.1111/j.1365-2958.2006.05467.x.
42. Dhamija P, Malhotra S, Pandhi P. Effect of oral administration of crude aqueous extract of garlic on pharmacokinetic parameters of isoniazid and rifampicin in rabbits. *Pharmacology*. 2006; 77 (2): 100–4. DOI: 10.1159/000093285.
43. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005 Jan-Feb; 12 (1): 46–55. DOI: 10.1097/00045391-200501000-00008.
44. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundam Clin Pharmacol*. 2005 Feb; 19 (1): 1–16. DOI: 10.1111/j.1472-8206.2004.00301.x.
45. Matsuda S, Koyasu S. Mechanisms of action of cyclosporine. *Immunopharmacology*. 2000 May; 47 (2–3): 119–25. DOI: 10.1016/s0162-3109(00)00192-2.
46. Emidicineshealth. Garlic medicine health. Available at <http://www.emed-icinehealth.com/garlic-page3/vitamins-supplements.htm> [accessed: 10.08.2021].
47. Liu YC, Lo YK, Wu SN. Stimulatory effects of chlorzoxazone, a centrally acting muscle relaxant, on large conductance calcium-activated potassium channels in pituitary GH3 cells. *Brain Res*. 2003 Jan 3; 959 (1): 86–97. DOI: 10.1016/s0006-8993(02)03730-7.
48. Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, Gentry WB, Cui Y, Ang CY. Clinical assessment of effects of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng and Ginkgo biloba. *Drugs Aging*. 2005; 22 (6): 525–39. DOI: 10.2165/00002512-200522060-00006.
49. Berginc K, Kristl A. The effect of garlic supplements and phytochemicals on the ADME properties of drugs. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2012 Mar; 8 (3): 295–310. DOI: 10.1517/17425255.2012.659662.
50. Macan H, Uykinpang R, Alconcel M, Takasu J, Razon R, Amagase H, Niihara Y. Aged garlic extract may be safe for patients on warfarin therapy. *J Nutr*. 2006 Mar; 136 (3 Suppl): 793S–795S. DOI: 10.1093/jn/136.3.793S.
51. Mohammed Abdul MI, Jiang X, Williams KM, Day RO, Roufogalis BD, Liauw WS, Xu H, McLachlan AJ. Pharmacodynamic interaction of warfarin with cranberry but not with garlic in healthy subjects. *Br J Pharmacol*. 2008 Aug; 154 (8): 1691–700. DOI: 10.1038/bjp.2008.210.
52. Ried K, Frank OR, Stocks NP, Fakler P, Sullivan T. Effect of garlic on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2008 Jun 16; 8: 13. DOI: 10.1186/1471-2261-8-13.

Статья поступила / Received 25.08.21

Получена после рецензирования / Revised 20.09.21

Принята в печать / Accepted 22.09.21

Сведения об авторах

Переверзев Антон Павлович, к.м.н., доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии¹. E-mail: acchirurg@mail.ru. eLibrary SPIN: 4842–3770. ORCID: 0000–0001–7168–3636

Остроумова Ольга Дмитриевна, д.м.н., проф., зав. кафедрой терапии и полиморбидной патологии¹, проф. кафедры клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910–6585. ORCID: 0000–0002–0795–8225

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Москва

Автор для переписки: Антон Павлович Переверзев. E-mail: acchirurg@mail.ru

About authors

Pereverzev Anton P., PhD Med, associate professor at Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹. E-mail: acchirurg@mail.ru. eLibrary SPIN: 4842–3770. ORCID: 0000–0001–7168–3636

Ostroumova Olga D., DM Sci, professor, head of Dept of Therapy and Polymorbid Pathology¹, professor at Dept of Clinical Pharmacology and Propedeutics of Internal Diseases². E-mail: ostroumova.olga@mail.ru. eLibrary SPIN: 3910–6585. ORCID: 0000–0002–0795–8225

¹Russian Medical Academy for Continuing Professional Education, Moscow, Russia

²First Moscow State Medical University n.a. I.M. Sechenov, Moscow, Russia

Corresponding author: Anton P. Pereverzev. E-mail: acchirurg@mail.ru

Для цитирования: Переверзев А.П., Остроумова О.Д. Потенциальное взаимодействие лекарственных средств и чеснока. *Медицинский алфавит*. 2021; (29): 47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-47-51>

For citation: Pereverzev A.P., Ostroumova O.D. Potential drug interactions with garlic. *Medical alphabet*. 2021; (29): 47–51. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-29-47-51>





**МКК
2021**

III Московский Конгресс Кардиологов

Москва, ул. Покровка, 47, Цифровое деловое пространство

**18-19
ноября
2021**

Уважаемые коллеги!

Приглашаем вас на III Московский конгресс кардиологов, который состоится 18-19 ноября 2021 года на площадке Цифровое деловое пространство (г. Москва, ул. Покровка, 47).

В работе конгресса примут участие ведущие мировые эксперты в области клинической, фундаментальной кардиологии и смежных дисциплин (неврологии, эндокринологии, гематологии).

Председатель оргкомитета

Васильева Елена Юрьевна, д.м.н., профессор, главный внештатный специалист кардиолог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель центра атеротромбоза и главный врач ГБУЗ «ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ», заведующая лабораторией атеротромбоза ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

Организаторы

Департамент здравоохранения города Москвы
(в соответствии с Приказом от 24.12.2014 № 1115-р «Об организации проведения конгрессно-выставочных мероприятий под патронатом ДЗМ»)

Центр Атеротромбоза ГБУЗ ГКБ им. И.В. Давыдовского ДЗМ

**Университетская клиника кардиологии ФГБОУ ВО МГМСУ
им. А.И. Евдокимова Минздрава России**

Патронат

**Российское кардиологическое общество
Российское научное общество специалистов
по рентгенэндоваскулярной диагностике и лечению**

Выставочная экспозиция

В рамках конгресса организуется тематическая выставочная экспозиция производителей и дистрибьюторов лекарственных средств, медицинского оборудования, изделий медицинского назначения, лечебного питания и др.

**Организована онлайн-трансляция конгресса
с возможностью обратной связи.**

Подробная информация на сайте:

www.cardiomoscow.ru

Время проведения: 18 и 19 ноября 2021 г. с 9:00 до 18:00

Место проведения

Цифровое деловое пространство, ул. Покровка, 47

Вход на мероприятие свободный

**Организационно-технические вопросы, дополнительная
информация, пригласительные билеты и другое**

Информационно-выставочное агентство

«ИнфоМедФарм Диалог»

Т/ф (495) 797-62-92, (499) 750-07-27 (многоканальные)



**Подписка на журнал
2021 год**



Медицинский алфавит

«Медицинский алфавит». Серия «**Коморбидные состояния**»

Печатная версия – 500 руб., электронная версия любого журнала – 350 руб. (за номер).

Присылайте, пожалуйста, запрос на адрес medalfavit@mail.ru.

ООО «Альфмед»

ИНН 7716213348

Рс № 40702810738090108773

ПАО «СБЕРБАНК РОССИИ» г. МОСКВА

К/с 30101810400000000225 БИК 044525225

Годовая подписка на журнал «Медицинский алфавит».

Серия «**Коморбидные состояния**» (2 выпуска в год).

Цена 1 000 руб. в год (печатная версия) или 700 руб. (электронная версия).

Как подписаться

- Оплатить квитанцию в любом отделении Сбербанка у кассира с получением кассового чека. Журналы высылаются в том случае, если вы сообщили адрес доставки на электронную почту издательства. Отправить скан квитанции с кассовым чеком, выданным кассиром банка, на e-mail medalfavit_pr@bk.ru или podpiska.ma@mail.ru.
- Оплата через онлайн-банки издательством принимается только на сайте <https://medalfavit.ru/podpiska-na-zhurnaly/> в разделе «Издательство медицинской литературы».



РОССИЙСКАЯ НЕДЕЛЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ RUSSIAN HEALTH CARE WEEK

Ежегодно входит в план научно-практических мероприятий Министерства здравоохранения РФ



6–10 декабря 2021



За здоровую жизнь

XI Международный форум по профилактике
неинфекционных заболеваний и формированию
здорового образа жизни



Здравоохранение

30-я юбилейная международная выставка
«Медицинская техника, изделия медицинского
назначения и расходные материалы»



Здоровый образ жизни

14-я международная выставка «Средства реабилитации
и профилактики, эстетическая медицина, фармацевтика
и товары для здорового образа жизни»

6–9 декабря 2021



MedTravelExpo

Санатории. Курорты. Медицинские центры

4-я международная выставка медицинских
и оздоровительных услуг, технологий оздоровления
и лечения в России и за рубежом



www.zdravo-expo.ru

Реклама



Организаторы:

- Государственная Дума ФС РФ
- Министерство здравоохранения РФ
- АО «ЭКСПОЦЕНТР»

При поддержке:

- Совета Федерации ФС РФ
- Министерства промышленности и торговли РФ
- Федерального агентства по туризму (Ростуризм)

Под патронатом ТПП РФ



 **ЭКСПОЦЕНТР**



Россия, Москва, ЦВК «ЭКСПОЦЕНТР»

12+

Самеликс®

гепатопротекторное средство

ВОССТАНОВЛЕНИЕ ПЕЧЕНИ НА КЛЕТОЧНОМ УРОВНЕ^{1,2,5,6}

- Способствует улучшению самочувствия и «печеночных проб»^{1,2,5,6}
- Сохраняет эффект до 3-х месяцев после отмены терапии^{5,6}
- Обеспечивает быстрый и в то же время длительный гепатопротективный эффект^{5,6}
- Возможность ступенчатой гепатопротективной терапии^{1,2,4,5,6}

1. Масловский Л.В., Буланова М.И., Шапошникова О.Ф., Минушкин О.Н. Возможности адеметионина в лечении больных алкогольной болезнью печени. Медицинский совет. 2020;(15):66–70. doi: 10.21518/2079-701X-2020-15-66-70.
2. Минушкин О.Н. Оценка эффективности адеметионина у пациентов с холестазом при хронической алкогольной болезни печени. Медицинский совет. 2019;(14):52-57
3. Frezza et al. Oral S-Adenosylmethionine in the symptomatic treatment of intrahepatic cholestasis. A double-blind, placebo-controlled study. Gastroenterology 1990;99:211-215.
4. По данным IQVIA, 2020, 2021
5. Инструкция по медицинскому применению препарата Самеликс таблетки п/о, РУ № ЛП-004891 от 15.06.2018 (переоформление 29.01.2020), с учетом изменений 1-2.
6. Инструкция по медицинскому применению препарата Самеликс лиофилизат, РУ № ЛП-005053 от 20.09.2018г., (переоформление 17.02.2021), с учетом изменений 1-3.



ЭКСХОЛ®

урсодезоксихолевая кислота
гепатопротекторное средство

Приоритет на снижение литогенности желчи¹⁻⁶

Гепатопротектор
с выраженным
холелитолитическим и
гипохолестеринемическим
действием⁵

Биоэквивалентность
референтному
препарату^{5,6}

Разнообразие
форм выпуска
для гибкого
дозирования¹⁻³



РЕКЛАМА

1. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® капсулы, ЛСР-005648/09 от 14.07.2009 (переоформление 03.02.2020), с учетом изменения 1. 2. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® таблетки, покрытые пленочной оболочкой, ЛП-002956 от 14.04.2015 (переоформление 28.04.2020) без изменений 3. Инструкция по медицинскому применению препарата Эксхол® суспензия для приема внутрь, ЛП-005394 от 07.03.2019, с учетом изменения 1. 4. О.Н. Минушкин и соавт. Билиарный сладж как начальная стадия желчнокаменной болезни. Медицинский совет, №5 2017, с. 61–65 5. Отчет РКП от 2008 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Урсодехол (ЗАО «Канонфарма продакшн», Россия) и Урсофальк («DR.FALK», Германия)» 6. Отчет РКП № 287 от 30.04.2013 «Открытое, рандомизированное, перекрестное исследование сравнительной фармакокинетики и биоэквивалентности препаратов Эксхол®, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 500 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия) и Эксхол®, капсулы, 250 мг (ЗАО Канонфарма продакшн, Россия)»

ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

КАНОНФАРМА
продакшн
www.canonpharma.ru

г. Щелково, ул. Заречная, д. 105.
Тел.: +7 (495) 797-99-54

Доступен в аптеках
и на интернет-площадках

здравсити

apteka.ru

СБЕР
ЕАПТЕКА

Ютека