

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ**

УТВЕРЖДАЮ

Первый заместитель министра

\_\_\_\_\_ Д.Л. Пиневиц

24 июня 2011 г.

Регистрационный № 236-1210

**СПОСОБ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ  
У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ**

инструкция по применению

УЧРЕЖДЕНИЕ-РАЗРАБОТЧИК:

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

АВТОРЫ:

Пырочкин В.М., д-р мед. наук, проф.;

Снежицкий В.А., д-р мед. наук, проф.;

Шейбак В.М., д-р мед. наук, доц.;

Мирончик Е.В. канд. мед. наук, доц.;

Пицко Д.В.

Гродно 2011

В инструкции изложен метод коррекции уровня гомоцистеина, цистеина, аденозина, мочевой кислоты, дисфункции эндотелия и эластических свойств сосудов у пациентов с подагрой вне обострения в сочетании с ишемической болезнью сердца (ИБС), стабильной стенокардией напряжения II функционального класса в сочетании с артериальной гипертензией (АГ) II степени, риском IV, с целью предупреждения прогрессирования заболевания путем включения в стандартную терапию блокатора ангиотензиновых рецепторов лозартана — 100 мг/сут, аллопуринола — 300 мг/сут и комплекса функционально связанных витаминов: фолиевой кислоты — 500 мкг/сут, витамин В<sub>6</sub> — 5 мг/сут. Предложен алгоритм вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с подагрой.

Рекомендуется для использования в поликлиниках, терапевтических и кардиологических отделениях, кардиологических диспансерах Республики Беларусь.

### **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ**

1. Подагра вне обострения в сочетании со стабильной стенокардией напряжения.
2. Наличие у пациентов с подагрой сопутствующей артериальной гипертензии.
3. Легкая или умеренная степень повышения уровня гомоцистеина, цистеина, повышенный уровень аденозина, мочевой кислоты, сопутствующий дефицит фолиевой кислоты.

### **ПЕРЕЧЕНЬ НЕОБХОДИМОГО ОБОРУДОВАНИЯ И МАТЕРИАЛОВ**

1. Электрокардиограф.
2. Велоэргометр.
2. Реовазограф.
4. Стандартный набор реактивов и оборудования для биохимических исследований (помимо общеклинических).
5. Назначаемые препараты:
  - а) лозартан — 100 мг;
  - б) аллопуринол — 300 мг;
  - в) комплекс функционально связанных витаминов, содержащий фолиевую кислоту 500 мкг, витамин В<sub>6</sub> — 5 мг.
  - г) препараты стандартной терапии ( $\beta$ -адреноблокаторы, нитраты (по требованию)).

### **ТЕХНОЛОГИЯ ПРИМЕНЕНИЯ МЕТОДА**

В настоящее время нарушения пуринового обмена рассматриваются не только как одна из важнейших составляющих развития поражения соединительной ткани и суставов, но как факторы, лежащие в основе изменения эндотелия сосудов в целом. Получены убедительные данные о важном патофизиологическом значении гиперурикемии как независимом

факторе риска прогрессирования атеросклеротического поражения сосудов. Сочетание ИБС и подагры представляет собой важную медико-социальную проблему, поскольку обе патологии в результате тесной патогенетической связи и взаимного отягощения ухудшают качество жизни больных, несут угрозу преждевременной инвалидизации и смерти пациентов от многочисленных осложнений.

*А. С целью вторичной профилактики* прогрессирования ИБС проводится обследование пациентов с подагрой в сочетании с ИБС и АГ для выявления гипергомоцистеинемии и гипофолатемии.

В группу риска входят пациенты, у которых определен повышенный уровень гомоцистеина или цистеина одним из применяемых в настоящее время методов (ВЭЖХ или иммуноферментный анализ); повышенное содержание аденозина, определяемое методом ВЭЖХ; сниженный уровень фолиевой кислоты, установленный с помощью иммуноферментного анализа.

*Б. Процесс обследования включает комплекс следующих методов:*

1. Электрокардиографию в стандартных отведениях.
2. Велоэргометрию.
3. Исследование вазомоторной функции эндотелия.
4. Определение скорости распространения пульсовой волны.
5. Общеклинический и биохимический анализы крови.
6. Определение концентрации серосодержащих аминокислот в плазме крови (гомоцистеина).
7. Определение концентрации мочевой кислоты в плазме крови, в т.ч. аденозина.
8. Оценка обеспеченности фолиевой кислотой.

*В. Технология применения лекарственных средств*

Фолиевая кислота в суточной дозе 500 мкг и витамин В<sub>6</sub> — 5 мг назначаются курсом до 1 мес. для нормализации обмена серосодержащих аминокислот, восстановления уровня фолиевой кислоты. Доза аллопуринола титруется: первая неделя — 100 мг/сут, вторая — 200 мг/сут и начиная с третьей недели — 300 мг/сут под контролем уровня мочевой кислоты. Поддерживающая суточная доза аллопуринола составляет 100–200 мг/сут. Лозартан назначается в суточной дозе 100 мг. Базовая терапия больных включает β-блокатор метопролол и нитраты по требованию.

## **ВОЗМОЖНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ И ОШИБКИ**

При соблюдении требований к отбору пациентов на этапах проведения обследования применение лозартана, фолиевой кислоты и витамина В<sub>6</sub> осложнений не вызывает. Нет необходимости в превышении дозировок фолиевой кислоты выше рекомендуемых.

Недоказанной является целесообразность назначения указанных витаминов для профилактики прогрессирования ИБС в случаях нормального содержания гомоцистеина, цистеина и адекватной обеспеченности фолиевой кислотой.

## ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Противопоказанием к назначению лозартана, фолиевой кислоты и витамина В<sub>6</sub> является индивидуальная непереносимость входящих в их состав ингредиентов.

Протокол коррекции гипергомоцистеинемии, гиперцистеинемии, гиперурикемии и дисфункции эндотелия у пациентов с подагрой в сочетании с ишемической болезнью сердца с применением аллопуринола, лозартана и функционально связанных витаминов — фолиевой кислоты и витамина В<sub>6</sub>

Нозологическая форма	Экспертная диагностика		Мероприятия по подготовке и проведению		Критерии оценки эффективности
	обязательная	дополнительная	перечень мероприятий	время проведения	
Подагра вне обострения в сочетании с ИБС, стенокардией напряжения I–II ФК и АГ II ст. с риском IV	Клинико-инструментальное обследование (ЭКГ, ВЭМ); лабораторное исследование (общеклиническое, биохимическое, определение уровня гомоцистеина, цистеина, мочевой кислоты, аденозина, фолиевой кислоты)	Исследование вазомоторной функции эндотелия и скорости распространения пульсовой волны	Проведение базовой пуринаснижающей терапии, гипотензивной и антиангинальной терапии	При выявлении факторов риска — повышение уровня гомоцистеина, цистеина, аденозина, мочевой кислоты и сниженной обеспеченности и фолиевой кислотой в течение 1 мес.	Улучшение вазомоторной функции эндотелия, эластических свойств сосудов, нормализация уровней гомоцистеина, цистеина, аденозина, мочевой кислоты, фолиевой кислоты в течение 1 мес. после начала терапии

Обоснование необходимости внедрения метода коррекции гипергомоцистеинемии, гиперцистеинемии, гиперурикемии, гипофолатемии и дисфункции эндотелия у пациентов с подагрой в сочетании с ИБС, стабильной стенокардией напряжения II функционального класса с артериальной гипертензией II степени, риском IV включения в протокол стандартной терапии: аллопуринол, лозартан, фолиевая кислота и витамин В<sub>6</sub>.

По данным экспериментальных исследований, одним из важнейших путей реализации патогенетической связи подагры и ИБС является эндотелиальная дисфункция. При продолжительном повреждении эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе ряда системных заболеваний (атеросклероз, гипертония, инсульт, инфаркт и др.). Это объясняется

участием эндотелия в активизации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов и тромбогенных факторов, а также уменьшением деактивации эндотелиальных биологически активных веществ из-за повреждения эндотелия. При подагре дисфункцию эндотелия может вызывать не только хронический воспалительный процесс и гиперурикемия, но и нарушение метаболизма серосодержащих аминокислот, в частности гомоцистеина и цистеина, которое возникает вследствие недостаточной обеспеченности фолиевой кислотой и витамином В<sub>6</sub>. Снижение концентрации фолатов в плазме крови коррелирует с увеличением уровня гомоцистеина и последующей повышенной частотой поражения коронарных сосудов.

Препарат аллопуринол, который больные подагрой принимают в составе патогенетической терапии, обладает вазопротективным действием. Аллопуринол снижает частоту и тяжесть индуцированных реперфузией аритмий, уменьшает зону инфаркта миокарда, улучшает функцию желудочков после синдрома ишемии-реперфузии, постишемическое восстановление сердечных функций, улучшает сократимость миокарда и редуцирует липидную пероксидацию. Однако несмотря на такие благоприятные эффекты аллопуринола (препарат у пациентов с подагрой начал применяться несколько десятилетий назад), структура сердечно-сосудистой заболеваемости у пациентов с подагрой за последние годы существенно не изменилась. В исследованиях доказано, что аллопуринол не влияет на обмен серосодержащих аминокислот и не снижает уровень гомоцистеина и цистеина. А без нормализации уровня гомоцистеина восстановление функции эндотелия является трудновыполнимой задачей. Поэтому необходимо включение в схему терапии фолиевой кислоты и витамина В<sub>6</sub>.

Лозартан является антагонистом ангиотензиновых рецепторов. Его урикозурическая активность — следствие особенностей молекулярной структуры исходной молекулы, а не механизма его действия (блокады АТ<sub>1</sub>-рецептора). Другие блокаторы АТ-1 рецепторов, также как и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента, не обладают урикозурическим эффектом. Лозартан вызывает умеренное повышение экскреции МК, составляющее до 30%. Снижение уровня МК происходит медленно, что предотвращает возможное развитие обострений суставного синдрома у больных подагрой. Применение лозартана увеличивает рН мочи, что может предотвращать осаждение МК и камнеобразование в почках и мочевых путях.

Включение в терапию пациентов с подагрой в сочетании с ИБС и АГ лозартана, фолиевой кислоты и витамина В<sub>6</sub> в течение 30 дней для коррекции эндотелиальной дисфункции, гипергомоцистеинемии и гиперцистеинемии позволило достичь снижения уровней гомоцистеина и цистеина у 95% пациентов, а улучшения вазомоторной функции эндотелия — у 90%.

Получена положительная динамика клинико-функционального состояния пациентов и более выраженное улучшение показателей пуринового обмена.

# АЛГОРИТМ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ У ЛИЦ С НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

## ПАЦИЕНТЫ С НАРУШЕНИЯМИ ПУРИНОВОГО ОБМЕНА

