

КАРДИОЛОГИЯ

№ 9, 2016

ЭКГ-ДИАГНОСТИКА

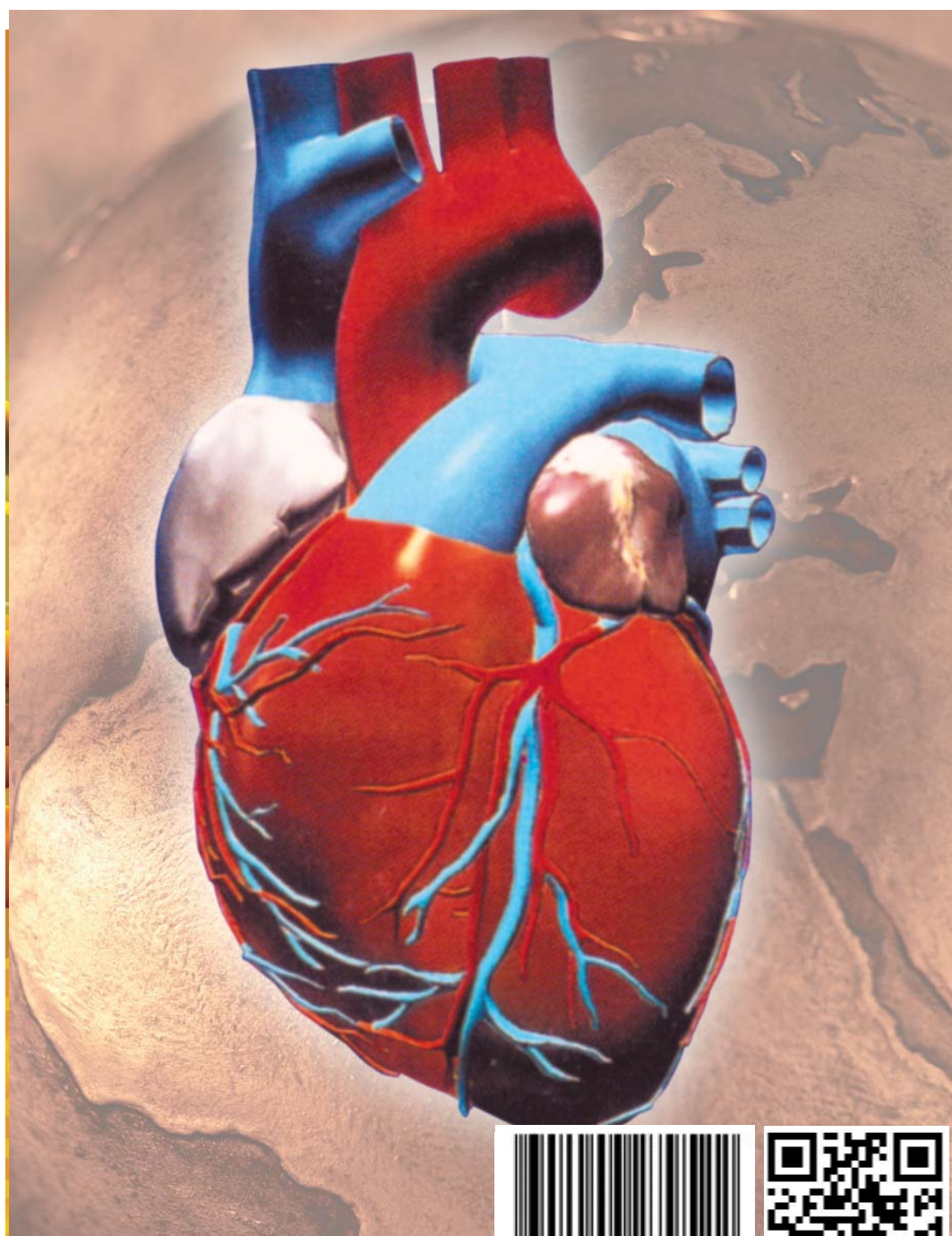
Нарушения функции автоматизма синусового узла, иллюстрированные электрокардиограммами, их этиология, современная классификация и алгоритмы дифференциального диагноза между различными аритмиями

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Особенности состояния сердечно-сосудистой системы и терапии ее заболеваний у спортсменов, пациентов с метаболическим синдромом и тревожно-депрессивными расстройствами

КЛИНИЧЕСКИЕ ТЕСТЫ И ЗАДАЧИ

Вопросы для самоконтроля по теме «Дислипидемия» и клинический разбор, посвященный синдрому Фредерика



4 602009 279522



Главный редактор

Каприн А.Д., член-корр. РАН, д.м.н., профессор

Редакционная коллегия

Бабанов С.А., д.м.н., профессор, зав. каф. профессиональных болезней и клинической фармакологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Бельская Г.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. неврологии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Древалъ А.В., д.м.н., профессор, зав. каф. эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Дутов В.В., д.м.н., профессор, зав. каф. урологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

Заплатников А.Л., д.м.н., профессор, кафедра педиатрии ГБОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, Москва

Карпов Ю.А., д.м.н., профессор, руководитель отдела ангиологии ФГБУ «РКНПК» МЗ РФ, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Куташов В.А., д.м.н., профессор, зав. каф. психиатрии и неврологии ИДПО ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ

Лещенко И.В., д.м.н., профессор, кафедра фтизиатрии и пульмонологии ФПК и ПП ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., д.м.н., профессор, заместитель директора ГБУЗ МО «МОНИИАГ» по научной работе, Москва

Маркова Т.П., д.м.н., профессор, кафедра клинической иммунологии и аллергологии ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, зав. каф. гастроэнтерологии ФГБУ ДПО «ЦГМА», Москва

Олисова О.Ю., д.м.н., профессор, зав. каф. кожных болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Чичасова Н.В., д.м.н., профессор, кафедра ревматологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Яковлев С.В., д.м.н., профессор, кафедра госпитальной терапии № 2 ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Редакционный совет

Аведисова А.С., д.м.н., профессор, руководитель отдела терапии психических и поведенческих расстройств ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» МЗ РФ, Москва

Анциферов М.Б., д.м.н., профессор каф. эндокринологии ГБОУ ДПО «РМАПО», главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва

Арутюнов Г.П., д.м.н., профессор, зав. каф. пропедевтики внутренних болезней, общей физиотерапии и лучевой диагностики ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Барбараш О.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ РФ, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ»

Геппе Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. детских болезней ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, Москва

Игнатова Г.Л., д.м.н., профессор, зав. каф. терапии ФПДПО ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Челябинск

Козлов Р.С., д.м.н., профессор, директор НИИ антимикробной химиотерапии ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет» МЗ РФ

Колобухина Л.В., д.м.н., профессор, руководитель лаборатории респираторных вирусных инфекций с апробацией лекарст-

венных средств Института вирусологии им. Д.И. Иванковского ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии, урологии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

Парфенов А.И., д.м.н., профессор, руководитель отдела патологии кишечника МКНЦ ДЗМ, Москва

Пирадов М.А., член-корр. РАН, д.м.н., профессор, директор ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, зам. директора Санкт-Петербургского НИИ уха, горла, носа и речи по научной и координационной работе

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., заместитель директора ГБУЗ «МНПЦДК ДЗМ» по научной работе, Москва

Шляпников С.А., д.м.н., профессор, руководитель Городского центра тяжелого сепсиса ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., д.м.н., профессор, зав. каф. факультетской терапии им. академика А.И. Нестерова ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РМЖ

№ 9, 2016
105066, г. Москва,
Спартакoвская ул., д. 16, стр. 1
Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55
Электронная почта:
postmaster@doctormedia.ru
WWW адрес: http://www.rmj.ru
для корреспонденции:
п/о 105064, а/я 399

директор

К.Н. Понкратова

директор по развитию

Е.В. Семенова

Шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

редактор-корректор

Т.В. Дека

медицинский редактор

А.С. Симбирцева

коммерческий директор

А.М. Шутая

директор по рекламе

Е.А. Соснина

отдел рекламы

С.А. Борткевича
Ю.В. Будильникова

дизайн

Ю.В. Перевиспа
В.П. Смирнов
Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков
П.А. Пучкова
Е.В. Федорова
Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Периодика»

Адрес: 105005, Москва,

Гарднерoвский пер., д. 3, стр. 4

Тираж 50000 экз. Заказ № 21369

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации
П/И № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовых коммуникаций

За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несет

Опубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакции

Мнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторов

Полная или частичная перепечатка материалов
без письменного разрешения редакции
не допускается

Бесплатно для медицинских учреждений
с условием обязательного ознакомления
с размещенной рекламой

Журнал включен в Российский индекс научного
цитирования (РИНЦ)

Импакт фактор – 0,584

▲ – на правах рекламы

Содержание:

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

ЭКГ-диагностика нарушений функции автоматизма синусового узла, замещающих комплексов и ритмов В.С. Задионченко, А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, А.М. Щикота	530
Вопросы систематизации, диагностики и консервативной терапии перикардитов М.А. Гуревич	539

АКТУАЛЬНАЯ ПРОБЛЕМА

Мифы и реальность кардиопротективной терапии Е.В. Усачева	546
Современные позиции бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии А.А. Трошина	551
Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, А.Г. Арутюнов, А.С. Симбирцева, М.С. Курманов	555

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

О роли магния в спортивной медицине О.А. Громова, Е.Ю. Егорова, И.Ю. Торшин, А.Н. Громов, И.В. Гоголева	560
Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. А.П. Баранов, А.В. Струтынский, О.Ш. Ойроткина, А.А. Баранова, В.В. Тришина, Ю.Ю. Голубев, А.Н. Кружалов	572
Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом А.Ю. Рунихин, А.К. Рагозин, Н.К. Рунихина	579
Антиангинальная и антиатеросклеротическая эффективность стандартной терапии ИБС, ее комбинации с изосорбидом динитратом и никорандилом у пациентов со стенокардией и ожирением Ю.А. Солодова, А.С. Адамчик	585

СОБЫТИЕ

XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство»	591
---	-----

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗАДАЧА

Дифференциальная диагностика и лечение нарушений сердечного ритма и проводимости сердца (ЭКС+ синдром Фредерика) Г.Г. Шехян, А.А. Ялымов, А.М. Щикота, С.И. Варенцов, П.А. Бонкин, А.Ю. Павлов, А.С. Губанов	594
Тестовое задание по теме: «Дислипидемия» А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, А.М. Щикота	599
Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Кардиология»	601

ЭКГ-диагностика нарушений функции автоматизма синусового узла, замещающих комплексов и ритмов

Профессор В.С. Задионченко, к.м.н. А.А. Ялымов, к.м.н. Г.Г. Шехян, к.м.н. А.М. Щикота

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Несмотря на все разнообразие используемых методов функциональной диагностики, в практике врача-кардиолога свою прочную позицию занимает электрокардиография как «золотой стандарт» диагностики нарушений сердечного ритма и проводимости.

Электрокардиография позволяет диагностировать и выявлять блокады и аритмии сердца, гипертрофию различных отделов сердца, определять признаки ишемического повреждения миокарда, а также косвенно судить об электролитных нарушениях, воздействии различных лекарственных препаратов, экстракардиальных заболеваниях. Некоторые электрокардиографические признаки в совокупности с характерными клиническими проявлениями объединены в клинко-электрокардиографические синдромы, которых в настоящее время насчитывается более 40 видов.

Данный обзор посвящен наиболее сложному разделу ЭКГ-диагностики – аритмиям сердца. Многообразие нарушений сердечного ритма, в т. ч. обусловленных дисфункцией синусового узла, значительно затрудняет их диагностику. Тем не менее актуальность адекватной оценки нарушений функции автоматизма синусового узла не вызывает сомнений.

В обзоре представлены современные взгляды на ЭКГ-диагностику нарушений функции автоматизма синусового узла. Дана характеристика основных причин нарушений сердечного ритма, представлены иллюстрированные электрокардиограммами критерии диагностики нарушений функции автоматизма синусового узла. В статье приведена современная классификация нарушений сердечного ритма и проводимости, а также даны алгоритмы дифференциального диагноза между различными аритмиями сердца.

Ключевые слова: автоматизм сердца, синусовый узел, синусовый ритм, выскакивающие сокращения, блуждающий ритм, замещающие ритмы, медленный предсердный ритм, узловый ритм, идиовентрикулярный ритм, синдром слабости синусового узла, блокады сердца, остановка синусового узла, асистолия предсердий.

Для цитирования: Задионченко В.С., Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. ЭКГ-диагностика нарушений функции автоматизма синусового узла, замещающих комплексов и ритмов // PMЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 530–539.

ABSTRACT

ECG diagnosis of sinus node automaticity dysfunctions, substituting complexes and rhythms

V.S. Zadionchenko, A.A. Yalymov, G.G. Shekhyan, A.M. Shchikota

A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia

Summary

Despite a variety of functional tests used by cardiologists, electrocardiography (ECG) remains the gold standard for the diagnosis of heart rhythm and conduction disorders. Currently, electrocardiography can be done almost everywhere, however, ECG interpretation by an expert is performed rarely. ECG helps to diagnose cardiac hypertrophy, heart block and arrhythmias, myocardial ischemic injury as well as to identify extracardiac pathologies, electrolyte imbalances, and the effects of various drugs. Electrocardiographic signs and typical clinical symptoms can be grouped into more than 40 clinical electrocardiographic syndromes. Long QT syndrome, post-tachycardia syndrome, Frederick syndrome, and Wolff-Parkinson-White syndrome are the best known conditions. The paper discusses the most difficult part of ECG diagnostics, i.e., heart arrhythmias. A variety of heart rhythm problems (including arrhythmias caused by sinus dysfunction) make their diagnosis difficult. Nevertheless, adequate interpretation of sinus node automaticity dysfunction is an important issue. The paper summarizes recent opinion on electrocardiographic diagnostics of this pathology. Major causes of heart rhythm problems are described. Diagnostic criteria sinus node automaticity dysfunction are illustrated by ECGs. Finally, current grading system of heart rhythm and conduction disorders as well as algorithms for the differential diagnosis of arrhythmias are reviewed.

Key words: heart automaticity, sinus node, sinus rhythm, escape beat, wandering pacemaker, substituting rhythms, slow atrial rhythm, junctional rhythm, idioventricular rhythm, sick sinus syndrome, heart block, sinus arrest, atrial asystole.

For citation: Zadionchenko V.S., Yalymov A.A., Shekhyan G.G., Shchikota A.M. ECG diagnosis of sinus node automaticity dysfunctions, substituting complexes and rhythms // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 530–539.

Синусовый узел (синоаурикулярный узел, узел Киса – Флака) (СУ) является нормальным водителем ритма сердца. Пейсмейкерные клетки СУ (водителя ритма первого порядка) обладают наибольшим автоматизмом, они генерируют 60–90 импульсов в минуту.

Нарушения функции автоматизма СУ можно подразделить на виды, имеющие и не имеющие гемодинамическую значимость, что, в свою очередь, делает крайне актуальной своевременную и правильную их диагностику, что позволяет назначить адекватную терапию, избежать (в т. ч. и ятрогенных) ошибок в процессе лечения, проводить про-

филактику развития внезапной смерти и других осложнений. В таблице 1 представлена классификация нарушений ритма и проводимости [1–5].

По этиологии нарушения ритма сердца можно разделить на следующие основные виды:

1. **Дисрегуляторные или функциональные:** связанные с нарушениями нейроэндокринной регуляции, вегетативной дисфункцией, психогенными воздействиями, переутомлением, рефлекторными влияниями (гастрит, язвенная болезнь, аэрофагия, синдром Ремхельда, желчнокаменная болезнь, нефроптоз, мочекаменная болезнь, колит, запор, метеоризм, панкреатит, межпозвоночная грыжа, эмболия в систему легочной артерии, опухоли средостения, бронхолегочные процессы, плевральные спайки, грудные операции, заболевания половых органов, травмы черепа, опухоли мозга, рассеянный склероз).

2. **Миогенные или органические:** связанные с болезнями миокарда (кардиомиопатия, миокардит, постмиокардитический кардиосклероз, дистрофия миокарда), с повреждениями кардиомиоцитов, возникающими на фоне ишемической болезни сердца (инфаркт миокарда, ишемическая кардиомиопатия), гипертонической болезни, пороков сердца.

3. **Токсические:** возникающие под воздействием лекарственных препаратов (сердечные гликозиды, анестетики, транквилизаторы, антидепрессанты, нейролептики, эуфиллин и его аналоги, адреномиметики (адреналин, нор-

адреналин, мезатон, добутамин, дофамин, сальбутамол), ацетилхолин, ваготики (атропин), глюкокортикостероиды, АКГГ, антиаритмические препараты, цитостатики, противовирусные препараты, противогрибковые препараты, антибиотики, диуретики, эфир, алкоголь, кофеин, никотин, соли тяжелых металлов, бензолы, угарный газ, отравление грибами, инфекции, эндогенная интоксикация при онкопатологии, уремия, желтуха и т. д.

4. **Электролитные:** гипокалиемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, гиперкальциемия, гипомagneзиемия.

5. **Дисгормональные:** тиреотоксикоз, гипотиреоз, феохромоцитомы, пубертатный возраст, климакс, беременность, гипопитуитаризм, дисфункция яичников, предменструальный синдром, тетания.

6. **Врожденные:** врожденные нарушения атриовентрикулярного (АВ) проведения, синдром удлиненного QT, синдромы предвозбуждения желудочков (WPW, CLC и др.).

7. **Механические:** катетеризация сердца, ангиография, операции на сердце, травмы сердца.

8. **Идиопатические.**

ЭКГ-диагностика аритмий, обусловленных нарушением функции автоматизма синусового узла, осуществляется с помощью электрокардиографического исследования, которое позволяет выделить следующие основные их типы [1, 2, 4–16].

Таблица 1. Классификация нарушений сердечного ритма и проводимости (Орлов В.Н., 1983 г., в модификации Задионченко В.С. и сотр., 2010 г.)

А. Нарушение функции автоматизма синусового узла	
1. Синусовая тахикардия. 2. Синусовая брадикардия. 3. Синусовая аритмия. 4. Остановка синусового узла. 5. Асистолия предсердий. 6. Синдром слабости синусового узла	
Б. Эктопические комплексы и ритмы	
<i>I. Пассивные комплексы и ритмы:</i>	<i>II. Активные комплексы и ритмы:</i>
1. Предсердные. 2. Узловые (из атриовентрикулярного соединения). 3. Миграция предсердного водителя ритма. 4. Желудочковые. 5. Выскакивающие сокращения	1. Экстрасистолия: синусовая, предсердная, узловая, желудочковая. 2. Парасистолия. 3. Пароксизмальные и непароксизмальные тахикардии: предсердная, узловая, желудочковая
В. Мерцание и трепетание	
1. Трепетание предсердий. 2. Мерцание предсердий. 3. Трепетание желудочков. 4. Мерцание желудочков	
Г. Нарушение функции проводимости	
<i>I. Блокады проведения:</i>	<i>II. Дополнительные проводящие пути:</i>
1. Синоаурикулярная блокада. 2. Внутрисердечная блокада. 3. Атриовентрикулярная блокада. 4. Блокада ножек пучка Гиса. 5. Блокада ветвей левой ножки пучка Гиса. 6. Билатеральная блокада. 7. Трехпучковая блокада. 8. Арборизационная блокада. 9. Очаговая внутрижелудочковая блокада. 10. Блокада выхода	1. Активация атриовентрикулярных пучков Кента – Паладино. 2. Активация нодовентрикулярных волокон Махайма. 3. Активация фасцикуловентрикулярных волокон Махайма. 4. Активация атриофасцикулярного тракта Брешенмаше. 5. Активация атрионодального тракта Джеймса. 6. Активация скрытых ретроградных вентрикулоатриальных пучков Кента – Паладино. 7. Активация множественных добавочных путей
Д. Комбинированные нарушения ритма и проводимости	
1. Синдром Фредерика. 2. Интерференция и диссоциация. 3. Блокированная экстрасистолия. 4. Изолированное мерцание/трепетание левого/правого предсердия. 5. Двойная тахикардия. 6. Конкуренция ритмов и т. д.	

1. **Синусовая тахикардия** – это правильный ритм с неизменными зубцами ЭКГ (зубец Р, интервал PQ, комплекс QRS и зубец Т не отличаются от нормы) из синусового узла с частотой > 90 в 1 мин. Синусовая тахикардия в состоянии покоя редко превышает 150–160 сокращений в 1 мин (рис. 1) [1, 16].

Дифференциальный диагноз:

- суправентрикулярная непароксизмальная тахикардия;
- суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия;
- трепетание предсердий 2:1;
- мерцание предсердий с тахисистолией желудочков;
- желудочковая пароксизмальная тахикардия.

Этиология:

- *физиологическая тахикардия*: физическая нагрузка, эмоции, страх, ортостатическая, врожденные особенности;
- *неврогенная тахикардия*: невроз, нейроциркуляторная астеня;
- *ССЗ*: воспалительные и дегенеративные заболевания миокарда, пороки клапанов, коллапс, сердечная недостаточность, легочное сердце, инфаркт миокарда, артериальная гипертензия;
- *медикаментозная и токсическая тахикардия*: ваготоники (атропин), симпатикотоники (адреналин, норадреналин, мезатон, добутамин, дофамин), эуфиллин, кортикостероиды, АКГТ, кофеин, кофе, чай, алкоголь, никотин;
- *инфекционные заболевания*: ОРВИ, сепсис, пневмония, туберкулез и т. д.;
- *прочее*: кровопотеря, анемия.

2. **Синусовая брадикардия** – замедление синусового ритма с ЧСС < 60 в 1 мин вследствие пониженного автоматизма синусового узла. Синусовая брадикардия с ЧСС < 40 сокращений в 1 мин встречается редко (рис. 2) [1, 16].

Дифференциальный диагноз:

- АВ-блокада II ст. 2:1 или 3:1;
- АВ-блокада III ст.;
- предсердные ритмы;
- узловой ритм;
- мерцание предсердий с брадисистолией желудочков, синдром Фредерика;

- трепетание предсердий с проведением 4:1, 5:1;
- СА-блокада, отказ СУ;
- предсердная экстрасистолия.

Этиология:

– *физиологическая брадикардия*: конституциональная, у спортсменов и людей, занятых физической работой, во время сна, при проведении вагусных проб (нажим на глазные яблоки, солнечное сплетение и каротидный синус, проба Вальсальвы), при задержке дыхания, иногда при испуге, эмоциях, во второй половине беременности, при рвоте и переохлаждении;

– *экстракардиальная вагусная брадикардия*: невроз с ваготонией, депрессия, язвенная болезнь, повышенное внутричерепное давление при отеке мозга, менингите, опухоли мозга, кровоизлиянии в мозг, заболевания лабиринта, синдром Меньера, сверхчувствительный каротидный синус, шок, повышение артериального давления, вагосвагальные рефлексы при почечных, желчных, желудочных и кишечных коликах, кишечная непроходимость, микседема, гипопитуитаризм;

– *медикаментозная и токсическая брадикардия*: сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), опиаты, ацетилхолин, хинидин, бета-блокаторы, кордарон, соталол, антагонисты кальция, анестетики, транквилизаторы, нейролептики, пилокарпин. Уремия, желтуха, отравление грибами, гиперкалиемия;

– *инфекционные заболевания*: вирусные инфекции (вирусные гепатиты, грипп), брюшной тиф, дифтерия, холера;

– *ССЗ*: ИБС, дифтерийный миокардит, ревматизм, кардиомиопатии.

3. **Синусовая аритмия** – нерегулярная деятельность СУ, приводящая к чередованию периодов учащения и урежения ритма. Различают дыхательную и недыхательную синусовую аритмию [1, 16].

При дыхательной синусовой аритмии на вдохе частота сердечных сокращений постепенно увеличивается, а при выдохе – замедляется.

Недыхательная синусовая аритмия сохраняется при задержке дыхания и не связана с фазами дыхания. Недыхательная синусовая аритмия в свою очередь делится на 2 формы: периодическую (периодическое, постепенное

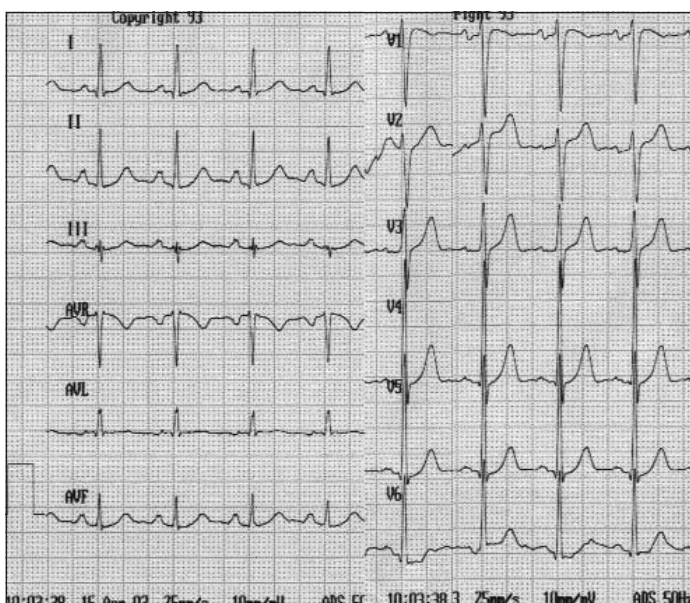


Рис. 1. ЭКГ при синусовой тахикардии. (+)Р II, III, aVF. Зубец Р, интервал PQ, R-R – нормальные. Правильный ритм с ЧСС 102 в 1 мин

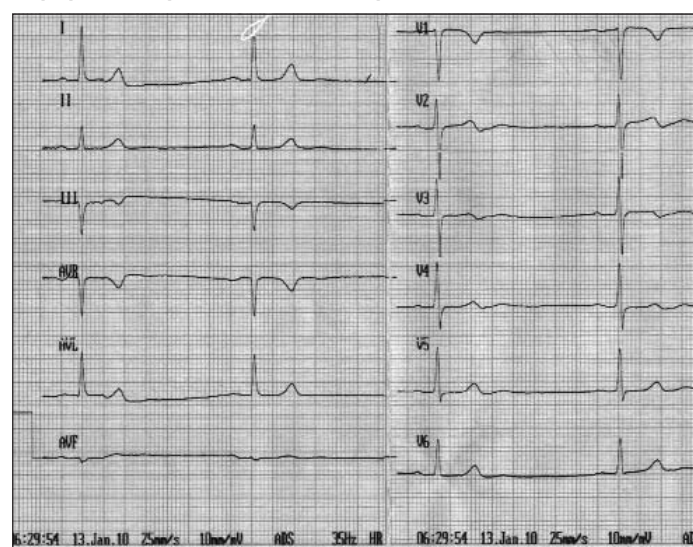


Рис. 2. ЭКГ при синусовой брадикардии. (+)Р II, III, aVF. Зубец Р, интервал PQ, R-R – нормальные. Правильный ритм с ЧСС 35 в 1 мин

чередование ускорения и замедления сердечной деятельности) и аperiодическую (отсутствие постепенного чередования фаз ускорения и замедления сердечной деятельности) (рис. 3).

Этиология:

- физиологическая аритмия: подростки, пожилые люди;
- экстракардиальные заболевания: инфекционные заболевания, температурные реакции, ожирение, плевро-перикардиальные спайки, повышенное внутричерепное давление;
- ССЗ: ревматизм, ИБС, пороки сердца, сердечная недостаточность;
- медикаментозная и токсическая аритмия: опиаты, сердечные гликозиды, ваготоники.

Дифференциальный диагноз:

- АВ-блокада II ст.;
- СА-блокада, отказ СУ;
- миграция водителя ритма по предсердиям;
- мерцание предсердий;
- трепетание предсердий (неправильная форма);
- предсердная экстрасистолия.

4. **Остановка СУ** (отказ СУ, *sinus arrest, sinus pause, sinus inertio*) – периодическая потеря СУ способности вырабатывать импульсы. Это приводит к выпадению возбуждения и сокращения предсердий и желудочков [1, 16, 17]. На ЭКГ на-

блюдается длительная пауза, во время которой не регистрируются зубцы PQRST и записывается изолиния. Пауза при остановке УЗ не кратна 1 интервалу R-R (P-P) (рис. 4).

Этиология:

- рефлекторная: чувствительный каротидный синус, вагусные пробы;
- медикаментозная и токсическая остановка СУ: сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), опиаты, ацетилхолин, хинидин, бета-блокаторы, антагонисты кальция. Гипокалиемия, интоксикация;
- ССЗ: ИБС, миокардит, кардиомиопатии, оперативное повреждение СУ, слабость СУ.

Дифференциальный диагноз:

- АВ-блокада II-III ст.;
- блокированные предсердные экстрасистолы;
- СА-блокада II ст.;
- мерцание предсердий с брадисистолией желудочков, синдром Фредерика;
- узловый ритм;
- синусовая аритмия;
- синусовая брадикардия;
- асистолия предсердий.

5. **Асистолия предсердий** (парциальная асистолия) – отсутствие возбуждения предсердий, которое наблюдается в течение 1 или (чаще) большего числа сердечных циклов [1, 12,

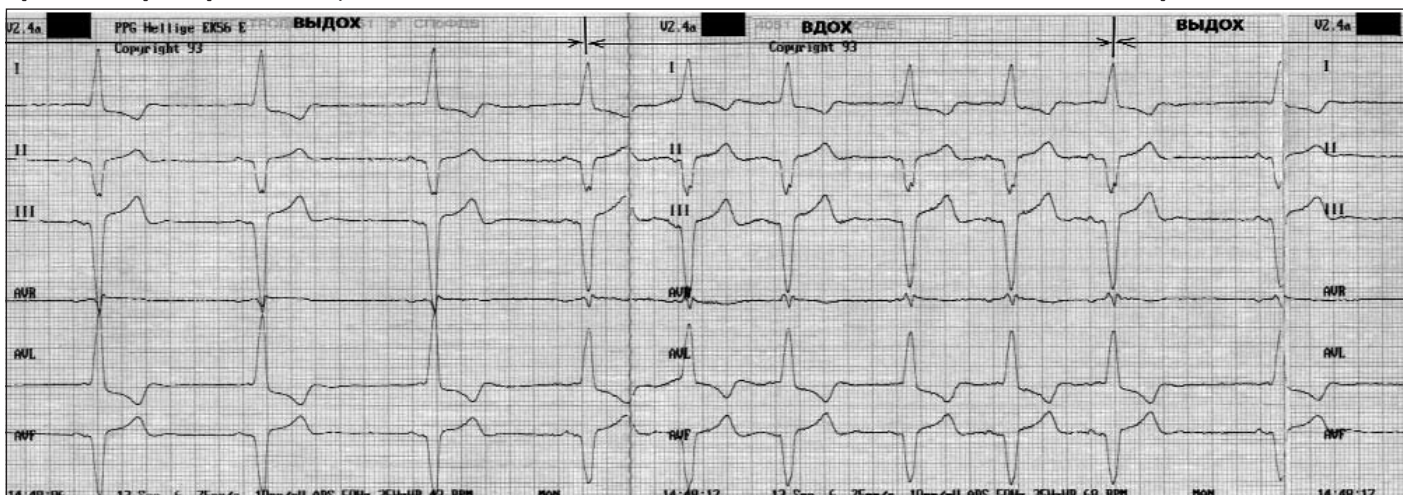


Рис. 3. ЭКГ при синусовой аритмии. (+) P II, III, aVF. Зубец P, интервал PQ – нормальные. Неправильный ритм с разницей продолжительности интервала R-R > 10%

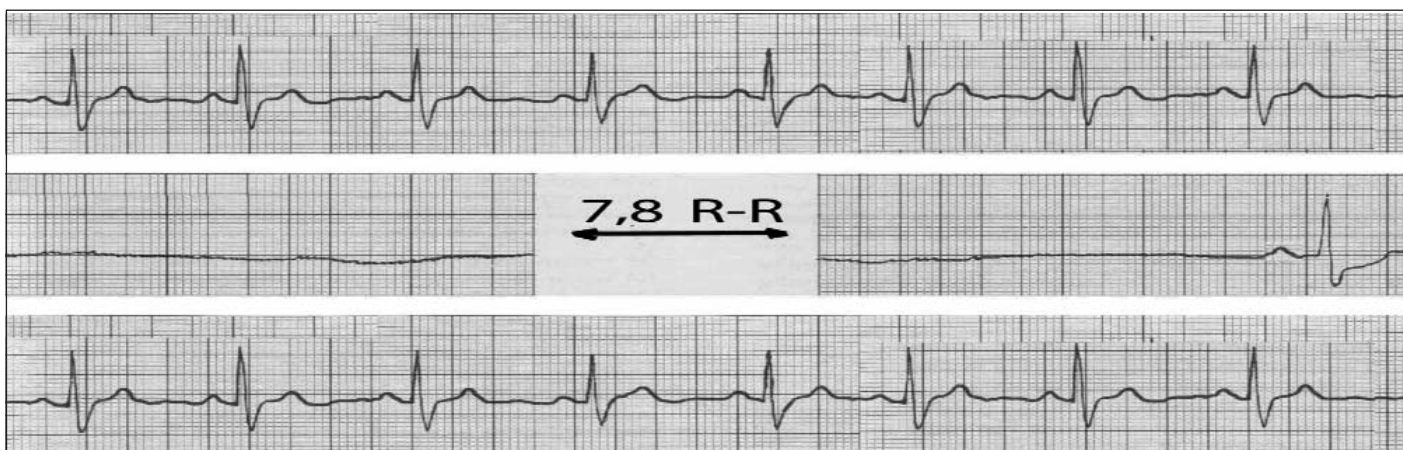


Рис. 4. ЭКГ при остановке синусового узла. Синусовый ритм сменился длительной паузой, не кратной 1 интервалу R-R (7,8 R-R)

16]. Предсердная асистолия может сочетаться с асистолией желудочков, в таких случаях возникает полная асистолия сердца. Однако во время предсердной асистолии обычно начинают функционировать водители ритма II, III, IV порядка, которые вызывают возбуждение желудочков (рис. 5).

Этиология:

– *рефлекторная*: чувствительный каротидный синус, вагусные пробы, интубация, глубокое дыхание, вследствие раздражения глотки;

– *медикаментозная и токсическая*: сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), опиаты, ацетилхолин, хинидин, бета-блокаторы, антагонисты кальция. Гиперкалиемия, интоксикация, гипоксемия;

– *ССЗ*: ИБС, миокардит, кардиомиопатии, оперативное повреждение СУ, слабость СУ, терминальное состояние сердца.

Дифференциальный диагноз:

– АВ-блокада II-III ст.;

– СА-блокада II ст.;

– блокированные предсердные экстрасистолы;

– мерцание предсердий с брадисистолией желудочков;

– синдром Фредерика;

– узловой ритм;

– синусовая аритмия, синусовая брадикардия;

– остановка СУ.

6. Синдром слабости синусового узла (СССУ) (дисфункция СУ, синдром брадикардий и тахикардий, больной СУ, синдром Шорта, *sick sinus syndrome*, *lazy sinus syndrome*, *sluggish sinus syndrome*) – это наличие одного или нескольких нижеуказанных признаков [1, 3–5, 11, 12, 16, 17]:

– упорная выраженная синусовая брадикардия (рис. 2);

– определяемая при суточном мониторингировании ЭКГ минимальная ЧСС в течение 1 сут <40 в 1 мин, а ее рост во время физической нагрузки не превышает 90 в 1 мин;

– брадисистолическая форма мерцательной аритмии;

– миграция предсердного водителя ритма (рис. 12);

– остановка СУ и замена его другими эктопическими ритмами (рис. 6–10, 13);

– синоаурикулярная блокада;

– паузы >2,5 с, возникающие вследствие остановки СУ, СА-блокады либо редких замещающих ритмов (рис. 6);

– синдром тахи-бради, чередование периодов тахикардии и брадикардии (рис. 6);

– редко приступы желудочковой тахикардии и/или мерцания желудочков;

– медленное и нестойкое восстановление функции СУ после экстрасистол, пароксизмов тахикардии и фибрилляции, а также в момент прекращения стимуляции при электрофизиологическом исследовании сердца (посттахикардальная пауза, не превышающая в норме 1,5 с, при СССУ может достигать 4–5 с);

– неадекватное урежение ритма при использовании даже небольших доз бета-блокаторов. Сохранение брадикардии при введении атропина и проведении пробы с физической нагрузкой.

Классификация

Единой классификации СССУ не существует. В зависимости от характера поражения выделяют истинный (органический), регуляторный (вагусный), лекарственный (токсический) и идиопатический СССУ (рис. 6).

По клиническим проявлениям выделяют:

– латентный СССУ: изменений на ЭКГ нет, а патология СУ выявляется дополнительными функциональными методами исследования (ЭФИ);

– компенсированный СССУ: клинические изменения отсутствуют, есть изменения на ЭКГ;

– декомпенсированный СССУ: есть клинические и ЭКГ-проявления заболевания.

По ЭКГ-признакам выделяют:

– брадиаритмический вариант СССУ.

– синдром тахикардии-брадикардии.

Этиология:

– *ССЗ*: ИБС, миокардит, кардиомиопатии, оперативное повреждение СУ, ревматизм, врожденные пороки;

– *рефлекторная*: чувствительный каротидный синус, вагусные пробы, рефлекторные влияния при язвенной болезни, желчнокаменной болезни, грыже пищевода, отворстия диафрагмы;

– *медикаментозная и токсическая*: сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), опиаты, ацетилхолин, хинидин, бета-блокаторы, антагонисты кальция. Гиперкалиемия, интоксикация, гипоксемия;

– *идиопатические формы*.

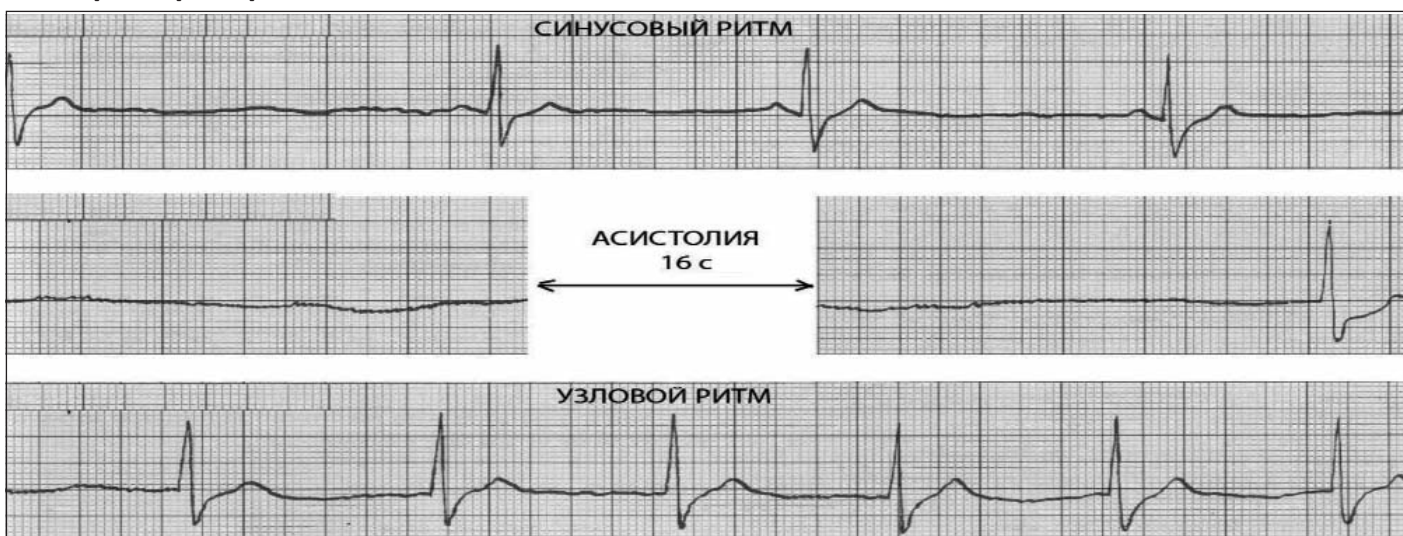


Рис. 5. ЭКГ при асистолии предсердий. Синусовый ритм сменился тотальной асистолией (на ЭКГ – изолиния), затем включился водитель ритма II порядка, который вызывает возбуждение желудочков (узловой ритм)

Пассивные эктопические комплексы и ритмы

Пониженная активность СУ или полная блокада синусовых импульсов вследствие функционального или органического повреждения СУ вызывает включение в действие автоматических центров II порядка (клетки водителей ритма предсердий, АВ соединения), III порядка (система Гиса) и IV порядка (волокна Пуркинье, мускулатура желудочков).

Автоматические центры II порядка вызывают неизменные желудочковые комплексы (наджелудочковый тип), тогда как центры III и IV порядка генерируют расширенные и деформированные желудочковые комплексы (желудочкового, идиовентрикулярного типа). Замещающий характер имеют следующие нарушения ритма: предсердные, узловые, миграция водителя ритма по предсердиям, желудочковые (идиовентрикулярный ритм), выскакивающие сокращения [1, 5, 16].

7. Предсердный ритм (медленный предсердный ритм) – очень медленный эктопический ритм с очагами генерирования импульсов в предсердиях (табл. 2).

Правопредсердный эктопический ритм – ритм эктопического очага, расположенного в правом предсердии. На ЭКГ регистрируется отрицательный зубец Р в V_1 – V_6 , II, III, aVF отведениях. Интервал PQ – обычной продолжительности, комплекс QRST не изменен.

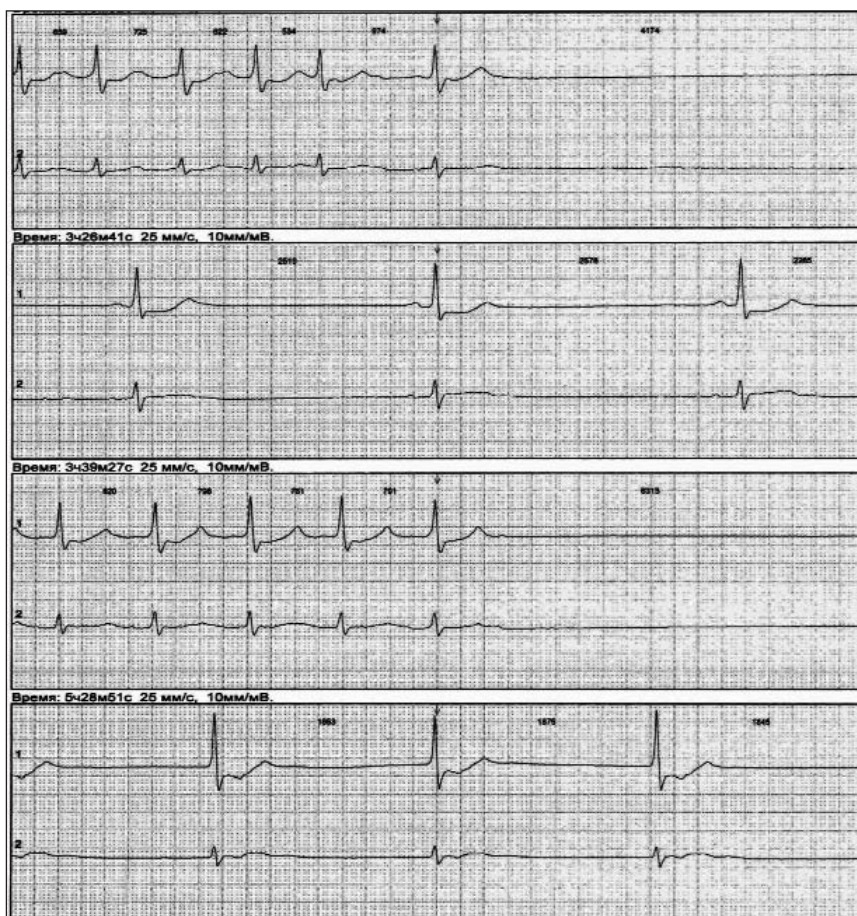
Ритм коронарного синуса (ритм венечной пазухи) – импульсы для возбуждения сердца исходят из клеток, расположенных в нижней части правого предсердия и коронарной синусовой вены. Импульс распространяется по предсердиям ретроградно снизу вверх. Это приводит к регист-

рации отрицательных зубцов Р во II, III, aVF отведениях. Зубец PaVR положительный. В отведениях V_1 – V_6 зубец Р положительный либо 2-фазный. Интервал PQ укорочен и обычно $< 0,12$ с. Комплекс QRST не изменен. Ритм коронарного синуса может отличаться от правопредсердного эктопического ритма только укорочением интервала PQ.

Левопредсердный эктопический ритм – импульсы для возбуждения сердца исходят из левого предсердия. При этом на ЭКГ регистрируется отрицательный зубец Р во II, III, aVF, V_3 – V_6 отведениях. Возможно также появление отрицательных зубцов Р в I, aVL; зубец Р в aVR положительный. Характерным признаком левопредсердного ритма является зубец Р в отведении V_1 с начальной округлой куполообразной частью, за которой следует заостренный пик – «щит и меч» («купол и шпиль», «лук и стрела»). Зубец Р предшествует комплексу QRS с нормальным интервалом P-R = 0,12–0,2 с. Частота предсердного ритма – 60–100 в 1 мин, редко < 60 (45–59) в 1 мин или > 100 (101–120) в 1 мин. Ритм правильный, комплекс QRS не изменен (рис. 7).

Регулярный ритм с отрицательным зубцом Р I, II, III, aVF, V_3 – V_6 перед комплексом QRS. Зубец Р в отведении V_1 с начальной округлой куполообразной частью, за которой следует заостренный пик – «щит и меч». Нормальный интервал P-R=0,12–0,2 с.

Нижнепредсердный эктопический ритм – ритм эктопического очага, расположенного в нижних отделах правого либо левого предсердий. Это приводит к регистрации отрицательных зубцов Р во II, III, aVF отведениях и положительного зубца Р в aVR. Интервал PQ – укорочен (рис. 8).



Мерцание предсердий.
Пауза более 2 с
(синдром тахи-бради)

Синусовая брадикардия,
ЧСС 23 в мин

Мерцание предсердий.
Пауза > 2 с

Замещающий узловой ритм,
ЧСС 30 в мин

Рис. 6. ЭКГ при CCCY

Дифференциальный диагноз:

- синусовая аритмия;
- узловой ритм;
- миграция водителя ритма по предсердиям;
- трепетание предсердий;
- политопная предсердная экстрасистолия;
- предсердные ритмы (правопредсердный, левопредсердный, нижнепредсердный, ритм коронарного синуса).

8. **Узловой ритм** (AB-ритм, замещающий АВ узловой ритм) – сердечный ритм под действием импульсов из АВ-соединения с частотой 40–60 в 1 мин. Различают 2 основных типа АВ-ритма [1]:

– узловой ритм с одновременным возбуждением предсердий и желудочков (узловой ритм без зубца Р, узловой ритм с АВ-диссоциацией без зубца Р): на ЭКГ регистрируется неизменный либо незначительно деформированный комплекс QRS, зубец Р отсутствует (рис. 9);

– узловой ритм с разновременным возбуждением желудочков, а затем предсердий (узловой ритм с ретроградным зубцом Р, изолированная форма АВ-ритма): на ЭКГ регистрируется неизменный комплекс QRS, за которым следует отрицательный зубец Р (рис. 10).

Дифференциальный диагноз:

- синусовая брадикардия;
- предсердный ритм;
- миграция водителя ритма по предсердиям;
- политопная предсердная экстрасистолия;
- идиовентрикулярный ритм.

9. **Миграция водителя ритма по предсердиям** (блуждающий ритм, скользящий ритм, мигрирующий ритм, миграция водителя сердечного ритма, *wandering*

Таблица 2. Топическая диагностика предсердных ритмов

Эктопический ритм	(-) P	(+) P	Интервал PQ
Правопредсердный	II, III, aVF, V ₁ -V ₆	aVR	0,12–0,2 с
Коронарного синуса	II, III, aVF	aVR, V ₁ -V ₆ aVL	<0,12 с
Левопредсердный	II, III, aVF, V ₃ -V ₆ , I, aVL	aVR, в V ₁ «щит и меч»	0,12–0,2 с
Нижнепредсердный	II, III, aVF	aVR	<0,12 с

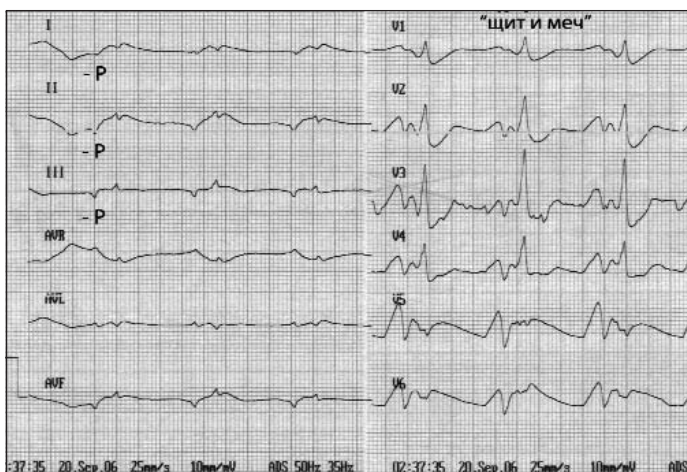


Рис. 7. ЭКГ при левопредсердном ритме

pacemaker). Различают несколько вариантов блуждающего (странствующего) ритма [1, 5, 15]:

Блуждающий ритм в СУ. Зубец Р имеет синусовое происхождение (положительный во II, III, aVF), но его форма изменяется при различных сердечных сокращениях. Интервал P-R остается относительно постоянным. Всегда налицо выраженная синусовая аритмия.

Блуждающий ритм в предсердиях. Зубец Р положительный во II, III, aVF, форма и размер его изменяются при различных сердечных сокращениях. Наряду с этим изменяется продолжительность интервала P-R.

Блуждающий ритм между синусовым и атриовентрикулярными узлами. Это наиболее частый вариант блуждающего ритма. При нем сердце сокращается под влиянием импульсов, периодически меняющих свое место: постепенно перемещаются от СУ, предсердной мускулатуры до АВ-соединения и снова возвращаются в СУ. ЭКГ критерии миграции водителя ритма по предсердиям – это ≥ 3 различных зубцов Р на серии сердечных циклов, изменение продолжительности интервала P-R. Комплекс QRS не изменяется (рис. 11, 12).

Этиология:

– *рефлекторная*: здоровые люди с ваготонией, чувствительный каротидный синус, вагусные пробы, интубация, глубокое дыхание;

– *медикаментозные и токсические воздействия*: сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), хинидин. Инфекционные заболевания, интоксикация;

– *ССЗ*: ИБС, ревматизм, пороки сердца, операции на сердце.

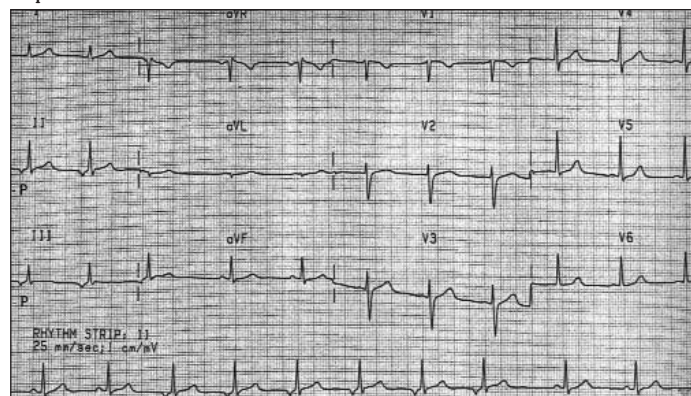


Рис. 8. ЭКГ при нижнепредсердном ритме. Регулярный ритм с отрицательным зубцом Р II, III перед комплексом QRS. Интервал PQ – укорочен

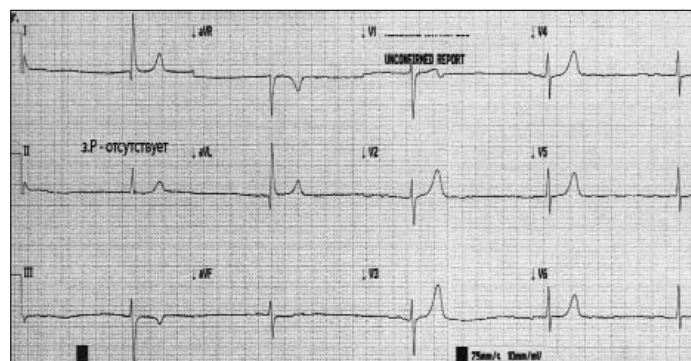


Рис. 9. ЭКГ при узловом ритме с одновременным возбуждением желудочков и предсердий. Регулярный ритм с ЧСС 29 в 1 мин, неизменный комплекс QRS, зубец Р отсутствует

Дифференциальный диагноз:

- СА-блокада II ст., отказ СУ;
- АВ-блокада II ст.;
- мерцание предсердий;
- синусовая аритмия;
- политопная предсердная экстрасистолия.

10. Идиовентрикулярный (желудочковый) ритм (собственный желудочковый ритм, желудочковый автоматизм, внутрижелудочковый ритм) – импульсы сокращения желудочков возникают в самих желудочках. ЭКГ-критерии: уширенный и деформированный комплекс QRS ($>0,12$ с), ритм с ЧСС < 40 в 1 мин (20–30 в 1 мин). Терминальный идиовентрикулярный ритм – очень медленный и неустойчивый. Ритм чаще правильный, но может быть неправильным при наличии нескольких эктопических очагов в желудочках или наличии 1 очага с различной степенью образования им-

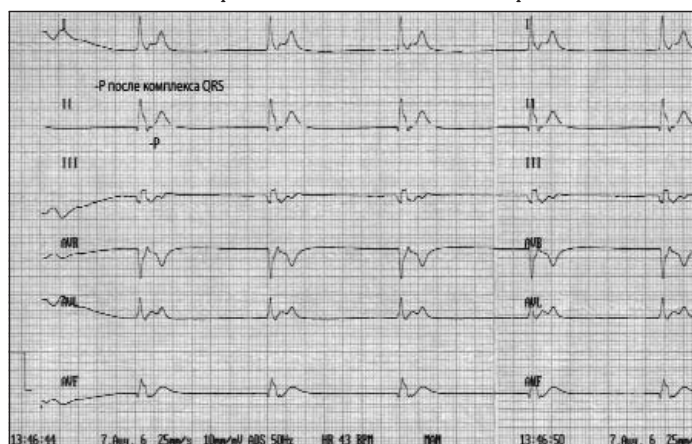


Рис. 10. ЭКГ при узловом ритме с одновременным возбуждением желудочков и предсердий. Регулярный ритм с ЧСС 43 в 1 мин, неизменный комплекс QRS, отрицательный зубец Р следует после комплекса QRS

пульсов или блокады на выходе (*exit block*). Если присутствует предсердный ритм (синусовый ритм, мерцание / трепетание предсердий, эктопический предсердный ритм), то он не зависит от желудочкового ритма (АВ-диссоциация) (рис. 13, 14) [1, 5, 16, 17].

Дифференциальный диагноз:

- АВ-блокада III ст.;
- СА-блокада II-III ст.;
- мерцание предсердий с брадисистолией желудочков, синдром Фредерика;
- узловой ритм;
- синусовая брадикардия;
- выскакивающие сокращения.

Этиология:

- *медикаментозные и токсические воздействия*: сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), хинидин. Инфекционные заболевания, интоксикация;
- *ССЗ*: ИБС, миокардит, кардиомиопатии, оперативное повреждение СУ, слабость СУ, терминальное состояние сердца.

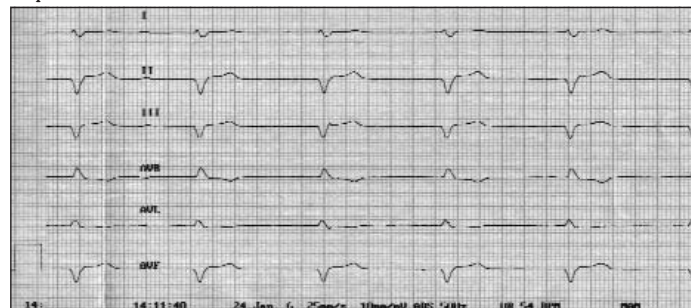


Рис. 13. ЭКГ при ускоренном желудочковом ритме. Ритм с уширенными и деформированными комплексами QRS (желудочковый тип). Присутствует нерегулярный и редкий предсердный ритм (синусовый ритм), который не зависит от желудочкового ритма (на ЭКГ редкие положительные зубцы Р I, II, III, aVF)

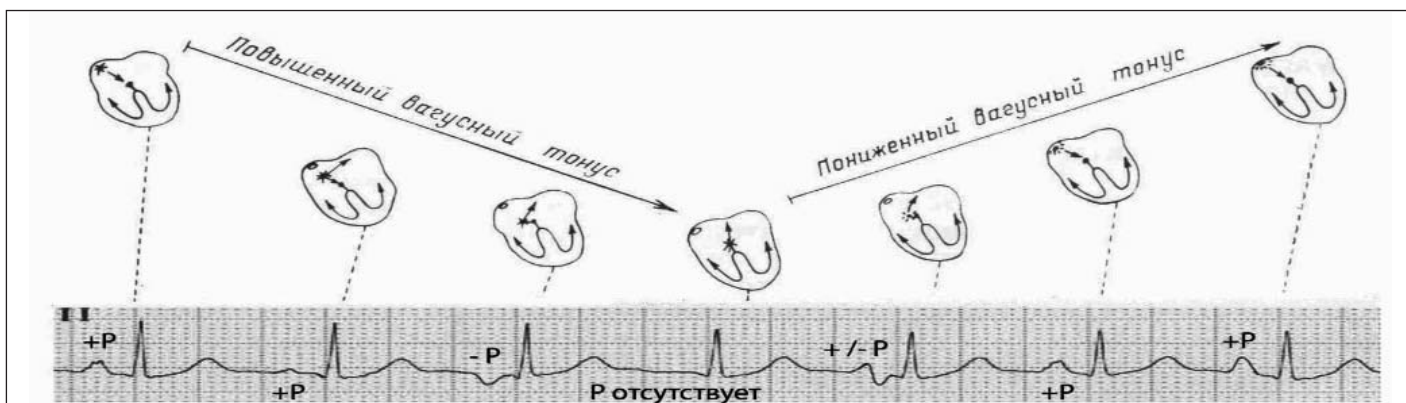


Рис. 11. Схема миграции предсердного ритма между синусовым и АВ-узлами

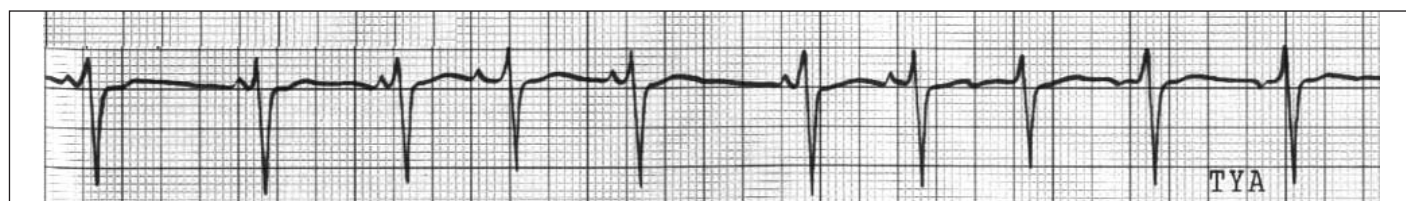


Рис. 12. ЭКГ при миграции предсердного водителя ритма. Более 3 различных зубцов Р, различный по продолжительности интервал PQ

11. **Выскакивающие сокращения** (замещающие систолы, *escape systoles*, *ersatzsystolen*, *échappements ventriculaires*, отдельные автоматические сокращения желудочков) – одиночные импульсы из АВ-соединения либо желудочков. Отличием выскакивающих сокращений от узлового или идиовентрикулярного ритма является отсутствие длительного периода сокращений [1, 16].

Узловые выскакивающие сокращения (комплекс QRS не изменен и по форме совпадает с остальными желудочковыми комплексами. Выскакивающее сокращение можно узнать по положению отрицательного зубца Р или по его отсутствию) (рис. 15).

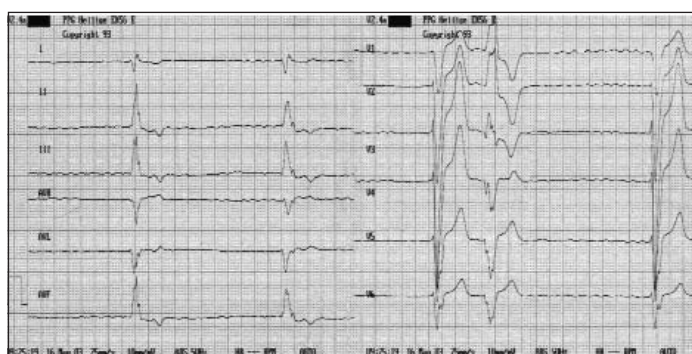


Рис. 14. ЭКГ при синдроме Фредерика. Сочетание полной поперечной блокады и мерцания предсердий. На ЭКГ: активация предсердий осуществляется мерцанием предсердий, а активация желудочков – идиовентрикулярным ритмом и единичными желудочковыми экстрасистолами

Желудочковые выскакивающие сокращения (комплекс QRS деформирован и расширен) (рис. 16).

ЭКГ-критерии: интервал R-R перед выскакивающим сокращением всегда длиннее 1 целого интервала, а не укорочен, как при экстрасистолии. Интервал R-R после выскакивающего сокращения нормальной длины, а не удлиннен, как при экстрасистолии, и во всех случаях короче интервала, предшествующего выскакивающему сокращению.

Этиология:

– медикаментозные и токсические воздействия: сердечные гликозиды (дигоксин, строфантин), хинидин. Инфекционные заболевания, интоксикация;

– ССЗ: ИБС, миокардит, кардиомиопатии, оперативное повреждение СУ, слабость СУ, терминальное состояние сердца.

Дифференциальный диагноз:

- синусовая аритмия;
- предсердная экстрасистолия;
- желудочковая экстрасистолия;
- миграция предсердного водителя ритма;
- СА-блокада II ст., отказ СУ;
- АВ-блокада II ст.;
- узловой ритм;
- идиовентрикулярный ритм.

Заключение

Многообразие нарушений функции автоматизма СУ значительно затрудняет их диагностику. Тем не менее актуальность адекватной оценки дисфункции СУ не вызывает сомнений.

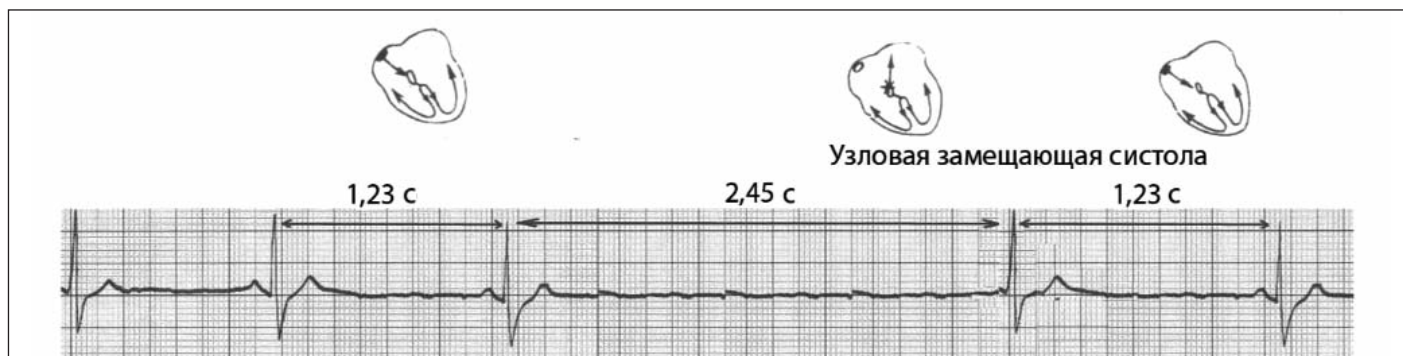


Рис. 15. ЭКГ при выскакивающих узловых сокращениях. Одиночный импульс предсердного типа, возникающий после длительной паузы, без последующей компенсаторной паузы

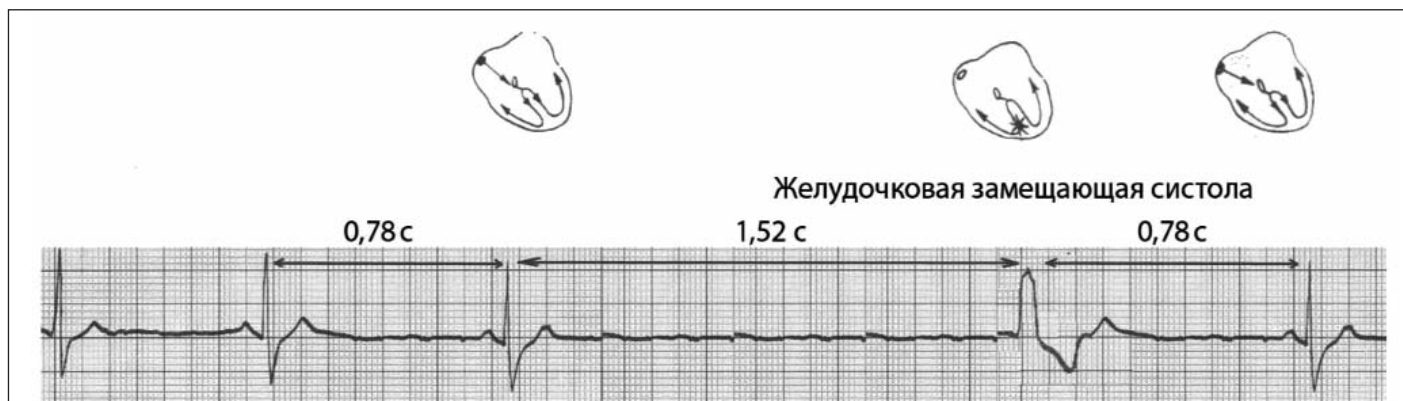


Рис. 16. ЭКГ при выскакивающих желудочковых сокращениях. Одиночный импульс желудочкового типа, возникающий после длительной паузы, без последующей компенсаторной паузы

Литература

1. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Ялымов А.А. Практическое руководство по электрокардиографии. М.: Анахарсис, 2013. С. 257 [Zadionchenko V.S., Shehjan G.G., Shhikota A.M., Jalymov A.A. Prakticheskoe rukovodstvo po jelektrokardiografii. M.: Anaharsis, 2013. S. 257 (in Russian)].
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Гиппократ, 1992. 524 с. [Kushakovskij M.S. Aritmii serdca. SPb.: Gippokrat, 1992. 524 s. (in Russian)].
3. Орлов В.Н. Руководство по электрокардиографии. М.: Медицинское информационное агентство, 1999. 528 с. [Orlov V.N. Rukovodstvo po jelektrokardiografii. M.: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 1999. 528 s. (in Russian)].
4. Яковлев В.Б., Макаренко А.С., Капитонов К.И. Диагностика и лечение нарушений ритма сердца. М.: Бином. Лаборатория знаний, 2003. 168 с. [Jakovlev V.B., Makarenko A.S., Kapitonov K.I. Diagnostika i lechenie narushenij ritma serdca. M.: Binom. Laboratorija znanij, 2003. 168 s. (in Russian)].
5. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. Руководство по электрокардиографии / под ред. В.С. Задонченко. Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2011 [Jalymov A.A., Shehjan G.G., Shhikota A.M. Rukovodstvo po jelektrokardiografii / pod red. V.S. Zadionchenko. Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2011 (in Russian)].
6. Аритмии сердца / под ред. В.Дж. Мандела. М.: Медицина, 1996. 512 с. [Aritmii serdca / pod red. V.Dzh. Mandela. M.: Medicina, 1996. 512 s. (in Russian)].
7. Бокарев И.Н., Попова Л.В., Фомченкова О.И. Синдром аритмии. М.: Практическая медицина, 2007. 208 с. [Bokarev I.N., Popova L.V., Fomchenkova O.I. Sindrom aritmii. M.: Prakticheskaja medicina, 2007. 208 s. (in Russian)].
8. Джанашия П.Х., Шевченко Н.М., Шлык С.В. Нарушение ритма сердца. М.: Оверлей, 2006. 320 с. [Dzhanashija P.H., Shevchenko N.M., Shlyk S.V. Narushenie ritma serdca. M.: Overlej, 2006. 320 s. (in Russian)].
9. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Щикота А.М., Ялымов А.А. Принципы дифференциальной диагностики тахикардий с широкими комплексами QRS // Справочник поликлинического врача. 2012. № 3. С. 53–58 [Zadionchenko V.S., Shehjan G.G., Shhikota A.M., Jalymov A.A. Principy differencial'noj diagnostiki tahikardij s shirokimi kompleksami QRS // Spravochnik poliklinicheskogo vracha. 2012. № 3. S. 53–58 (in Russian)].

10. Исаков И.И., Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Клиническая электрокардиография. Л.: Медицина, 1984. 272 с. [Isakov I.I., Kushakovskij M.S., Zhuravleva N.B. Klinicheskaja jelektrokardiografija. L.: Medicina, 1984. 272 s. (in Russian)].
11. Кардиология в вопросах и ответах / под ред. Ю.П. Ковалева. СПб.: Фолиант, 2002. 456 с. [Kardiologija v voprosah i otvetah / pod red. Ju.P. Kovaleva. SPb.: Foliant, 2002. 456 s. (in Russian)].
12. Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Аритмии и блокады сердца (атлас электрокардиограмм). Л.: Медицина, 1981. 340 с. [Kushakovskij M.S., Zhuravleva N.B. Aritmii i blokady serdca (atlas jelektrokardiogramm). L.: Medicina, 1981. 340 s. (in Russian)].
13. Мурашко В.В., Струтинский А.В. Электрокардиография: Учеб. пособие. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Медпресс; Элиста: АПП «Джангар», 1998. 313 с. [Murashko V.V., Strutynskij A.V. Jelektrokardiografija: Ucheb. posobie. 3-e izd., pererab. i dop. M.: Medpress; Jelista: APP «Dzhangar», 1998. 313 s. (in Russian)].
14. Недоступ А.В., Благова О.В. Как лечить аритмии. Диагностика и терапия нарушений ритма и проводимости в клинической практике. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2008. 288 с. [Nedostup A.V., Blagova O.V. Kak lechit' aritmii. Diagnostika i terapija narushenij ritma i provodimosti v klinicheskoi praktike. 3-e izd. M.: MEDpress-inform, 2008. 288 s. (in Russian)].
15. Томов Л., Томов И. Нарушения ритма сердца. София: Медицина и физкультура, 1979. 420 с. [Tomov L., Tomov I. Narushenija ritma serdca. Sofija: Medicina i fizkul'tura, 1979. 420 s. (in Russian)].
16. Циммерман Ф. Клиническая электрокардиография. М.: Бином, 2011. 423 с. [Cimmerman F. Klinicheskaja jelektrokardiografija. M.: Binom, 2011. 423 s. (in Russian)].
17. Denniss A.R., Richards D.A., Cody D.V. et al. Prognostic significance of ventricular tachycardia and fibrillation induced at programmed stimulation and delayed potentials detected on the signal averaged electrocardiograms of survivors of acute myocardial infarction // Circulation. 1986. Vol. 74. P. 731–745.

Вопросы систематизации, диагностики и консервативной терапии перикардитов

Профессор М.А. Гуревич

ФУВ МОНИКИ им. М.В. Владимирского, Москва

РЕЗЮМЕ

Перикардиты относятся к числу заболеваний, недостаточно описанных в литературе. Между тем в клинической практике они встречаются достаточно часто, трудны в диагностике и дифференциации, требуют назначения различной патогенетической терапии.

В диагностике перикардитов необходимо использовать широкий спектр инструментальных и лабораторных исследований. В данной статье даны подробные описания диагностических возможностей таких методов, как ЭКГ, ЭхоКГ, рентгенологических, лабораторных и других методов исследования; приведены некоторые диагностические алгоритмы.

Представлены классификация различных форм перикардитов, их диагностика и дифференциация. Описаны особенности консервативной терапии перикардитов, включая методы экстренного лечения. Обнаружение этиологических факторов перикардита (туберкулез, аутоиммунные и системные заболевания) позволяет проводить специфическую терапию. При частых обострениях следует рассматривать возможность проведения баллонной перикардотомии или перикардэктомии.

В статье подробно рассмотрены диагностика и лечение острых, хронических и рецидивирующих перикардитов. Принципы диагностики хронического и рецидивирующего перикардитов в основном соответствуют таковым при остром перикардите. Также описаны диагностические и терапевтические возможности в отношении постинфарктного перикардита (эпистенокардитического перикардита и синдрома Дресслера), тампонады сердца, констриктивного и экссудативно-констриктивного перикардита.

Ключевые слова: перикардиты, миоперикардиты, постинфарктный синдром, негормональные противовоспалительные препараты, пункция перикарда, констрикция, тампонада.

Для цитирования: Гуревич М.А. Вопросы систематизации, диагностики и консервативной терапии перикардитов // ПМЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 539–544.

ABSTRACT

Systematization, diagnosis, and conservative treatment of pericarditis

M.A. Gurevich

M.V. Vladimirovskiy Moscow Regional Scientific and Clinical Institute, Faculty of Postgraduate Education, Moscow, Russia

Summary

Scientific literature is lacking in published data on pericarditis. Meanwhile, these disorders are rather common in clinical practice. They are difficult to diagnose and differentiate and require different pathogenic therapy. A wide range of instrumental techniques and laboratory tests should be used to diagnose pericarditis. The paper describes in details diagnostic potentialities of various tests, i.e., electrocardiography, echocardiography, X-ray imaging, laboratory and other tests as well as some diagnostic algorithms. Classification of various types of pericarditis, their diagnosis and differentiation are discussed. The principles of conservative treatment of pericarditis (including urgent therapy) are summarized. The identification of etiological factors (tuberculosis, autoimmune and systemic disorders) allows specific treatment. In frequent recurrences, balloon pericardiotomy or pericardiectomy should be considered. The paper reviews the diagnosis and treatment of acute, chronic, and recurrent pericarditis. The principles of diagnosis of chronic and recurrent pericarditis are similar to that of acute pericarditis. Diagnostic and therapeutic modalities for postinfarction pericarditis (epistenocardiac pericarditis and Dressler's syndrome), cardiac tamponade, constrictive and effusive-constrictive pericarditis are described as well.

Key words: pericarditis, myopericarditis, postinfarction syndrome, non-hormonal anti-inflammatory drugs, pericardial tap, constriction, tamponade.

For citation: Gurevich M.A. Systematization, diagnosis, and conservative treatment of pericarditis // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 539–544.

Перикардиты относятся к числу заболеваний, недостаточно описанных в литературе. Между тем в клинической практике они встречаются достаточно часто, трудны в диагностике и дифференциации, требуют назначения различной патогенетической терапии.

По данным различных авторов, перикардиты являются у 4–6% умерших от всех заболеваний. Крупный отечественный специалист по болезням перикарда А.А. Герке (1950) при анализе 37 161 протокола вскрытия умерших от разных причин обнаружил острый перикардит в 1,6% случаев. В последние годы отмечается определенный рост числа перикардитов, что, по-видимому, обусловлено увеличением числа вирусных и системных заболеваний соединительной ткани, появлением относительно новых этиологических факторов (радиационные поражения, посткардиотомный синдром и др.) [1, 4, 8]. В таблице 1 представлены классификация и частота встречаемости перикардитов различной этиологии. Один из видных специалистов по проблеме заболеваний перикарда Д.Н. Spodick (2003) [6] справедливо считает:

1) перикардит может быть проявлением или осложнением многих заболеваний;

2) постановка диагноза перикардита требует дифференциации с широким кругом заболеваний и осложнений;

3) инструментальные, лабораторные и этиологические критерии перикардита постоянно обновляются, что требует их использования в повседневной клинической практике.

Клинические проявления

Острые перикардиты делятся на сухие, фибринозные и экссудативные. В начальном периоде могут наблюдаться повышение температуры тела, общая слабость, миалгия, однако бывают безлихорадочные формы. Симптоматика характеризуется болью в грудной клетке – за грудиной, в левой прекардиальной области с возможной иррадиацией в трапециевидную мышцу. Боли могут иметь плевральный характер, увеличиваясь при глубоком дыхании, или напоминать стенокардитические, иррадируя в левые руку, лопатку. Может отмечаться одышка в покое и при изменении положения тела. При наличии плеврального выпота – притупление перкуторного звука, ослабленное дыхание. При аускультации может определяться (не всегда!) шум трения перикарда (1-, 2- и 3-фазный), отмечается учащение синусового ритма.

Основные клинические симптомы экссудативного перикардита: бледность кожи, цианоз губ, акроцианоз; сидячее положение больного с наклоненным туловищем; пульсирующие, набухшие яремные вены, положительный вен-

ный пульс; сердечный и верхушечный толчки снижены и не определяются при большом выпоте; исчезновение пульсации в эпигастральной области; при значительном выпоте отмечается расширение границ относительной и абсолютной тупости сердца («ложная кардиомегалия»); по мере накопления экссудата исчезает шум трения перикарда, громкость тонов уменьшается, они становятся слабыми; могут развиваться явления различной выраженности правожелудочковой недостаточности: гепатомегалия, набухшие, пульсирующие яремные вены, отеки и др.

Инструментальная и лабораторная диагностика

При электрокардиографии (ЭКГ) выявляются снижение амплитуды зубцов, их электрическая альтернация. ЭКГ нередко характеризуется определенной стадийностью [7]:

Стадия I: вогнутый подъем сегмента ST в передних и задних отведениях, отклонения сегмента PR противоположны полярности зубца R.

Стадия II: сегмент ST возвращается к изолинии, отклонение интервала PR сохраняется; зубцы T постепенно сглаживаются, начинается их инверсия.

Стадия III: выраженная инверсия зубцов T.

Стадия IV: восстановление основных изменений зубцов и интервалов ЭКГ, отмечаемых до развития перикардита.

Описанная выше стадийность ЭКГ отмечается далеко не во всех случаях острого перикардита. Так, если ЭКГ регистрируется в III стадии, ее данные не позволяют отличить перикардит от диффузного поражения миокарда, перегрузки обоих желудочков или миокардита. ЭКГ при I стадии перикардита мало отличается от таковой при синдроме ранней реполяризации. Следует помнить, что абстрактное толкование ЭКГ в отрыве от клинко-анамнестических, инструментально-лабораторных данных может быть ошибочным.

При ЭхоКГ (в М-режиме) определяется различной степени выраженности выпот в полости перикарда. При небольшом выпоте в перикарде выявляется относительно свободное от эхо-сигнала пространство между задней частью перикарда и задней частью эпикарда ЛЖ. При большом объеме выпота это пространство располагается между передней частью перикарда правого желудочка и париетальной частью перикарда непосредственно под передней грудной стенкой. Для более точного установления наличия выпота в перикарде информативней 2-мерная ЭхоКГ – она позволяет объективно локализовать процесс и количественно оценить объем жидкости в перикарде. ЭхоКГ является существенным и доступным методом диагностики экссудативного перикардита. Выраженное количество перикардиального выпота характеризуется ве-

личинной диастолического разрыва эхо-сигналов между листками перикарда от 9 ± 3 до 20 мм.

При анализе крови имеют значение ускорение СОЭ, увеличение числа лейкоцитов, повышение уровня С-реактивного белка и лактатдегидрогеназы (маркеры воспаления). Важным является определение уровня тропонина и МВ-фракции КФК (маркеры повреждения миокарда). Сердечный тропонин I был выявлен у 49% из 69 больных с острым перикардитом и подъемом сегмента ST [10]. Уровень МВ-фракции КФК был повышен у 8 из 14 больных [4].

При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки о наличии экссудативного перикардита свидетельствуют изменение размера и формы сердечной тени, сглаженность контуров, «треугольная тень», ослабление пульсации всех камер сердца. Шаровидная форма тени указывает на более свежий и увеличивающийся в объеме выпот. При посттуберкулезном перикардите могут определяться сердце небольших размеров, кальцификаты в перикарде.

Применение КТ и МРТ увеличивает информативность при оценке выпота перикарда, состояния перикарда и эпикарда [19].

Таблица 1. Классификация перикардитов (1)

Вид перикардита, его этиология	Частота возникновения, %
Инфекционный перикардит: – вирусный (вирусы Коксаки А9 и В1-4, ЕСНО-8, Эпштейна – Барр, цитомегаловирус, краснуха и др.); – бактериальный (<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Neisseria gonorrhoeae</i> , <i>Treponema pallidum</i> , <i>Chlamidia</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i> и др.); – грибковый (<i>Candida</i> и др.); – паразитарный (<i>Echinococcus</i> , <i>Toxoplasma</i> и др.)	30–50 5–10 Низкая Низкая
Перикардит при аутоиммунных системных заболеваниях: – системная красная волчанка; – ревматоидный артрит; – анкилозирующий спондилоартрит; – склеродермия; – дерматомиозит; – узелковый периартериит; – синдром Рейтера	30 30 1 >50 Низкая Низкая 2
Перикардит при (ауто)иммунных процессах: – ревматизм; – посткардиотомный процесс; – постинфарктный синдром; – хронический (аутореактивный) перикардит	20–50 (чаще в острой фазе) 20 (через 10–14 сут после операции) 1–5 (дифференциация с эпистенокардитическим перикардитом); 23,1 (распространенная форма)
Перикардит (выпот) при заболеваниях сердца или смежных органов: – острый инфаркт миокарда (эпистенокардитический перикардит); – миокардит; – аневризма аорты; – инфаркт легкого; – пневмония; – гидроперикард при застойной сердечной недостаточности; – паранеопластический перикардит	5–20 (через 1–5 сут после трансмурального инфаркта миокарда) 30 (сопутствующий эпимиокардит) Низкая (при расслоении аорты, геморрагический выпот) Низкая Низкая Низкая (средняя) Высокая
Перикардит при метаболических нарушениях: – почечная недостаточность (уремия); – микседема; – болезнь Аддисона	Высокая (токсическая, аутоиммунная природа) 30 (серозный выпот с высоким содержанием холестерина) Низкая
Травматический перикардит: – при прямом повреждении перикарда	Низкая (средняя)
Опухолевые заболевания перикарда: – первичные опухоли; – вторичные (метастатические) опухоли; – при раке легкого; – при раке молочной железы; – при раке другой локализации; – при лейкозах и лимфоме	35 Низкая Высокая 40 (серозный, фибринозный, часто геморрагический выпот) 22 6 15
Идиопатический перикардит	3,5 (в других сериях >50); серозный, фибринозный, геморрагический выпот

Примечание: классификация перикардитов несколько сокращена за счет редко встречающихся форм заболевания.

Лечение

Для терапии острых перикардитов применяются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Предпочтение, по-видимому, следует отдать ибупрофену, т. к. он редко оказывает побочное действие, благоприятно воздействует на коронарный кровоток, имеет широкий диапазон терапевтических доз [7]. Начальная доза ибупрофена – от 300 до 800 мг каждые 6–8 ч. Лечение следует продолжать в течение нескольких дней или недель до возможного исчезновения перикардального выпота. При наличии ИБС возможно применение вместо ибупрофена аспирина и диклофенака. Пациентам пожилого возраста не следует назначать индометацин ввиду того, что он снижает коронарный кровоток, отмечается высокая частота осложнений на фоне его приема. Необходимо учитывать негативное воздействие НПВС на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта, в связи с чем показано применение препаратов, защищающих слизистую оболочку, – ингибиторов H^+/K^+ -АТФазы, которые препятствуют возникновению язвенных поражений, обусловленных применением НПВС.

Эффективность применения НПВС оценивается через 1–2 нед. после начала терапии. Вывод о возможной эффективности определенного НПВС и его замене на другой из этой же группы необходимо делать не ранее чем через 2 нед. с начала терапии [20]. После полного исчезновения признаков перикардита использование НПВС продолжают еще в течение 1 нед., затем уменьшают дозу в течение 2–3 дней до полной отмены препарата. Применение колхицина по 0,5 мг 2 р./сут в дополнение к НПВС или в качестве монотерапии эффективно также для лечения острого перикардита и профилактики его рецидивов. Препарат достаточно хорошо переносится и имеет меньше побочных действий, чем НПВС, считается препаратом первого ряда при непереносимости НПВС.

Применение кортикостероидных препаратов (КСП) показано в основном при перикардите, развившемся на фоне заболеваний соединительной ткани, аутоиммунных процессов (постинфарктный синдром и др.) и уремии. Для сокращения применения преднизолона ибупрофен или колхицин следует начать использовать как можно раньше.

Ряд исследователей [6, 9] предлагают применение определенных диагностических алгоритмов.

Первый этап – проведение основных лабораторных анализов, рентгенологического исследования грудной клетки и доплер-ЭхоКГ. При отсутствии признаков перикардита в течение 1 нед. определяют уровень анти-ДНК антител и ревматоидного фактора в крови, проводят 3-кратное микробиологическое исследование для выявления *Mycobacterium tuberculosis*. Наличие плеврального выпота служит показанием к проведению торакоцентеза.

На втором этапе выполняется перикардиоцентез. При наличии лабораторных методик для выявления *Mycobacterium tuberculosis* возможно применение полимеразной цепной реакции (ПЦР).

На третьем этапе проводятся дренаж полости перикарда и биопсия эпикарда/перикарда с морфологическим исследованием, окрашиванием для выявления *Mycobacterium tuberculosis*. Биопсия показана при неэффективности перикардиоцентеза, рецидивировании тампонады сердца, продолжительности заболевания более 3–4 нед. с неустановленным диагнозом.

При тампонаде сердца перикардиоцентез применяется по витальным показаниям. Выполнение его также показано для эвакуации выпота большого объема (при ЭхоКГ во время диастолы размер эхонегативного пространства >20 мм) или с диагностической целью. Основными противопоказаниями для его проведения являются расслоение аорты, а также применение антикоагулянтов, тромбоцитопения.

Хронический перикардит

Различают следующие формы хронического (>3 мес.) перикардита: экссудативный (обусловленный воспалительным процессом или скоплением жидкости в полости перикарда при декомпенсации кровообращения), адгезивный и констриктивный [7]. Симптомы зависят от степени сдавления сердца и выраженности воспаления перикарда – боли в грудной клетке, сердцебиения, общая слабость.

Принципы диагностики хронического перикардита в основном соответствуют таковым при остром перикардите. Обнаружение этиологических факторов перикардита (туберкулез, аутоиммунные и системные заболевания) позволяет проводить специфическую терапию. При частых обострениях следует рассматривать возможность проведения баллонной перикардотомии или перикардэктомии.

Рецидивирующий перикардит

Выделяют 2 типа рецидивирующего перикардита: интермиттирующий (с бессимптомными периодами без ис-

Таблица 2. Диагностика тампонады сердца

Клинические проявления	Повышение системного венозного давления, артериальная гипотония, парадоксальный пульс, тахикардия (>100 уд./мин), одышка или тахипноэ при отсутствии хрипов в легких
Факторы, способствующие развитию тампонады сердца	Применение некоторых лекарственных препаратов (циклоsporин, антикоагулянты, тромболитики); операции на сердце, тупая травма сердца, онкологические заболевания, заболевания соединительной ткани, почечная недостаточность
ЭКГ	Неспецифические изменения сегмента ST, зубца T, альтернация комплекса QRS, зубца T, брадикардия (в терминальной стадии)
Рентгенологическое исследование грудной клетки	Увеличение силуэта сердца при отсутствии признаков застоя в легких
ЭхоКГ (в М-режиме и 2-мерная)	Диастолический коллапс передней свободной стенки ЛЖ, коллапс ПП, ЛП, редко ЛЖ, увеличение толщины стенок ЛЖ за счет «псевдогипертрофии», расширение нижней полой вены
Допплер-ЭхоКГ	На вдохе поток через трикуспидальный клапан увеличивается, через митральный – уменьшается (на выдохе – обратная картина)
Ангиография ПЖ и/или ЛЖ	Коллапс предсердия, небольшой объем и повышенная подвижность желудочков
Ангиография коронарных артерий	Сдавление коронарных артерий во время диастолы

пользования терапии) и непрерывный (прекращение противовоспалительной терапии приводит к рецидивированию). При данном варианте относительно редко обнаруживаются массивный перикардиальный выпот, выраженная тампонада сердца или констрикция.

К проявлениям иммунопатологического процесса относятся:

1. Латентный период продолжительностью до нескольких месяцев.

2. Выявление антикардиальных антител.

3. Позитивная реакция на использование КСП, сходство рецидивирующего перикардита с сопутствующими аутоиммунными заболеваниями (системной красной волчанкой, постперикардиотомным и постинфарктным синдромом, сывороточной болезнью и др.).

При неэффективности НПВС и КСП целесообразно использование колхицина. Начальная доза колхицина – 2 мг/сут, через 1–2 дня ее следует снизить до 1 мг/сут. Применение КСП особенно показано при тяжелом состоянии пациентов, частых рецидивах. Используется преднизолон по 1–1,5 мг/кг/сут на протяжении не менее 1 мес. При недостаточной эффективности такой терапии возможно дополнительное назначение азатиоприна (75–100 мг/сут).

Снижение дозы КСП проводится на протяжении 3 мес. При рецидиве перикардита следует вернуться к последней дозе и продолжить ее применение в течение 2–3 нед. Перед перикардэтомией, которая выполняется только при частых рецидивах, больной не должен принимать КСП в течение нескольких недель.

Одним из тяжелых осложнений является тампонада сердца (табл. 2) [11, 12].

Констриктивный перикардит

Констриктивный перикардит чаще всего является последствием хронического воспаления перикарда, приводящим к нарушению наполнения желудочков сердца и снижению их функции.

Единственным методом лечения при стойкой констрикции перикарда является перикардэтомия. Показания к операции определяются клинико-инструментальными данными – результатами ЭхоКГ, КТ/МРТ и катетеризации сердца.

Часто констриктивный перикардит имеет туберкулезную этиологию. Противотуберкулезная терапия в фазе выпота может предотвратить развитие констрикции.

Экссудативно-констриктивный перикардит

Экссудативно-констриктивный перикардит бывает идиопатическим, может возникать в результате проведения лучевой терапии, химиотерапии или воздействия всевозможных инфекционных возбудителей. Важный признак экссудативно-констриктивного перикардита – сохранение повышенного давления в правом предсердии после снижения давления в полости перикарда до нормального уровня за счет удаления перикардиального выпота. В таблице 3 приведены методы исследования и результаты, подтверждающие констриктивный перикардит. Отмечается переход тампонады сердца в его констрикцию после значительного снижения давления в полости перикарда за счет удаления перикардиальной жидкости [15]. Эффективная диагностика этой формы перикардита возможна, когда она основывается на точных гемодинамических данных, получаемых при одновременном выполнении перикардиоцентеза и катетеризации сердца.

Таблица 3. Диагностика констриктивного перикардита (13, 14)

Клинические проявления	Признаки выраженного хронического системного венозного застоя, связанные с низким минутным объемом сердца, набухание яремных вен, артериальная гипотония с низким пульсовым давлением, увеличение объема брюшной полости, периферические отеки, мышечная слабость
ЭКГ	Снижение амплитуды комплекса QRS, генерализованная инверсия (уплощение) зубца Т, изменение электрической активности левого предсердия, фибрилляция предсердий, атриовентрикулярная блокада, нарушения внутрижелудочковой проводимости, очаговоподобные изменения (редко)
Рентгенологическое исследование грудной клетки	Кальцификация перикарда, плевральный выпот
ЭхоКГ (в М-режиме и 2-мерная)	Утолщение перикарда и его кальцификация, признаки констрикции перикарда: увеличение ПП и ЛП при нормальной конфигурации желудочков и сохраненной систолической функции; раннее парадоксальное движение МЖП; уплощение волн задней стенки ЛЖ; отсутствие увеличения размеров ЛЖ после фазы раннего быстрого наполнения; расширены нижняя полая вена и печеночные вены, их размеры мало изменяются в зависимости от фаз дыхательного цикла
Допплер-ЭхоКГ	Ограничение наполнения ЛЖ и ПЖ; при оценке кровотока через атриовентрикулярные клапаны различия в уровне наполнения на вдохе и выдохе превышают 25%
Чреспищеводная ЭхоКГ	Измерение толщины перикарда
КТ и/или МРТ	Утолщение и/или кальцификация перикарда, цилиндрическая конфигурация одного или обоих желудочков, сужение одной или обеих атриовентрикулярных борозд, признаки застоя в полых венах, увеличение одного или обоих предсердий
Катетеризация сердца	Признак «диастолического западения и плато» на кривой давления в ПЖ и/или ЛЖ. Выравнивание конечного диастолического давления в ЛЖ и ПЖ в диапазоне ≤ 5 мм рт. ст.
Ангиография ПЖ и/или ЛЖ	Уменьшение размеров ПЖ и ЛЖ, увеличение размеров ПП и ЛП. Во время диастолы после фазы раннего быстрого наполнения отсутствует дальнейшее увеличение размеров желудочков
Ангиография коронарных артерий	Показана всем больным старше 35 лет, а также в любом возрасте при наличии в анамнезе указаний на облучение области средостения

Радикальным методом лечения этой формы перикардита является перикардэктомия. При рецидивирующем течении (повторный перикардит) показаны длительный прием НПВС, использование кортикостероидов.

При установлении этиологии перикардита проводится соответствующая терапия: при бактериальном (*Staphylococcus aureus*) перикардите назначается ванкомицин 15 мг/кг в/в до максимального уровня 25–40 мкг/мл и минимального 5–10 мкг/мл; при наличии чувствительности – нафциллин (200 мг/кг/сут в/в, дозу разделяют на 6 инъекций); длительность лечения – не менее 14–21 сут.

И при вирусной, и при грибковой этиологии применяется амфотерицин В, 0,3–0,7 мг/кг/сут в/в в течение 4–6 ч, общая доза – 1 г, с 5-фторцитозин (до 100–150 мг/кг/сут в 3–4 приема) или без него.

Mycobacterium tuberculosis: комбинированная терапия изониазидом 300 мг/сут, рифампицином 600 мг/сут и кортикостероидами (преднизолон 1 мг/кг/сут).

Вопросы диагностики и терапии инфекционных (вирусных) и туберкулезных перикардитов более подробно освещены в соответствующей литературе.

Постинфарктный перикардит

Рассматривают 2 формы постинфарктного перикардита – раннюю (эпистенокардитический перикардит) и позднюю (синдром Дресслера) [16–18].

Эпистенокардитический перикардит (частота – 5–20%) вызывается экссудацией в полость перикарда, чаще возникает после распространенного, трансмурального инфаркта миокарда (ИМ) (нами наблюдались случаи возникновения синдрома после мелкоочагового, субэндокардиального ИМ). Этот вариант синдрома требует дифференциации с острым идиопатическим перикардитом. Такой перикардит дифференцируется от острого идиопатического перикардита в основном по времени его возникновения – в течение 10–20 дней после ИМ. Диагностическое значение при перикардите имеет связь боли с движениями. Боли при ИМ и постинфарктном синдроме обычно не зависят от положения больного в постели, при перикардите же усиливаются при движениях, поворотах туловища, перемене положения в постели.

При остром перикардите общая слабость, повышение температуры тела и другие проявления вирусоподобного заболевания появляются до развития болевого синдрома. Шум трения перикарда при ИМ чаще бывает кратковременным, слабым, при перикардите он более отчетлив, держится обычно не менее 1–2 нед.

Повторные ЭхоКГ при ИМ позволяют в ряде случаев обнаружить новые зоны дискинезии (акинезии) в миокарде, при синдроме Дресслера – свободную жидкость в полости перикарда.

Синдром Дресслера (симптомы перикардита, плеврита и пневмонии) развивается в период от 1 нед. до нескольких месяцев после начала ИМ, чаще – трансмурального инфаркта. Частота развития позднего (отсроченного) постинфарктного синдрома составляет от 0,5 до 5,0% [21].

Изменения ЭКГ, свойственные перикардиту, «прикрываются» изменениями, обусловленными ИМ. Отсутствие динамики или восстановления ранее инвертированных зубцов позволяет предположить наличие перикардита, связанного с ИМ.

В постинфарктном периоде появление перикардального выпота чаще всего обусловлено развитием гемоперикарда (размер эхонегативного пространства >10 мм), в этом случае велика угроза тампонады сердца или разрыва стенки ЛЖ. В подобных наблюдениях по витальным показаниям необходимо экстренное хирургическое вмешательство. Показано применение ибупрофена, способствующего увеличению коронарного кровотока; аспирин до 650 мг каждые 4 ч в течение 2–5 сут.

Патогенетически постинфарктный синдром связывают обычно с сенсибилизацией организма продуктами белкового распада из очага некроза, рассматривая его как проявление гиперергической аутоиммунной реакции. При этом наблюдаются исчезновение или резкое снижение титров циркулирующих противокордиальных антител, эозинофилия, гипергаммаглобулинемия и др. [17, 18].

Терапия включает применение НПВС, кортикостероидов с постепенным уменьшением дозы (отменяют в течение 2–4 нед.). Возможны рецидивы, а также переход в констриктивный перикардит.

Дифференцированный подход к диагностике и терапии различных вариантов перикардитов имеет большое научно-практическое значение.

Литература

1. Maisch B., Ristic A.D. The classification of pericardial disease in the age modern medicine // Curr Cardiol Rep. 2002. Vol. 4 (1). P. 13–21.
2. Spodick D.H. Physiology of the normal pericardium: functions of the pericardium in Spodick D.H. (ed) New York, Marcel Dekker; 1997. P.15.
3. Spodick D.H. Infectious pericarditis. In: Spodick D.H., editor. The pericardium: a comprehensive textbook. New York, Marcel Dekker, 1997. P. 260–290.
4. Гиларевский С.Р. Диагностика и лечение заболеваний перикарда. М., 2004 [Giljarevskij S.R. Diagnostika i lechenie zabolevanij perikarda. M., 2004. Giljarevskij S.R. Diagnostika i lechenie zabolevanij perikarda. M., 2004 (in Russian)].
5. Герке А.А. Заболевания околосердечной сумки и их лечение. М., 1950 [Gerke A.A. Zabolevanija okoloserdchnoj sumki i ih lechenie. M., 1950 (in Russian)].
6. Spodick D.H. Acute Pericarditis. Current Concepts and Practice // JAMA. 2003. Vol. 289. P. 1150–1153.
7. Spodick D.H. Pericardial disease. In: Braunwald E., Zipes D.P., Libby P., editors. Heart Disease. 6th ed. Philadelphia, London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo: W.B. Saunders, 2001. P. 1823–1876.
8. Schifferdecker B., Spodick D.H., Nonsteroidal Antiflammatory Drugs in the Treatment of Pericarditis // Clinical Review. 2003. Vol. 11. P. 1–7.
9. Permyer-Miranda J. Acute pericardial disease: approach to the aetiological diagnosis // Heart. 2004. Vol. 90. P. 252–254.
10. Bonnefoy E., Godon P., Kirkonon G. et al Serum cardiac troponin I and ST-segment elevation in patients with acute pericarditis // Eur Heart J. 2000. Vol. 21 (10). P. 832–836.
11. Saxena R.K., D'Crus I.A., Zitcer M Color flow in tamponade // Echocardiography. 1991. Vol. 8. P. 517–521.
12. Torrelli J., Marvick T.H., Salcedo E.E. Left atrial tamponade: diagnosis by transesophageal echocardiography // J. Am Soc Echocardiogr. 1991. Vol. 4. P. 413–414.
13. Talreja D.R., Edwards W.D., Danielson G.K. et al. Constrictive pericarditis in 26 patients with histologically normal pericardial thickness // Circulation. 2003. Vol. 108. P. 1852–1857.
14. Haley J. H., Tajik A.J., Danielson G.K. et al. Transient constrictive pericarditis: causes and natural history // J Am Coll Cardiol. 2004. Vol. 43. P. 271–275.
15. Sagrista-Sauleda J., Angel J., Sanchez A. et al. Effusive-constrictive pericarditis // N Engl J Med. 2004. Vol. 350 (5). P. 469–475.
16. Sugiura T., Takehana K., Hatada K. et al. Pericardial effusion after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty in first Q-wave acute myocardial infarction // Am J Cardiol. 1998. Vol. 4. P. 35–37.
17. Теодори М.И. Затяжной септический эндокардит. М., 1965 [Teodori M.I. Zatzjzhnoj septicheskiy jendokardit. M., 1965 (in Russian)].
18. Гогин Е.Е. Болезни перикарда. М., 1979 [Gogin E.E. Bolezni perikarda. M., 1979 (in Russian)].
19. Chiles C., Woodard P.K., Gutierrez F.R. et al. Metastatic involvement of the heart and pericardium: CT and MR imaging // Radiographics. 2001. Vol. 21 (2). P. 439–449.
20. Schifferdecker B., Spodick D.H. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in the Treatment of Pericarditis // Clinical Review Clin Review. 2003. Vol. 11. P. 1–7.
21. Lichstein E. The changing spectrum of post-myocardial infarction pericarditis // Int Cardiol. 1983. Vol. 4. P. 234–237.



Прадакса® – лучшая защита от инсульта, которой Вы можете доверять¹⁻⁶

Только Прадакса® 150 мг снижает
риск ишемического инсульта лучше,
чем варфарин¹

Высокий уровень безопасности
Прадакса® подтвержден в реальной
клинической практике (более 200 000
пациентов)²⁻⁶

«Я хочу быть активной
и не нуждаться в помощи других людей»

Литература:

1. Connolly SJ et al. N Engl J Med 2009;361:1139-1151; Connolly SJ et al. N Engl J Med 2010;363:1875-1876. 2. Graham DJ et al. Circulation 2014; doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.114.012061. 3. Seeger JD et al. Presented at AHA 2014; Villines TC et al. Presented at AHA 2014. 4. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:650-656. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.01.031. 5. Larsen TB et al. Am J Med 2014;127:329-336. doi: 10.1016/j.amjmed.2013.12.005. 6. Eizekovitz M. et al. Presentaion # 10684 at AHA Scientific sessions; 16-20 Nov 2013; Dallas; available at <http://www.abstractsonline.com/Plan/ViewAbstract.aspx?mID=3281&key=ddce9ce-d16b-467b-8a5f-f368a928f645&key=c2d1f570-0c15-4fb3-a538-e0b82ef8f310>

Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Прадакса® (Pradaxa®)⁴

Регистрационный номер: ЛСР-007065/09 (для дозировок 75 мг и 110 мг); ЛП-000872 (для дозировки 150 мг). МНН: дабигатрана этексилат. **Лекарственная форма:** капсулы. **Состав:** одна капсула содержит 86,48 мг, 126,83 мг или 172,95 мг дабигатрана этексилата мезилата, что соответствует 75 мг, 110 мг или 150 мг дабигатрана этексилата. **Показания:** профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболий у больных после ортопедических операций; профилактика инсульта, системных тромбоэмболий и снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с фибрилляцией предсердий; лечение острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактика смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; профилактика рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями. **Противопоказания:** известная гиперчувствительность к дабигатрану, дабигатрана этексилату или к любому из вспомогательных веществ; тяжелая степень почечной недостаточности (КК менее 30 мл/мин); активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза; поражение органов в результате клинически значимого кровотечения, включая геморрагический инсульт в течение 6 месяцев до начала терапии; существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего язвления ЖКТ, наличия злокачественных образований с высоким риском кровотечения, недавнее повреждение головного или спинного мозга, недавняя нейрохирургическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозвоночные или внутримозговые сосудистые нарушения; одновременное назначение любых других антикоагулянтов, в том числе

нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (НМГ) (эноксапарин, дальтепарин и др.), производных гепарина (фондапаринукс и др.), пероральных антикоагулянтов (варфарин, ривароксабан, аписабан и др.), за исключением случаев перехода лечения с или на препарат ПРАДАКСА или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера; одновременное назначение кетоконазола для системного применения, циклоsporина, итраконазола, такролимуса и дронедарона; нарушения функции печени и заболевания печени, которые могут повлиять на выживаемость; наличие протезированного клапана сердца; возраст до 18 лет (клинические данные отсутствуют). **Способ применения и дозы:** капсулы следует принимать внутрь, 1 или 2 раза в день независимо от времени приема пищи, запивая стаканом воды для облегчения проглатывания препарата в желудок. Не следует вскрывать капсулу. **Особые указания при изъятии капсул из блистера:** выньте капсулу из блистера, отслаивая фольгу; не выдавливайте капсулы через фольгу; удалите фольгу настолько, чтобы удобно вынуть капсулы. **Побочные эффекты.** Побочные эффекты, выявленные при применении препарата: с целью профилактики ВТЭ после ортопедических операций; для профилактики инсульта и системных тромбоэмболий у пациентов с фибрилляцией предсердий; для лечения острого тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и профилактики смертельных исходов, вызываемых этими заболеваниями; для профилактики рецидивирующего тромбоза глубоких вен (ТГВ) и/или тромбозов легочной артерии (ТЭЛА) и смертельных исходов этими заболеваниями. Частота (от 1/100 до 1/10 случаев): анемия, носовое кровотечение, желудочно-кишечные кровотечения, ректальные кровотечения, боль в животе, диарея, диспепсия, тошнота, нарушение функции печени, кожный геморрагический синдром, урогенитальные кровотечения, гематурия.

Перечень всех побочных эффектов представлен в инструкции по медицинскому применению. Особые указания. Риск развития кровотечений. Применение препарата ПРАДАКСА, так же как и других антикоагулянтов, рекомендуется с осторожностью при состояниях, характеризующихся повышенным риском кровотечения. Во время терапии препаратом ПРАДАКСА возможно развитие кровотечений различной локализации. Снижение концентрации гемоглобина и/или гематокрита в крови, сопровождающееся снижением АД, является основанием для поиска источника кровотечения. Лечение препаратом ПРАДАКСА не требует контроля антикоагулянтной активности. Тест для определения МНО применяться не должен, поскольку есть данные о ложном завышении уровня МНО. Для выявления чрезмерной антикоагулянтной активности дабигатрана следует использовать тесты для определения тромбинового или экаринового времени свертывания. В случае, когда эти тесты недоступны, следует использовать тест для определения АЧТВ. В исследовании RE-LY у пациентов с фибрилляцией предсердий превышение уровня АЧТВ в 2-3 раза выше границы нормы перед приемом очередной дозы препарата было ассоциировано с повышенным риском кровотечения. Условия хранения: в сухом месте, при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.



ООО «Берингер Ингельхайм»
Россия, Москва, Ленинградское шоссе 16А, стр. 3,
телефон +7 495 544-50-44, факс +7 495 544-56-20

150 мг 2 раза в день
Прадакса®
дабигатрана этексилат

Защита от инсульта, подтвержденная практикой²⁻⁶

Мифы и реальность кардиопротективной терапии

К.М.Н. Е.В. Усачева

ГБОУ ВПО «Омский государственный медицинский университет» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Современная стратегия оказания помощи пациентам с ишемической болезнью сердца предусматривает назначение препаратов, действие которых направлено на улучшение прогноза, однако не менее важным аспектом лечения является применение метаболитических препаратов. Один из видов метаболитических препаратов – кардиопротекторы, действие которых опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой. Относительно кардиопротективной терапии сформировались мифы, которые затрудняют использование данных лекарственных препаратов на практике. Известно, что кардиопротекторы введены в стандарты лечения больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями и Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения. Доказано, что метаболитические препараты действуют только на определенный биохимический процесс и до настоящего времени не существует ни одного метаболитического препарата, который был бы эффективен в отношении всех расстройств гомеостаза. Нормализация энергетических процессов в кардиомиоците может быть достигнута путем назначения одного из современных кардиометаболитических препаратов – антиоксиданта морфолиний-метил-триазолил-тиоацетата (Тиотриазолина), действие которого реализуется на всех этапах развития гипоксических и ишемических повреждений тканей. В статье приведены показания к назначению Тиотриазолина, способы и схемы его применения в клинической практике, сведения о фармакоэкономической целесообразности его использования.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, метаболитическая терапия, кардиопротективная терапия, кардиопротекторы, тиотриазолин, три-метазидин, мелдоний.

Для цитирования: Усачева Е.В. Мифы и реальность кардиопротективной терапии // PMЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 546–550.

ABSTRACT

Cardioprotective therapy: myths and reality

E.V. Usacheva

Omsk State Medical University, Omsk, Russia

Summary

Current approaches to the management of coronary heart disease (CHD) include medications which improve the prognosis. However, metabolic drugs are an important option as well. Cardioprotectors are metabolic drugs which action is mediated by the optimization of energy generation and consumption, the correction of respiratory chain functions, the normalization of the equilibrium between the intensity of free radical oxidation and antioxidant protection. Since most metabolic drugs failed to prove their value in terms of the influence on clinical manifestations and prognosis of CHD, some myths about cardioprotective therapy which make difficulties for its practical use have arisen. It is known that metabolic drugs are included in cardiovascular disease standards of care and the List of essential and important drugs for medical use. It was demonstrated that metabolites act on the specific biochemical process only. Currently, none of metabolic drugs are effective against the whole of homeostatic imbalances. One of the modern cardiometabolic and antioxidant drugs, morpholinium 3-methyl-1,2,4-triazolin-5-thioacetate/thiotriazolin, can normalize energy processes in cardiomyocytes. The effect of this medicine is realized at every stage of hypoxic and ischemic tissue damage. The paper summarizes the indications for thiotriazolin, methods, and treatment regimens as well as the data on pharmacoeconomic rationale of its use.

Key words: coronary heart disease, metabolic therapy, cardioprotective therapy, cardioprotectors, thiotriazolin, trimetazidine, meldonium.

For citation: Usacheva E.V. Cardioprotective therapy: myths and reality // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 546–550.

Введение

Вклад сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), и в первую очередь ишемической болезни сердца (ИБС), в заболеваемость, инвалидность и смертность населения РФ – один из самых высоких, а экономический ущерб от потерь здоровья вследствие болезней системы кровообращения на уровне как страны в целом, так и ее регионов достаточно ощутим [1, 2]. Современная стратегия оказания помощи при ИБС предусматривает назначение препаратов, действие которых направлено на улучшение прогноза у данной категории больных (антиагрегганты, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и бета-адреноблокаторы) [3]. Однако не менее важным аспектом лечения является улучшение качества жизни, что достигается применением антиангинальных средств [4] и

метаболических препаратов [5]. Под метаболитической терапией в кардиологии понимают улучшение энергетического метаболизма в сердечной мышце путем фармакологического управления процессами образования и переноса энергии на уровне кардиомиоцитов без влияния на коронарный кровоток и системную гемодинамику [6].

Основные метаболитические процессы в тканях протекают в виде окислительно-восстановительных реакций. Среди них особую роль играют свободнорадикальные реакции, при которых образуются токсичные перекисные соединения. Нейтрализация перекисных соединений осуществляется системой антиоксидантных ферментов. Динамическое равновесие между компонентами про- и антиоксидантной систем, которое обеспечивается определенной организацией плазматических и клеточных липидов, а также непрерывно функцио-

нирующей системой обмена мембранных фосфолипидов и холестерина, определяет исходный уровень жесткости и окисляемости клеточных мембран [7].

На сегодняшний день в кардиологии наиболее изученной «свободнорадикальной патологией» является ИБС. Активация свободнорадикальных процессов при ИБС обусловлена двумя составляющими, а именно дефицитом антиоксидантов и наличием дислипидемии, при которой содержащиеся в высокой концентрации в крови атерогенные липиды служат легким субстратом для перекисного окисления. У модифицированного в процессе перекисного окисления холестерина липопротеинов низкой плотности (холестерин-ЛПНП) замедляется катаболизм, он приобретает способность быстрее связываться с эндотелиальными рецепторами и стимулировать атерогенез. Одним из доказательств важной роли в развитии атеросклероза модифицированного в процессе перекисного окисления холестерина-ЛПНП служит тот факт, что в экспериментальных работах на культуре клеток *in vitro* инактивация окисления холестерина-ЛПНП с помощью природных или синтетических антиоксидантов предотвращала миграцию макрофагов в интиму и задерживала формирование атеросклеротической бляшки. Чрезмерная активация свободнорадикальных процессов влечет за собой целый каскад негативных реакций и патологических процессов, приводящих к прогрессированию заболевания и развитию осложнений.

Важная роль в нормализации свободнорадикальных процессов принадлежит такому классу метаболических препаратов, как кардиопротекторы. Миокардиальные цитопротекторы (кардиопротекторы) – это лекарственные препараты разных химических классов, действие которых не связано с гемодинамическим эффектом, а опосредуется оптимизацией процессов образования и расхода энергии, коррекцией функции дыхательной цепи, нормализацией баланса между интенсивностью процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной защитой, непосредственным влиянием на кардиомиоциты, что способствует их выживаемости в условиях ишемии, препятствует формированию «метаболического ремоделирования миокарда» [8]. Улучшение сократительной функции кардиомиоцитов и защита их от ишемического повреждения за счет оптимизации процессов внутриклеточного метаболизма – это первоочередные цели лечения пациентов с ИБС, достичь которые в разные времена пытались с помощью различных лекарственных средств. На сегодняшний день известно около 2000 молекул, относительно которых в эксперименте установлен прямой защитный механизм действия на сердце, однако в реальную клиническую практику внедрено лишь несколько препаратов с кардиопротекторными свойствами [9]. В настоящее время наиболее известными представителями кардиопротекторов являются морфолиний-метил-триазаол-тиоацетат (Тиотриазолин), триметазидин и мельдоний.

Несмотря на фундаментальное патофизиологическое обоснование действия метаболических препаратов и положительный опыт применения на экспериментальных моделях [10], относительно кардиопротективной терапии сформировались мифы, которые затрудняют использование данных лекарственных препаратов на практике. Попробуем разобраться в сути этого вопроса.

Миф 1. Метаболическая кардиопротекция неэффективна

Основанием для применения медицинских вмешательств являются результаты клинических исследований, выполненных в соответствии с определенными требованиями. В наиболее полной мере принципам доказательной медицины отвечают рандомизированные контролируемые клинические исследования (РККИ) [5] как наиболее точный способ выявления причинно-следственных связей между лечением и исходом заболевания, а также определение экономической эффективности лечения. Сведения о клинических исследованиях, в которых оценивалась эффективность триметазидина, мельдония и морфолиний-метил-триазаол-тиоацетата, приведены в таблице 1.

Кроме результатов РККИ, практический врач в своей работе всегда опирается на нормативные документы, определяющие порядок использования диагностических и лечебных методик при определенной нозологии, – стандарты первичной специализированной медико-санитарной помощи. Введение в стандарты лечения больных с ССЗ цитопротекторов является существенным достижением современной кардиологии. Так, Тиотриазолин, триметазидин и мельдоний включены в стандарты первичной специализированной медико-санитарной помощи больным с такими состояниями, как стабильная стенокардия, больным с уточненными поражениями сосудов мозга, больным с закупоркой и стенозом прецеребральных артерий, не приводящих к инфаркту мозга.

Миф 2. Механизм действия всех цитопротекторов один и тот же, поэтому они взаимозаменяемы

В настоящее время перед врачом стоит выбор: какой из кардиометаболических препаратов назначить пациенту? Появляющиеся с каждым годом новые препараты только усложняют эту задачу. Массовое и неправильное использование цитопротекторов создает впечатление об их недостаточной эффективности или даже бесполезности, в то время как каждый препарат имеет свою собственную нишу для использования, свою «категорию пациентов». Назначение того или иного метаболического препарата должно быть обосновано механизмом его действия (рис. 1).

Как видно из рисунка 1, метаболическая терапия перечисленными препаратами направлена на улучшение эф-

Таблица 1. Клинические исследования триметазидина, мельдония и морфолиний-метил-триазаол-тиоацетата

Препарат	Данные исследований
Триметазидин	Многоцентровое двойное слепое исследование TEMS, многоцентровое исследование TRIMPOL-1, российское исследование ТРИУМФ [11]
Мельдоний	Многоцентровые рандомизированные двойные слепые плацебо-контролируемые клинические исследования MILSS, MILSS I, MILSS II [8]
Морфолиний-метил-триазаол-тиоацетат	Многоцентровое двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование применения Тиотриазолина [4]

фektivности утилизации кислорода миокардом в условиях ишемии. Несмотря на многие общие черты, объединяющие цитопротекторы, было бы неверно рассматривать их как абсолютно взаимозаменяемые. Например, морфолиний-метил-триазаолит-тиоацетат не только имеет несколько точек приложения, несвойственных другим цитопротекторам, но и обладает такой индивидуальной особенностью, как снижение чувствительности миокарда к катехоламинам, что выгодно отличает его от других кардио-метаболических препаратов.

Миф 3. Включение цитопротекторов в комплексную терапию ИБС значительно удорожает стоимость лечения

Фармакоэкономических исследований, посвященных цитопротекторам, крайне мало, в связи с этим экономическая целесообразность использования препаратов метаболического действия вытекает из клинических данных. Главный критерий кардиопротективного действия метаболического препарата – это доказанная антиишемическая эффективность по данным клинических исследований (функциональный класс стенокардии, потребность в нитратах, данные Сизтлского опросника стенокардии), суточного мониторирования ЭКГ и нагрузочных тестов. В ряде клинических исследований доказано, что включение цитопротекторов в комплексную терапию пациентов с ИБС уменьшает выраженность коронарной недостаточности путем снижения количества эпизодов ишемии миокарда, уменьшает выраженность аритмического синдрома, увеличивает толерантность к физическим нагрузкам путем сохранения функциональной активности пациентов, улучшает качество их жизни [9, 12–14]. В свою очередь это приводит к сокращению сроков временной утраты трудоспособности, уменьшению продолжительности и улучшению качества реабилитации, позволяет достаточно большому количеству пациентов возвратиться к труду, следовательно, снизить экономический ущерб от потерь здоровья населения вследствие ИБС. Кроме того, субъективные ощущения пациентов, выражающиеся в объективном повышении качества их жизни, важны для поддержания комплаентности и создают предпосылки для более полной реализации эффектов средств этиотропной и патогенетической терапии ИБС [15–17].



Реалии кардиометаболической терапии

С учетом важной роли оксидативного стресса в формировании и прогрессировании атеросклероза цитопротекторы имеют несомненные перспективы в клинической практике. Включение кардиопротективных препаратов с антиоксидантной активностью в комплексное лечение пациентов с ИБС позволяет защитить миокард от каскада неблагоприятных реакций, вызванных ишемией.

Основное место среди кардиометаболитов занимают вещества, основной точкой приложения которых является активация анаэробной продукции макроэргов на фоне дефицита кислорода. Среди подобных препаратов хочется выделить разработанный еще в 1990-е гг. и зарегистрированный в России в 2010 г. антигипоксикс/антиоксидант морфолиний-метил-триазаолит-тиоацетат (Тиотриазолин). Данный препарат благодаря уникальной структуре молекулы имеет свойства как прямого, так и непрямого кардиопротектора, т. е. действует непосредственно как метаболический препарат, нормализуя энергетические процессы в кардиомиоците, и опосредованно, оказывая антиагрегантный эффект и улучшая реологические свойства крови за счет активации фибринолитической системы [18].

Механизм действия Тиотриазолина представлен на рис. 2.

Тиотриазолин предупреждает инициирование активных форм кислорода путем реактивации антирадикальных ферментов: супероксиддисмутаза, каталаза и глутатионпероксидаза. Антиоксидантные свойства Тиотриазолина проявляются благодаря наличию в его структуре молекулы тиола серы, который обладает окислительно-восстановительными свойствами, и третичного азота, который связывает избыток ионов водорода. Действие Тиотриазолина реализуется на всех этапах развития гипоксических и ишемических повреждений на уровне клеток не только миокарда, но и центральной нервной системы, что оказывает комплексное лечебное действие, в т. ч. у пациентов с коморбидной патологией [19].

Фармацевтическая корпорация «Артериум» выпускает Тиотриазолин в 2-х лекарственных формах:

- таблетки 200 мг в блистере №90;
- раствор для инъекций 25 мг/мл в ампулах по 4 мл, №10.

Во всех клинических ситуациях Тиотриазолин назначается только на фоне комплексной терапии, влияющей на прогноз. Показаниями к назначению Тиотриазолина являются:

- заболевания системы кровообращения: стенокардия, инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз, нарушения сердечного ритма;
- заболевания печени: хронический гепатит различной этиологии, фиброз и цирроз печени.

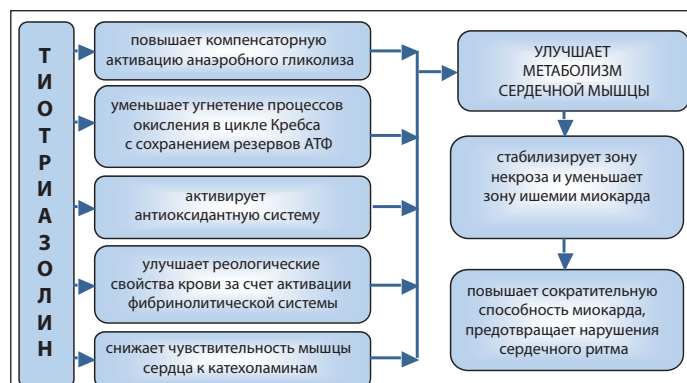


Рис. 2. Механизм действия Тиотриазолина

Мы уже отмечали, что клиническая эффективность метаболических препаратов оценивается по антиишемической составляющей. Так, анализ результатов лечения Тиотриазолином более 8000 амбулаторных пациентов выявил достоверное уменьшение частоты ангинозных приступов, желудочковой и суправентрикулярной экстрасистолы [20].

При изучении антиаритмогенного действия препарата установлено, что Тиотриазолин повышает концентрацию ионов Na^+ в плазме и предупреждает ее повышение в эритроцитах и миокарде в условиях хлоркальциевой и аконитиновой аритмии, уменьшает калий-натриевый коэффициент в плазме, увеличивает содержание ионов K^+ и калий-натриевый коэффициент в эритроцитах и миокарде [21].

Способы и схемы применения Тиотриазолина при заболеваниях сердечно-сосудистой системы [20, 22–24] представлены на рисунке 3.

Согласно результатам клинических исследований, лечение Тиотриазолином целесообразно начинать с курса инъекционного введения препарата с последующим переходом на прием перорально. Клиническая эффективность Тиотриазолина сочетается с низкой частотой побочных эффектов и хорошей переносимостью у пациентов разных возрастных групп [25].

При фармакоэкономической оценке использования Тиотриазолина в комплексной терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения II–III ФК по показателям «затраты/эффективность» и «минимизация расходов» установлены преимущества использования именно Тиотриазолина по сравнению с триметазидином [18].

Заключение

Активация свободнорадикальных реакций, при которых образуются токсичные перекисные соединения, является неотъемлемым спутником ИБС. Появление метаболических препаратов позволило взять под контроль этот процесс. За время, прошедшее после открытия первого метаболита – «глюкозо-инсулиново-калиевой смеси», препараты с метаболическим действием заняли весомое место в комплексном лечении ССЗ, обусловленных атеросклерозом. Многочисленными исследованиями продемонстрировано, что кар-

диопротективные препараты в составе комплексной терапии могут улучшить клиническое течение ИБС, а тем самым повысить физическую активность пациентов, качество их жизни и приверженность лечению [26].

Дилемма метаболической терапии заключается в том, что, с одной стороны, доказательная база улучшения клинического прогноза при использовании этих препаратов недостаточна, а с другой, клинический эффект в отношении симптомов целого ряда заболеваний, обусловленных хронической гипоксией и ишемией, отчетливо фиксируется врачами. Таким образом, результаты анализа данных литературы, экспериментальных и клинических исследований свидетельствуют о целесообразности включения в комплексную терапию ИБС цитопротекторов и убеждают в необходимости разработки дифференцированных подходов к применению препаратов этой фармакологической группы, проведению РККИ, оценивающих отдаленный прогноз у пациентов, получающих кардиопротекторы. ▲

Литература

- Оганов Р.Г. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 4. С. 4–9 [Oganov R.G. Jekonomicheskij ushherb ot serdechno-sosudistyh zabolevanij v Rossijskoj Federacii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011. T. 10. № 4. S. 4–9 (in Russian)].
- Усачева Е.В., Нелидова А.В., Щербakov Д.В. Технологии превенции социальных потерь от болезней системы кровообращения в Омской области // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6-0. С. 209 [Usacheva E.V., Nelidova A.V., Shherbakov D.V. Tehnologii prevencii social'nyh poter' ot boleznej sistemy krovoobrashhenija v Omskoj oblasti // Sovremennye problemy nauki i obrazovanija. 2015. № 6-0. S. 209 (in Russian)].
- Туровская Т.В. Современные аспекты применения метаболической терапии у больных с ишемической болезнью сердца и артериальной гипертензией [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34861> (дата обращения: 28.04.2016) [Turovskaja T.V. Sovremennye aspekty primeneniya metabolicheskoi terapii u bol'nyh s ishemicheskoi boleznju serdca i arterial'noj gipertenziej. [Elektronnyj resurs]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34861> (data obrashhenija: 28.04.2016) (in Russian)].
- Нетьяженко В.З., Мальчевская Т.И. Возможности метаболической терапии в лечении ишемической болезни сердца: опыт двойного слепого рандомизированного мультицентрового исследования 2010 [Электронный ресурс]. URL: <http://www.artemium.ua/images/content/files/statji-i-vistuplenija/zy-ob-22-2010.pdf> (дата обращения: 28.04.2016) [Netjazhenko V.Z., Mal'chevskaja T.I. Vozmozhnosti metabolicheskoi terapii v lechenii ishemicheskoi bolezni serdca: opyt dvojnogo slepogo randomizirovannogo multitsentrovogo issledovanija 2010 [Elektronnyj resurs]. URL: <http://www.artemium.ua/images/content/files/statji-i-vistuplenija/zy-ob-22-2010.pdf> (data obrashhenija: 28.04.2016) (in Russian)].
- Топорков А.С., Топчий Н.В. Возможности применения Тиотриазолина в качестве средства метаболической терапии // PMJ. 2015. Т. 23. № 15. С. 890–894 [Toporkov A.S., Topchij N.V. Vozmozhnosti primeneniya Tiotriazolina v kachestve sredstva metabolicheskoi terapii // RMJ. 2015. T. 23. № 15. S. 890–894 (in Russian)].
- Барсуков А.В., Глуховской Д.В. Триметазидин модифицированного высвобождения в лечении пациентов с тяжелым течением хронической ишемической болезни сердца: от теории к реальной клинической практике // Consilium medicum. Кардиология. 2014. Т. 5. № 1. С. 11–17 [Barsukov A.V., Gluhovskoj D.V. Trimetazidin modifitsirovannogo vysvobozhdenija v lechenii pacientov s tjazhelym techeniem hronicheskoi ishemicheskoi bolezni serdca: ot teorii k real'noj klinicheskoi praktike // Consilium medicum. Kardiosomatika. 2014. T. 5. № 1. S. 11–17 (in Russian)].
- Богущ А.В., Сморгалов А.Ю., Бричкин Ю.Д., Сандалкин Е.В. Влияние применения кардиоцитопротекторов при кардиохирургических вмешательствах на развитие миокардиальной дисфункции в послеоперационном периоде // Медицинский альманах. 2015. № 3 (38). С. 120–124 [Bogush A.V., Smorkalov A.Ju., Brichkin Ju.D., Sandalkin E.V. Vlijanie primeneniya kardiocitoprotektorov pri kardiohirurgicheskikh vmeshatel'stvah na razvitie miokardial'noj disfunkcii v posleoperacionnom periode // Medicinskij al'manah. 2015. № 3 (38). S. 120–124 (in Russian)].
- Ялымов А.А., Задонченко В.С., Шехян Г.Г. Применение миокардиального цитопротектора мельдония в терапии ишемической болезни сердца с коморбидной отягощенностью // Consilium medicum. 2013. № 15 (10). С. 52–56 [Jalymov A.A., Zadionchenko V.S., Shehjan G.G. Primenenie miokardial'nogo citoprotektora mel'donija v terapii ishemicheskoi bolezni serdca s komorbidnoj otjagoshhennost'ju // Consilium medicum. 2013. № 15 (10). S. 52–56 (in Russian)].
- Житникова Л.М. Метаболическая терапия, или кардиоцитопротекция – как необходимый компонент комбинированной терапии сердечно-сосудистых заболеваний // PMJ. 2012. Т. 20. № 4. С. 137–143 [Zhitenikova L.M. Metabolicheskaja terapija, ili kardiocitoprotekcija – kak neobhodimyj komponent kombinirovannoi terapii serdechno-sosudistyh zabolevanij // RMJ. 2012. T. 20. № 4. S. 137–143 (in Russian)].
- Фомин В.В., Моисеев С.В. Триметазидин в лечении сердечно-сосудистых заболеваний: доказанные возможности и перспективы // Клиницист. 2007. № 1. С. 46–52 [Fomin V.V., Moiseev S.V. Trimetazidin v lechenii serdechno-sosudistyh zabolevanij: dokazannye vozmozhnosti i perspektivy // Klinicist. 2007. № 1. S. 46–52 (in Russian)].



Рис. 3. Способы и схемы применения Тиотриазолина

11. Баранова М.Н., Скрипченко А.Е., Огарков М.Ю., Чавдар Ф.Н. Применение препарата Предизин при лечении ишемической болезни сердца // PMЖ. 2013. Т. 21. № 17. С. 880–885 [Baranova M.N., Skripchenko A.E., Ogarkov M.Ju., Chavdar F.N. Primenenie preparata Predizin pri lechenii ishemicheskoy bolezni serdca // RMJ. 2013. T. 21. № 17. S. 880–885 (in Russian)].

12. Нецаева Г.И., Желтикова Е.Н. Эффекты мельдония в раннем постинфарктном периоде // Кардиология. 2015. Т. 55. № 8. С. 35–42 [Nechaeva G.I., Zheltikova E.N. Jeffekty mel'donija v ranнем postinfarktном periode // Kardiologija. 2015. T. 55. № 8. S. 35–42 (in Russian)].

13. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Спорова О.Е. и др. Применение препарата Кардионат в комбинированной терапии хронической сердечной недостаточности ишемической этиологии у больных с метаболическим синдромом // Российский кардиологический журнал. 2010. № 4. С. 35–39 [Stacenko M.E., Turkina S.V., Sporova O.E. i dr. Primenenie preparata Kardionat v kombinirovannoj terapii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti ishemicheskoy jetiologii u bol'nyh s metabolicheskim sindromom // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2010. № 4. S. 35–39 (in Russian)].

14. Савченко М.А., Тетерюков А.А., Савченко А.А., Матюк Е.П. Качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями: тиотриазолин открывает новые горизонты // Медицинские новости. 2011. № 4. С. 42–47 [Savchenko M.A., Teterjukov A.A., Savchenko A.A., Matjuk E.P. Kachestvo zhizni pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami: tiotriazolin otkryvaet novye gorizonty // Medicinskie novosti. 2011. № 4. S. 42–47 (in Russian)].

15. Бунова С.С., Усачева Е.В., Иванов А.Ю. Влияние сосудистого события на приверженность к лечению у пациентов с коронарным атеросклерозом // Ангиология и сосудистая хирургия. 2015. Т. 21. № 2. С. 15–19 [Bunova S.S., Usacheva E.V., Ivanov A.Ju. Vlijanie sosudistogo sobytija na priverzhennost' k lecheniju u pacientov s koronarnym aterosklerozom // Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2015. T. 21. № 2. S. 15–19 (in Russian)].

16. Однокозова Ю.С., Лалим О.А. Приверженность медикаментозному лечению больных ишемической болезнью сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Бюллетень медицинских интернет-конференций. 2015. Т. 5. № 4. С. 214 [Odnokozova Ju.S., Lalim O.A. Priverzhennost' medikamentoznomu lecheniju bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca, oslozhnennoj hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju // Bjulleten' medicinskih internet-konferencij. 2015. T. 5. № 4. S. 214 (in Russian)].

17. Бирюкова Л.А. Психологические особенности и приверженность к лечению больных ишемической болезнью сердца // Сибирское медицинское обозрение. 2009. № 1 (55). С. 48–52 [Birjukova L.A. Psihologicheskie osobennosti i priverzhennost' k lecheniju bol'nyh ishemicheskoy bolezni'ju serdca // Sibirskoe medicinskoe obozrenie. 2009. № 1 (55). S. 48–52 (in Russian)].

18. Макаренко О.В. Фармакоэкономическая оценка использования кардиологического препарата тиотриазолин® // Медицина неотложных состояний. 2014. № 8 (63). С. 53–57 [Makarenko O.V. Farmakoeconomicheskaja ocenka ispol'zovaniya kardiologicheskogo preparata tiotriazolin® // Medicina neotlozhnyh sostojanij. 2014. № 8 (63). S. 53–57 (in Russian)].

19. Шишкова В.Н. Основные патогенетические механизмы развития ишемических повреждений и возможность их коррекции у пациентов с сочетанной сердечно-сосудистой патологией // Фарматека. 2015. № 13 (306). С. 64–69 [Shishkova V.N. Osnovnye patogeneticheskie mehanizmy razvitiya ishemicheskikh povrezhdenij i vozmozhnost' ih korrekcii u pacientov s sochetanno serdechno-sosudistoj patologiej // Farmateka. 2015. № 13 (306). S. 64–69 (in Russian)].

20. Савченко М.А., Тетерюков А.А., Савченко А.А. Тиотриазолин как важный компонент лечения пациентов кардиологического профиля // Кардиология в Беларуси. 2012. № 2. С. 87–94 [Savchenko M.A., Teterjukov A.A., Savchenko A.A. Tiotriazolin kak vazhnyj komponent lechenija pacientov kardiologicheskogo profila // Kardiologija v Belarusi. 2012. № 2. S. 87–94 (in Russian)].

21. Волошин Н.А., Визир В.А., Волошина И.Н. Клиническое применение тиотриазолина для лечения заболеваний сердечно-сосудистой системы // Новости медицины и фармации. 2007. № 21–22 (230–231) [Электронный ресурс]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162> (дата обращения: 28.04.2016). [Voloshin N.A., Vizir V.A., Voloshina I.N. Klinicheskoe primenenie tiotriazolina dlja lechenija zabolevanij serdechno-sosudistoj sistemy // Novosti mediciny i farmacii. 2007. № 21–22 (230–231). [Jelektronnyj resurs]. URL: <http://www.mif-ua.com/archive/article/4162> (data obrashhenija: 28.04.2016) (in Russian)].

22. Сытый В.П. Эффективность Тиотриазолина в лечении хронической сердечной недостаточности // Рецепт. 2008. № 5 (61). С. 103–105 [Sytyj V.P. Jeffektivnost' Tiotriazolina v lechenii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti // Recept. 2008. № 5 (61). S. 103–105 (in Russian)].

23. Дунаев В.В., Крайдашенко О.В., Красько Н.П. и др. Тиотриазолин в терапии ишемической болезни сердца // Рецепт. 2007. № 4 (54). С. 81–83 [Dunaev V.V., Krajdashenko O.V., Kras'ko N.P. i dr. Tiotriazolin v terapii ishemicheskoy bolezni serdca // Recept. 2007. № 4 (54). S. 81–83 (in Russian)].

24. Ковш Е.В., Булгак А.Г., Жизневская Э.Э. и др. Тиотриазолин в комплексной терапии пациентов с острым коронарным синдромом // Здравоохранение (Минск). 2010. № 3. С. 65–67 [Kovsh E.V., Bulgak A.G., Zhiznevskaja E.E. i dr. Tiotriazolin v kompleksnoj terapii pacientov s ostrym koronarnym sindromom // Zdravoohranenie (Minsk). 2010. № 3. S. 65–67 (in Russian)].

25. Козловский В.И., Коневалова Н.Ю., Козловская С.П. Новый цитопротектор тиотриазолин // Вестник фармации. 2007. № 4 (38). С. 55–59 [Kozlovskij V.I., Konevalova N.Ju., Kozlovskaja S.P. Novyj citoprotektor tiotriazolin // Vestnik farmacii. 2007. № 4 (38). S. 55–59 (in Russian)].

26. Михайлис А.А., Андрощук О.О., Беланова Н.Е. и др. Патологические основы метаболической кардиопротекции // Здоровье и образование в XXI веке. 2009. Т. 11. № 3. С. 260–265 [Mihajlis A.A., Androshuk O.O., Belanova N.E. i dr. Patofiziologicheskie osnovy metabolicheskoy kardioprotekcii // Zdorov'e i obrazovanie v XXI veke. 2009. T. 11. № 3. S. 260–265 (in Russian)].



135 лет со дня рождения В.Ф. Зеленина

XI Национальный конгресс терапевтов

23–25 ноября 2016 года

Москва КРОКУС ЭКСПО

ст. метро Мякинино, 65 км МКАД

Зарегистрироваться на сайте www.congress2016.rnmot.ru

Оргкомитет:

117420, Москва, а/я 1
 телефон: (495) 518-26-70
 электронная почта: mail@interforum.pro
www.rnmot.ru

Конгресс-оператор:

ООО «КСТ Интерфорум»
 Москва, ул. Профсоюзная, д. 57
 телефон: (495) 722-64-20
 электронная почта: mail@interforum.ru
www.rnmot.ru

Современные позиции бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии

К.м.н. А.А. Трошина^{1,2}

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Согласно данным ВОЗ, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют лидирующую позицию среди причин инвалидизации и смертности населения стран мира. Артериальная гипертензия (АГ), зарегистрированная примерно у 1 млрд человек во всем мире, признана основным фактором риска развития и прогрессирования ССЗ, она приводит к развитию многих состояний, являющихся социально значимой и медицинской проблемой современности: инфаркта миокарда (ИМ) в 45% случаев, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в 51% случаев. Действующие рекомендации по терапии АГ (ESC, 2013) предлагают ориентироваться на клиническое состояние пациента, наличие коморбидной патологии. Одной из самых неоднозначных групп препаратов, применяемых в терапии АГ, являются бета-адреноблокаторы (БАБ). На сегодняшний день назначение данной группы препаратов определяется тем, на каком этапе сердечно-сосудистого континуума находится пациент: на начальном этапе, когда обоснованность применения БАБ сомнительна, или на следующем этапе, когда по мере роста риска сердечно-сосудистых осложнений приоритет при назначении препаратов отдается БАБ. Статья посвящена обзору доказательной базы применения БАБ у пациентов с АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ИБС, бета-адреноблокаторы.

Для цитирования: Трошина А.А. Современные позиции бета-адреноблокаторов в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 551–554.

ABSTRACT

Current place of beta blockers in the treatment of hypertension

A.A. Troshina^{1,2}

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 52, Moscow, Russia

Summary

According to the World Health Organization, cardiovascular diseases (CVDs) still remain the leading cause of disability and mortality worldwide. Hypertension is the key risk factor of the development and progression of CVDs. Hypertension which was diagnosed in one billion patients results in myocardial infarction in 45% of cases and acute ischemic stroke in 51% of cases. Hypertension is referred to as a "silent killer". It provokes many conditions which are considered as an actual social and medical issue. ESC Guidelines for the management of arterial hypertension (2013) recommend to tailor drug choice to the clinical characteristics of patients and comorbidities. Beta blockers are one of the most ambiguous antihypertensive drugs. Currently, these medications are prescribed depending on the cardiovascular continuum of the patient. Thus, at the early stages, the use of beta blockers is not advisable. However, as cardiovascular risks increase, beta blockers are considered as first-choice drugs. The paper reviews evidence-based data on beta blockers use in hypertension.

Key words: arterial hypertension, congestive heart failure, coronary heart disease, beta blockers.

For citation: Troshina A.A. Current place of beta blockers in the treatment of hypertension // RMJ. Cardiology. 2016. № 9 P. 551–554.

Сегодня, когда говорят о здоровье человека, подразумевают те факторы, которые оказывают наибольшее на него влияние: демографическое старение, урбанизация и глобализация неправильного образа жизни [1]. Вследствие их влияния наблюдается огромный рост распространенности хронических неинфекционных заболеваний, в частности сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), сахарного диабета, онкологических заболеваний. По данным ВОЗ, ССЗ занимают лидирующую позицию среди причин инвалидизации и смертности населения всех стран мира [1, 2].

Одним из ключевых факторов риска развития и прогрессирования ССЗ является артериальная гипертензия (АГ). АГ зарегистрирована примерно у 1 млрд человек во всем мире и приводит в 45% случаев к развитию инфаркта миокарда (ИМ), в 51% случаев – острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. Американским обществом кардиологов в последних рекомендациях по сердечной недостаточности (СН) в предложенной дополнительной клинико-патологической классификации по СН АГ рассматривается как фактор риска стадии А (стадия

«пре-СН») [3, 4]. Таким образом, АГ приводит к развитию многих состояний, являющихся социально значимыми и медицинскими проблемами современности [1].

В США предложена и реализуется «Программа идеального кардиоваскулярного здоровья», направлениями которой являются достижение и контроль нормального уровня АД, что особенно важно у пациентов с наличием ССЗ (ИБС, СН) [5].

Действующие рекомендации по АГ (ESC, 2013) предлагают ориентироваться, разрабатывая тактику медикаментозной терапии, на клиническое состояние пациента, наличие коморбидной патологии [6]. Согласно современным представлениям, назначение бета-адреноблокаторов (БАБ) рассматривается в рамках наличия у пациента ИБС и/или ХСН, тахикардии. Таким образом, при лечении АГ место БАБ определяется тем, на каком этапе сердечно-сосудистого континуума находится пациент: на начальном этапе, когда обоснованность применения БАБ сомнительна, или на следующем этапе, когда по мере роста риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) при назначении препаратов приоритет отдается БАБ.

Как известно, БАБ существенно различаются по своим характеристикам и клинической эффективности. Какова же доказательная база применения БАБ? В настоящее время в кардиологии отдается предпочтение таким препаратам, как карведилол – неселективный бета-блокатор с альфа-блокирующим действием, а также селективные бета₁-блокаторы метопролол и бисопролол. Также эффективными бета-блокаторами являются бетаксолол (Локрен) и небиволол, которые по своим фармакокинетическим характеристикам соответствуют критериям современных бета-блокаторов.

БАБ при АГ

Многочисленные международные рандомизированные плацебо-контролируемые исследования демонстрируют эффективность БАБ в снижении проспективного риска развития ССЗ у пациентов с АГ. В таких крупных метаанализах, как INSIGHT, NICS-EN, STOP-2, NORDIL и VHAS (всего 23 454 больных с АГ), оценивался риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и летальности при лечении АГ антагонистами кальция в сравнении с диуретиками или БАБ [7–9]. Результатами этих исследований были данные об отсутствии достоверных различий по влиянию этих классов гипотензивных средств на снижение частоты развития инсультов, ИБС, ХСН, ССС, сердечно-сосудистой и общей смертности [7–9]. Сопоставимые результаты представлены в метаанализе исследований STOP-2, UKPDS-HDS и CAPPP (всего 16 161 пациент с АГ) при оценке эффективности ингибиторов АПФ с диуретиками или БАБ по влиянию на снижение риска развития основных ССС и смерти [10–12].

Однако в 2004 г. появились первые сомнения в том, что широкое применение БАБ целесообразно в качестве монотерапии у пациентов с АГ. Это в большей степени касалось такого препарата, как атенолол. Эти предположения были сделаны на основе данных метаанализа 9 крупных РКИ по оценке эффективности и безопасности атенолола при АГ в сравнении с плацебо. В 2005 г. имеющиеся результаты были дополнены другим крупным метаанализом 14 РКИ, в которых оценивались эффективность и безопасность различных БАБ в сравнении с плацебо и другими антигипертензивными препаратами (АПГ) у больных с неосложненной АГ [7–10].

Что же показали результаты метаанализов? Монотерапия атенололом (в сравнении с плацебо) снижает риск развития ОНМК, но не влияет на общую смертность от ССЗ и риск развития острого ИМ. В сравнении с другими АПГ (антагонисты кальция, блокаторы РААС) атенолол продемонстрировал больший риск развития ОНМК (на 30%), смертности от ССЗ (на 16%), более высокий риск общей смертности (на 13%) [8, 9].

Первоначально полученные данные привели к тому, что позиция БАБ в лечении АГ пошатнулась, и их перестали применять как препараты 1-й линии терапии. Однако представленные данные метаанализа Кохрановской библиотеки и

M.R. Low et al. способствовали тому, что БАБ были реабилитированы (табл. 1) и в Европейских рекомендациях (ESC) 2013 г. заняли достойную позицию в лечении АГ у пациентов с высоким и очень высоким СС-риском [6, 11, 13].

БАБ при АГ и ИБС

В последних рекомендациях по ведению пациентов с ИБС (ESC, 2013) назначение БАБ является обязательным. Эффективность БАБ при ИБС объясняется их гипотензивным, антиаритмическим и антиангинальным действием [14, 15]. Механизм действия БАБ обусловлен опосредованным подавлением симпатико-адреналовой активности: ингибируя влияние на миокард циркулирующих катехоламинов, БАБ уменьшают ЧСС, что ведет к увеличению диастолы, улучшению доставки кислорода, снижению потребности миокарда в кислороде и, в конечном итоге, антиангинальному эффекту.

Данные ряда эпидемиологических и проспективных исследований демонстрируют, что высокая ЧСС покоя является одним из прогностически неблагоприятных факторов, отягощающих течение ССЗ и значимо влияющих на продолжительность жизни. Негативное прогностическое значение ЧСС отражено в Европейских рекомендациях по профилактике ССЗ в клинической практике (ESC, 2007), где ЧСС в покое >70 уд./мин была включена в число факторов риска наряду с АГ, СД, атерогенной дислипидемией, курением [14].

В последних рекомендациях (ESC, 2013) обозначена четкая концепция выбора стратегии терапии с ориентацией на уровень ЧСС в покое [15, 16]. Таким образом, можно сказать, что каждый фактор риска значимо влияет на вероятность развития того или иного заболевания ССС. При этом совместное воздействие нескольких факторов риска на одного пациента способствует существенному увеличению риска развития ССО.

По результатам метаанализа 27 РКИ (n=27 тыс.) селективные БАБ без внутренней симпатомиметической активности у больных с острым коронарным синдромом в анамнезе снижают риск развития повторного ИМ и смертность от инфаркта на 20%. Доказана эффективность антиангинальной тактики у больных со стабильной стенокардией при использовании бисопролола (TIBBS, CIBIS, CIBIS-II и CIBIS-III), а также небиволола (SENIORS, 2004) [16–21].

БАБ при АГ и СН

Развитие СН – один из факторов, существенно влияющих на качество и продолжительность жизни пациента. По данным ВОЗ, наличие СН обуславливает высокую смертность (каждая 9-я кардиоваскулярная смерть); в США ее называют «сертификатом смерти» [3], а в Европе считают, что именно СН вызывает «эпидемию госпитализации» [3, 4]. Одним из наиболее перспективных препаратов для профилактики и лечения ХСН являются БАБ [16–18] благодаря тому, что они подавляют активацию симпатического звена вегетативной нервной системы.

Таблица 1. Метаанализы по оценке эффективности АПГ у пациентов с АГ

Классы АПГ	Относительный риск				
	Системный анализ базы Cochrane 2009 (28 РКИ, n=58 040)			Анализ Low M.R. (147 РКИ, n=464 000)	
	ИМ	ОНМК	Смертность	ИМ	ОНМК
Тиазидные диуретики	0,84	0,63	0,89	0,86	0,62
БАБ	0,91	0,73	0,96	0,89	0,83
Антагонисты кальция	0,77	0,58	0,86	0,85	0,66
иАПФ	0,81	0,65	0,73	0,83	0,78

p<0,05 для всех значений

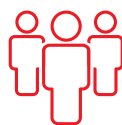
Локрен®

бетаксолол



Правильный взгляд на контроль АД

- Стабильный контроль АД при однократном приеме¹
- Доказанная эффективность в лечении стенокардии²
- Метаболическая нейтральность³



Подходит широкому кругу пациентов³



Действует более 24 часов^{1,4}



¹ Назначение препарата пациентам пожилого возраста требует осторожности. Лечение следует начинать с малых доз и под тщательным медицинским наблюдением.

² Kunka R. I. et al. Steady-state fluctuation and variability of betaxolol and atenolol plasma levels // Therapeutic Drug Monitoring. 1989; 11: 523–527.

³ Маклакова Е. В. Сравнительная эффективность кардиоселективных, пролонгированных бета-адреноблокаторов (бетаксолола и атенолола) у больных артериальной гипертензией в сочетании с ишемической болезнью сердца: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.25 Фармакология, клиническая фармакология; 14.00.06 Кардиология / ГОУ ВПО «Рос. гос. мед. университет МЗ РФ» Москва, 2004. 24 с.

⁴ Djan, J Clinical evaluation of betaxolol as a once-daily treatment for hypertension in 4685 patients Br J Clin Pract 1985; 39 (5): 188–191.

⁵ Morand P, Vinti H, Melia P. Duree de l'activite clinique d'une dose unique de betaxolol // J Am Med Assoc (French edn) 1985; 10 (Suppl. 99): 19–20.

SARU.BETOL.15.12.0781

Реклама

Пер. уд. II N012715/01 от 16.09.2011

адреналовой системы, которая является ведущим патогенетическим механизмом развития ХСН.

Эффективность и безопасность БАБ при СН подтверждены результатами множества РКИ, таких как CIBIS-II, MERIT-HF, US Carvedilol Heart Failure Trials Program, COPERNICUS, выполненных во 2-й половине 1990-х гг. [16–18, 20, 21]. Полученные данные показали, что комбинация иАПФ с БАБ улучшает гемодинамические параметры и качество жизни пациента, снижает риск смертности на 37% и госпитализации – на 41%.

Таким образом, можно говорить о широком потенциале использования БАБ на основании данных доказательной медицины. В РФ БАБ применяются при лечении АГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими АГП. По результатам фармакоэпидемиологического исследования ПИФАГОР III, при анкетировании 3030 пациентов с АГ 41,9% из них применяли БАБ [22].

Назначение БАБ

Говоря о лечении, не стоит забывать о его практических аспектах, таких как удобство применения, минимизация побочных эффектов, цена препарата.

Возможность однократного приема бетаксолола (Локрен), бисопролола, метопролола сукцината, небиволола позволяет больному не чувствовать себя зависимым от медикаментов, что особенно важно в нашей стране в связи с особенностями менталитета пациентов и низкой приверженностью терапии. Согласно данным статистики, после выписки из стационара пациент в среднем соблюдает назначения врача в течение 1 мес., а далее продолжает лечение только в случае его удобства. Установлено, что при кратности приема препарата до 2 р./сут приверженность терапии снижается в 5 раз. Большое значение имеет и удобство подбора дозы, тоже влияющее на комплаентность пациента. Таким образом, врач может быть уверен в выполнении его рекомендаций только в случае назначения как эффективного и безопасного, так и удобного препарата.

БАБ старого поколения имеют ряд побочных эффектов, которые ограничивают прием препаратов этой группы. К таким эффектам относится развитие бронхообструкции, инсулинорезистентности, потенцирование дислипидемии. Проведенные клинические исследования позволяют говорить о неоднородном метаболическом профиле БАБ. Современные БАБ – бетаксолол, бисопролол, карведилол, небиволол продемонстрировали свою метаболическую нейтральность [22, 23].

На сегодняшний день врачу и пациенту предлагается удобный выбор дозировки БАБ с целью получения необходимого клинического эффекта (табл. 2).

Вывод

В настоящее время позиция относительно назначения БАБ изменилась. В качестве монотерапии при неосложненной АГ препараты данной группы назначать нецелесообразно. Однако если у больного имеется высокий и очень высокий СС-риск при наличии ИБС, СН или недостаточно

эффективно леченной АГ, роль БАБ остается значимой. При выборе БАБ предпочтение следует отдавать более современным представителям этого класса препаратов, позволяющим обеспечить стойкий гипотензивный эффект и обладающим метаболической нейтральностью: карведилолу, бисопрололу, небивололу и бетаксололу.

Литература

1. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. © World Health Organization 2013. Are available on the WHO web site (www.who.int) World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Document number: WHO/DCO/WHO/2013.2.
2. Heart Disease and Stroke Statistics—2015 Update A Report From the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 131. P. 535.
3. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 62 (16). P. 147–239.
4. McMurray J. J.V., Adamopoulos S., Anker S.D. et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur J Heart Fail. 2012. Vol. 14 (8). P. 803–869.
5. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update A Report From the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 131. P. 535.
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Journal of Hypertension. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
7. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomized trials // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 1955–1964.
8. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. 2005. Vol. 366. P. 1545–1552.
9. Hansson L., Hedner T., Lund-Johansen P. et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and β -blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study // Lancet. 2000. Vol. 356. P. 359–365.
10. Wright J.M., Musini V.M. First-line drugs for hypertension // Cochrane Database Syst Rev. 2009. Vol. 3. CD001841.
11. Law M.R., Morris J.K., Wald N.J. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies // BMJ. 2009. Vol. 338. P. 1665–1673.
12. UK Prospective Diabetes Study Group. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: a UKPDS study // BMJ. 1998. Vol. 317. P. 713–720.
13. Khan N., McAlister F.A. Re-examining the efficacy of β -blockers for the treatment of hypertension: a meta-analysis // CMAJ. 2006. Vol. 174 (12). P. 1737–1742.
14. European Guidelines on the Fourth Joint European Societies Task Force of cardiovascular diseases prevention in clinical practice Executive Summary // European Heart Journal of Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. 2007. Vol. 4 (Suppl. 2).
15. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // European Heart Journal. 2013. Vol. 34. P. 2949–3003.
16. Lupón J., Domingo M., de Antonio M. et al. Aging and heart rate in heart failure: clinical implications for long-term mortality // Mayo Clin Proc. June 2015. Vol. 90 (6). P. 765–772.
17. Böhm M., Swedberg K., Komajda M. et al. Heart rate as a risk factor in chronic heart failure (SHIFT): the association between heart rate and outcomes in a randomised placebo-controlled trial // Lancet. 2010. Vol. 376. P. 886–894.
18. Laskey W.K., Alomari I., Cox M. et al. Heart rate at hospital discharge in patients with heart failure is associated with mortality and re-hospitalization // J Am Heart Assoc. 2015. Vol. 4. e001626.
19. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. P. 807–816.
20. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372. P. 817–821.
21. Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al. Effect of controlled-release metoprolol on total metoprolol, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF) // JAMA. 2000. Vol. 283. P. 1295–1302.
22. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ) // Системные гипертензии. 2010. № 2. С. 33–39 [Leonova M.V., Belousov Ju.B., Shtejnberg L.L., Galickij A.A. Rezultaty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniya arterial'noj gipertenzii PIFAGOR III (opros pacientov s AG) // Sistemye gipertenzii. 2010. № 2. S. 33–39 (in Russian)].
23. Messerli F., Bell D., Fonseca V. et al. Body weight changes with β -blocker use: results from GEMINI // Am. J. Med. 2007. Vol. 120. P. 610–615.

Таблица 2. Дозировки современных БАБ для однократного приема

Бета-адреноблокатор	Применяемые дозировки, мг
Бетаксолол	5; 10; 20; 40
Бисопролол	2,5; 5; 10; 20
Метопролола сукцинат	25; 50; 100; 200
Небиволол	2,5; 5; 10

Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН

К.м.н. Д.О. Драгунов, А.В. Соколова, к.м.н. А.Г. Арутюнов, А.С. Симбирцева, М.С. Курманов

ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Сегодня ведущей проблемой для интерниста с учетом большого количества препаратов на рынке становится проблема выбора наиболее безопасной и при этом эффективной диуретической терапии. Наиболее часто применяемые диуретики являются натрийуретиками, т. е. применение этих препаратов приводит к блокированию реабсорбции натрия на разных уровнях канальца, и уже вслед за натрием пассивно следует вода. При назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период (ретенция натрия). Пикообразный натрийурез приводит к острому поражению канальцев большим количеством натрия, причем эти изменения необратимы при быстром и избыточном выведении натрия. На основании данных многочисленных исследований Торасемид SR (Бритомар) имеет заведомо более низкую скорость абсорбции и, соответственно, более длительный период полувыведения. Это обеспечивает более эффективный и постоянный натрийурез, что снижает риск повреждения почечных канальцев. Отсутствие «рикошетной» задержки натрия сопровождается тенденцией к снижению центрального АД, индекса аугментации и скорости пульсовой волны в аорте (независимых факторов сердечно-сосудистых событий и смертности).

Ключевые слова: натрий, диуретики, торасемид SR, натрийурез.

Для цитирования: Драгунов Д.О., Соколова А.В., Арутюнов А.Г., и др. Преимущества назначения диуретиков пролонгированного выведения у пациентов с ХСН // РМЖ. 2016. № 9. С. 555–559.

ABSTRACT

The advantages of long-acting diuretics in congestive heart failure

D.O. Dragunov, A.V. Sokolova, A.G. Arutyunov, A.S. Simbirtseva, M.S. Kurmanov

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Summary

Currently, a wide range of drugs are available in Russia. In this context, the key issue for an internist is to choose safe and effective diuretic therapy. The most commonly used diuretics excrete sodium, i.e., these drugs inhibit sodium reabsorption in the renal tubules thus leading to passive water excretion. Loop diuretics with short half-life provoke spike-like sodium diuresis followed by significant post-dose sodium retention. Spike-like sodium diuresis results in acute tubule damage caused by excess sodium. In rapid and excessive sodium excretion, this damage is irreversible. According to multiple studies, torasemide SR/Britomar is characterized by lower absorption rate and, therefore, longer half-life. The drug provides more effective and constant sodium diuresis thus reducing the risk of renal tubule damage. The absence of rebound sodium retention tends to decrease central blood pressure, augmentation index, and aortic pulse wave velocity which are considered to be independent markers of cardiovascular risk and death.

Key words: sodium, diuretics, torasemide SR, sodium diuresis.

For citation: Dragunov D.O., Sokolova A.V., Arutyunov A.G., et al. The advantages of long-acting diuretics in congestive heart failure // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 555–559.

В настоящее время диуретическая терапия применяется в лечении таких распространенных заболеваний, как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность и т. д. В связи с этим невозможно представить сегодняшнего кардиолога или терапевта, который в ежедневном режиме не назначал бы мочегонные препараты. Сегодня в РФ существует довольно большой выбор данных препаратов, в связи с этим ведущей проблемой для интерниста становится проблема выбора наиболее безопасной и при этом эффективной диуретической терапии.

Наиболее часто применяемые диуретики являются натрийуретиками, т. е. применение этих препаратов приводит к блокированию реабсорбции натрия на разных уровнях почечного канальца, и уже вслед за натрием пас-

сивно следует вода. В связи с этим, говоря о современных аспектах применения диуретиков, нужно вспомнить о таком понятии, как натрийурез в целом.

У здорового человека экскреция натрия с мочой прямо пропорциональна его количеству в организме. В результате этого количество натрия колеблется незначительно, хотя его поступление в организм может колебаться в значительных пределах [1] – это классическое представление о гомеостазе натрия. Но на сегодняшний день известно, что уровень общего натрия в организме может возрастать, но не приводить к развитию отеков. Более того, у практически здоровых людей, имеющих постоянный уровень потребления соли, периодически происходит повышение уровня общего натрия, депонированного в организме, не приводящее к увеличению об-

щего объема жидкости [2]. Это создает значительную проблему для практического врача, т. к. на сегодняшний день не существует общедоступных методов, позволяющих оценить уровень депонирования натрия у конкретного человека.

При этом натрийурез – это довольно нестабильный показатель при определении его в течение суток, зависящий от множества факторов, таких как средний уровень потребления соли, уровень артериального давления (АД), уровень активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поэтому его регулярный контроль довольно затруднителен на сегодняшний день [3]. Особенно показательны работы P. Raassen et al., в которых был изучен натрийурез на фоне низкосолевой диеты и без блокады РААС у пациентов с неосложненной артериальной гипертензией (АГ), показана довольно стойкая взаимосвязь между уровнем активности РААС и натрийурезом [4].

Такая взаимосвязь между уровнем натрийуреза и активностью РААС обусловлена влиянием ангиотензина II (АII) на реабсорбцию натрия в почечных канальцах. Повышенная активность АII приводит к уменьшению почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [5]. В ряде исследований было показано, что для соль-чувствительных гипертоников характерны снижение почечного плазматочного и гиперактивация ангиотензина II [6]. Кроме того, выполнены работы, в которых активность ангиотензина II изучалась у практически здоровых добровольцев. В условиях проведения пробы на соль-чувствительность у них изучалась реакция на введение ангиотензина II на фоне высоко- и низкосолевой диеты и на фоне приема ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ). Авторы пришли к выводу, что даже у здоровых соль-чувствительных активность РААС выше, особенно на фоне высокосолевой диеты, у них был также снижен почечный плазматок. Это исследование доказывает, что активность РААС у соль-чувствительных изначально больше, чем у соль-резистентных. Поскольку в данном исследовании изучались здоровые лица (не гипертоники), это позволило исключить у них вторичное поражение почек [7]. Нами также изучалась активность РААС у пациентов с АГ, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Оказалось, что РААС была достоверно более активна у соль-чувствительных больных. Для них также был характерен высокий натрийурез [3]. Это связано с высоким потреблением соли пациентами. В дальнейшем с помощью многофакторного анализа установлена связь между уровнем экскреции белка Tamm – Horsfall (ТНП), ангиотензина II (АТ II) и типом натрийуреза. Наибольшие активность РААС и экскреция белка ТНП были характерны для пациентов с 1-м типом натрийуреза (самый неблагоприятный). Все это говорило о значительном изменении тубулоинтерстициальной ткани почек у пациентов, которая, по сути, и отвечает за реабсорбцию натрия в канальцах.

Мочегонные и их влияние на натрийурез

Поскольку большинство диуретиков являются органическими кислотами или основаниями, в значительной степени связанными с белками, они активно секретируются в просвет проксимальных канальцев, где достигают точки приложения. Период полувыведения

определяет продолжительность действия и режим дозирования.

При назначении петлевого диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдаются пикообразный натрийурез, а затем значительный последозовый антинатрийуретический период (ретенция натрия), связанный со снижением концентрации препарата в сыворотке крови. Пикообразный натрийурез приводит к острому поражению канальцев большим количеством натрия [8], причем эти изменения необратимы при быстром и избыточном его выведении [9]. В проведенном нами исследовании [3] при применении торасемида IR (immediate-release) был отмечен пик натрийуреза во временной точке 9.00–12.00, тогда как при применении торасемида SR (sustained-release) (Бритомар) пикообразного натрийуреза удалось избежать. Интересно то, что при приеме торасемида SR (Бритомар) наблюдается более плавный натрийурез, отсутствуют «пики», но площади под кривыми у торасемида IR и SR ($S_{IR} = 13\,603,8\text{ см}^2$ и $S_{SR} = 13\,741,2\text{ см}^2$) статистически неразличимы ($p > 0,05$). Это означает, что торасемид SR и торасемид IR имели одинаковое натрийуретическое действие, но у торасемида SR отсутствовали пики натрийуреза.

Такие же данные получил A.J. Reyes в своем исследовании [10], где изучалось 30 вариантов дозирования диуретиков: 2 дозировки петлевых диуретиков (фуросемид 20 мг и торасемид 2,5 мг) были оценены как недиуретические. Большинство других изученных дозировок петлевых диуретиков (например, фуросемид 40 мг и торасемид 5 и 10 мг) по суммарному 24-часовому натрийурезу оказались менее эффективными, чем большинство диуретиков, воздействующих на начальные отделы дистальных канальцев (например, гидрохлоротиазид 25 и 50 мг, ксипамид 10, 20 и 40 мг). Одинаковым эффектом обладали гидрохлоротиазид 25 мг и фуросемид 80 мг. Наличие антинатрийуретического периода между 6.00 и 24.00 при применении петлевых диуретиков делает большинство дозировок этих препаратов даже менее эффективными, чем тиазидные диуретики. Фуросемид 80 мг и торасемид 20 мг оказались единственными петлевыми диуретиками, которые повысили 24-часовой натрийурез более чем на 60%. Было показано, что натрийурез вслед за однократным приемом петлевого диуретика длился лишь несколько часов, а через 5–6 ч экскреция натрия с мочой приближалась к уровню, сопоставимому с таковым плацебо. То есть с 6.00 по 24.00 даже торасемид неэффективен, а его кумулятивный натрийурез сопоставим с таковым гидрохлоротиазида именно за счет наличия антинатрийуретического периода.

Еще одним фактором, снижающим эффективность диуретической терапии, является рикошетная ретенция натрия, которая, в свою очередь, приводит к сохранению симптомов сердечной недостаточности и требует повторного введения препарата. Проведение мочегонной терапии необходимо при ХСН. Петлевые диуретики с коротким периодом полувыведения резко увеличивают концентрацию натрия, попадающего в дистальные каналы, что приводит к активации тубулогломерулярной обратной связи. В результате выделяется аденозин, происходят сужение афферентной артериолы (ишемия тубуло-интерстициальной ткани (ТИТ) и снижение почечного кровотока, а также повышение реабсорбции натрия – это состояние называется синдромом «рикошета». Оно

характерно для диуретиков с коротким периодом полувыведения, например, фуросемида [11].

Нами также проведено изучение ретенции натрия – мы сравнили две формы диуретика с разной скоростью высвобождения (торасемид IR и SR) и изучали влияние на этот феномен [3]. При применении торасемида IR можно наблюдать резкий подъем ретенции натрия (с 9.00 до 15.00), а восстановление реабсорбции происходит только в 24.00–03.00, т. е. в течение примерно 10 ч после применения диуретика с коротким периодом полувыведения наблюдается усиленная реабсорбция натрия. Однако при применении торасемида SR такого эффекта не отмечается. Наши результаты соответствуют результатам ранее проведенных фармакодинамических исследований. Так, в исследованиях, проведенных Vagbanoj M.J. et al. [12, 13], сравнивались фармакокинетические профили торасемида IR и SR. Авторы показали, что торасемид SR имел более низкую скорость абсорбции, т. е. более низкую максимальную концентрацию и длительный период полувыведения, в связи с чем на его фоне отмечается более эффективный и постоянный натрийурез в период более активного перорального употребления соли (как известно, это дневные и вечерние часы). Из ранее проведенных исследований известно, что чем меньше период полувыведения петлевого диуретика, тем более негативное влияние на натрийурез он оказывает и тем более неблагоприятный прогноз у пациентов с ХСН [14]. В нашем исследовании торасемид IR, обладающий более длительным периодом полувыведения, чем фуросемид, не лишен этого неблагоприятного эффекта. Предотвратить это состояние можно в/в капельным введением диуретика (в случае с фуросемидом), тем самым обеспечив его постоянную концентрацию в крови. Однако постоянное в/в капельное введение диуретика не всегда возможно и не может проводиться длительно. В таком случае могут помочь диуретики с увеличенным периодом полувыведения препарата.

Влияние торасемида SR на показатели центральной гемодинамики

Одним из самых неблагоприятных факторов, которые, возможно, приводят к худшему сердечно-сосудистому прогнозу у соль-чувствительных пациентов, является изменение суточного профиля АД. В наших ранее проведенных работах [3] было показано, что среднее АД существенно выше ($116,6 \pm 12,6$ против $110,1 \pm 14,6$, $p < 0,05$) у соль-чувствительных пациентов по сравнению с таковым у соль-резистентных. Также для них характерна более высокая нагрузка АД в течение суток ($81,0 \pm 20,2\%$ и $67,7 \pm 27,1\%$ соответственно, $p < 0,05$) [15]. Распространенность профиля АД *dippers* в среднем составляет от 53% до 73% у соль-чувствительных, тогда как среди соль-резистентных нормальный профиль АД колеблется от 78% до 67%. Распространенность профиля *non-dippers* составляет 67% среди соль-чувствительных [16]. В работе D.K. Wilson et al. распространенность *non-dippers* составляла более 50% у соль-чувствительных, тогда как у соль-резистентных – только 5,4% [17]. I.Z. Ben-Dov et al. предложили считать наличие профиля АД *non-dippers* несомненным признаком наличия соль-чувствительности у пациента [18]. Все вышеприведенные работы показывают, что изменения профиля АД

Бритомар

ТОРАСЕМИД ПРОЛОНГИРОВАННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ

ВЫСОКАЯ СТЕПЕНЬ ЭФФЕКТИВНОСТИ¹

**УЛУЧШЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ
ПАЦИЕНТОВ С ОТЕЧНЫМ
СИНДРОМОМ²**



● **Максимальная эффективность, за счет снижения риска «эффекта рикошета»¹⁻⁴**

● **Надежный контроль АД в течение суток при однократном приеме⁵**

● **Высокая степень безопасности для почек¹⁻⁴**

Прием 1 раз в сутки*

Единственный торасемид замедленного высвобождения

Торговое название: Бритомар. **МНН или группировочное название:** Торасемид. **Лекарственная форма:** таблетки пролонгированного действия 5 мг; 10 мг. **Показания:** отечный синдром различного генеза, в т.ч. при хронической сердечной недостаточности, заболеваниях печени и почек. **Артериальная гипертензия. Противопоказания:** повышенная чувствительность к торасемиду или к любому из компонентов препарата; у пациентов с аллергией на сульфонамиды может отмечаться перекрестная аллергия на торасемид; анурия; печеночная кома и прекома; рефрактерная гипонатриемия; рефрактерная гипонатриемия; дегидратация; резко выраженные нарушения оттока мочи любой этиологии; дигиталисная интоксикация; острый гломерулонефрит; синдром Шенна и Адамса II степени; возраст до 18 лет; беременность; непереносимость галактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** головокружение, головная боль, сонливость, диарея, увеличение частоты мочеиспускания, полиурия, никтурия. Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению. **С осторожностью:** артериальная гипотензия; гиповолемия; нарушения оттока мочи; желудочковая аритмия в анамнезе; острый инфаркт миокарда; диарея; панкреатит; сахарный диабет; заболевания печени, осложнившиеся циррозом и асцитом, почечная недостаточность, гепаторенальный синдром; подагра, гиперурикемия; анемия; одновременное применение сердечных гликозидов, антагонистов кальция или цефалоспоринов, кортикостероидов или адренокортикотропного гормона; гипонатриемия; период лактации. **Способ применения и дозы:** Таблетки для приема внутрь, независимо от приема пищи, не разжевывая. **Отечный синдром при хронической сердечной недостаточности:** начальная доза составляет 10–20 мг внутрь 1 раз в день. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. **Отечный синдром при заболеваниях почек:** начальная доза составляет 20 мг внутрь 1 раз в день. **Отечный синдром при заболеваниях печени:** начальная доза составляет 5–10 мг внутрь 1 раз в день вместе с препаратами – антагонистами альдостерона или калийсберегающими диуретиками. При необходимости доза может быть увеличена вдвое до получения требуемого эффекта. Не рекомендуется разовая доза более 40 мг. **Препарат назначен на длительный период или до момента исчезновения отеков. Артериальная гипертензия:** начальная доза составляет 5 мг 1 раз в день, при отсутствии адекватного снижения АД в течение 4–6 недель дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в день. Если эта доза не дает требуемого эффекта, в лечебную схему нужно добавить гипотензивный препарат другой группы. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.**

* Согласно инструкции по медицинскому применению препарата Бритомар.

1. Арпунцов Г.П., Спасская Л.Г., Драгунов Д.О. Журнал Сердечная Недостаточность, 2012; 13 (4): 222–227.

2. Жирова И.В. И соавт. РМЖ. Фармакотерапия 2001; 6: 436–9.

3. Национальные рекомендации ОСН, РНО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная недостаточность 2013; 14 № 7 (81).

4. Арпунцов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В. Клиническая нефрология 2013; 5:8–12.

5. Roca-Cusachs A., Aracil-Villar J., Calvo-Goñi M. et al. Cardiovascular Therapeutics 2008; 26: 91–100.

Препарат зарегистрирован МЗ РФ. Информация для специалистов здравоохранения. Рег. ул. № ЛП-000318, Март 2016 г.



ООО «Танеда Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачева, 2, стр. 1, т.: (495) 933 5511, ф.: (495) 502 1625, www.takeda.ru.

связаны с изменением суточного колебания натрийуреза у этих пациентов. Наше исследование также показало, что риск развития неблагоприятного профиля АД у соль-чувствительных пациентов составлял 83,3% (OR 21,00).

Еще одной проблемой, связанной с пикообразным натрийурезом, является изменение параметров центральной гемодинамики (ЦГД), поскольку ретенция натрия в постдиуретический период приводит к отложению натрия в стенках сосудов и повышению жесткости последних [14]. Существует достаточно большое количество исследований, которые доказывают, что скорость пульсовой волны (СПВ) [19, 20], индекс аугментации (ИА) и центральное артериальное давление (ЦАД) [21] являются независимыми факторами, увеличивающими риск сердечно-сосудистых событий и смертности.

Мы также проследили, как изменяются параметры ЦГД у пациентов, находящихся на высоко- и низкосолевой диете. На низкосолевой диете отмечалось улучшение всех показателей, но наиболее значимо изменился ИА: 1,41 [-31,28; 20,77] – на низкосолевой диете, 15,35 [-17,56; 33,04] – на высокосолевой диете, $p < 0,05$. Наблюдалась связь между ИА и натрийурезом: при увеличении суточной экскреции натрия происходило повышение ИА. Был проведен анализ влияния ретенции натрия на показатели ЦГД. Установлено, что на фоне применения торасемида SR по сравнению с IR происходит улучшение показателей ЦАД, ИА и СПВ. Кроме того, при сравнении параметров ЦГД в группах на 10-й и 30-й день были получены следующие результаты: в группе торасемида IR присутствовала незначительная динамика к улучшению показателей ИА, ЦАД и СПВ, тогда как в группе торасемида SR достоверно улучшились все показатели ЦГД. Из приведенных выше данных следует, что торасемид замедленного высвобождения (Бритомар) изменяет жесткость сосудов, тем самым влияя на параметры ЦГД.

Наши данные соответствуют данным ранее проведенных исследований, в которых изучалось влияние натрийуреза на показатели ЦГД. Например, в африканской этнической группе из 651 пациента была выявлена четкая связь между 24-часовым натрийурезом и показателями ЦГД. Авторы предположили, что повышение ЦАД произошло вследствие соблюдения высокосолевой и в то же время низкокалийной диеты [22]. Также немаловажным фактором является то, что в африканской популяции наиболее распространен феномен соль-чувствительности, вследствие этого у ее представителей усилена реабсорбция натрия [23]. Поэтому результаты, полученные в африканской популяции, не следует переносить на людей европеоидного типа. Но существуют и исследования с участием представителей европеоидной расы, например, исследование, в котором изучалось население Бельгии. Медиана наблюдения составляла 9,7 года, было обследовано 630 пациентов, средний возраст составлял 40,6 года. Из анализа были исключены пациенты, принимавшие диуретики. В данном исследовании также было показано повышение ИА и СПВ при увеличении натрийуреза [24]. Ограничение данного исследования состоит в том, что изучалась в основном группа относительно здоровых лиц, гипертоников было всего 11,8% среди женщин и 24,3% среди мужчин. Напротив, в исследовании Park et al. изучалось влияние натрийуреза на показатели ЦГД у пациентов с АГ, в исследовании участвовало

515 пациентов. Авторы также доказали связь избыточного натрийуреза с увеличением показателей ЦГД. Они пришли к следующим выводам: во-первых, увеличение потребления соли независимо от повышенного АД влияет на жесткость артерий; во-вторых, увеличение потребления натрия приводит к росту объема как внеклеточной, так и внутриклеточной жидкости, что в свою очередь приводит к повышению общего периферического сосудистого сопротивления; в-третьих, высокое содержание натрия влияет на активацию РААС, а это активирует процессы воспаления и ремоделирования не только в центральных сосудах, но и в периферических артериях [25]. Как известно, многие гормоны влияют на жесткость сосудов, например, ангиотензин II стимулирует выработку коллагена, что вызывает ремоделирование и гипертрофию сосудистой стенки, угнетает синтез оксида азота, снижает синтез эластина [26]. Кроме того, ангиотензин II стимулирует выработку цитокинов и факторов роста, что способствует возникновению воспаления [27]. Альдостерон также приводит к повышению жесткости сосуда, гипертрофии мышечной стенки и возникновению фиброза [28, 29]. Действие альдостерона тесно связано с эндотелином-1. Инфузия альдостерона приводит к увеличению синтеза эндотелина-1, который обладает сосудосуживающим эффектом и усиливает фиброз [30]. В ответ на поступление натрия усиливается тонус мышечного слоя сосуда, увеличивается синтез коллагена и уменьшается синтез эластина [31, 32]. Кроме того, потребление соли воздействует на полиморфизм генов рецепторов к ангиотензину I типа, оксиду азота и альдостерону. Натрий ухудшает функцию эндотелия за счет сокращения производства оксида азота [33, 34].

В мире широко изучается связь натрийуреза с показателями ЦГД, однако не уделяется должного внимания пациентам с уже развившейся сердечной недостаточностью на фоне АГ. Как известно, уже с первых этапов развития ХСН начинается повышение реабсорбции Na^+ и H_2O , что приводит к повышению осмолярности плазмы и перегрузке объемом [35], и только затем снижается почечный кровоток и СКФ [36]. Следовательно, задержка Na^+ является главным патологическим процессом, т. к. развивается задолго до значимого снижения СКФ [36]. Особенно это важно в аспекте того, что больным ХСН наиболее часто назначаются петлевые диуретики, т. к. они вызывают наиболее выраженный натрийурез. И, как известно, диуретики оказывают свое негативное воздействие на почки, в которых уже произошли негативные изменения, связанные с ХСН [35]. Также их эффект уменьшается со временем из-за ретенции натрия (компенсаторной задержки натрия) [37], которая связана с их коротким периодом полувыведения. Это явление – результат связанных с хронической перегрузкой натрием адаптационных изменений в дистальных отделах нефрона [38].

Итак, терапия мочегонными препаратами может эффективно улучшить функцию почек, а следовательно, способна замедлить прогрессирование ХСН и продлить жизнь этих пациентов [39]. Но нельзя забывать о том, что интенсивная бесконтрольная терапия этими препаратами в большинстве случаев приводит к повреждению почек: снижению СКФ, повышению уровня креатинина, росту реабсорбции Na^+ и развитию резистентно-

сти к мочегонным. В связи с вышесказанным необходимо тщательное изучение влияния лекарственных препаратов, применяемых для лечения ХСН, на функцию почек, т. к. она может в определенных ситуациях ухудшиться вследствие терапии.

Заключение

По данным многочисленных исследований, торасемид SR (Бритомар) имеет заведомо более низкую скорость абсорбции и, соответственно, более длительный период полувыведения, чем другие препараты данной группы. Это обеспечивает более эффективный и постоянный натрийурез, что снижает риск повреждения почечных канальцев.

Отсутствие «рикошетной» задержки натрия сопровождается тенденцией к снижению ЦАД, ИА и СПВ в аорте (независимых факторов, увеличивающих риск сердечно-сосудистых событий и смерти).

У пациентов, находящихся на амбулаторном этапе лечения, с исходно сниженной СКФ при длительном и регулярном приеме торасемид SR приводит к более эффективному уменьшению объема свободной жидкости и снижению риска развития новой декомпенсации кровообращения [40].

Литература

1. Клар С. Почки и гомеостаз в норме и при патологии. М.: Медицина, 1987 [Klar S. Pochki i gomeostaz v norme i pri patologii. M.: Medicina, 1987 (in Russian)].
2. Titze J., Maillet A., Lang R. et al. Long-term sodium balance in humans in a terrestrial space station simulation study // American Journal of Kidney Diseases. 2002. Vol. 40 (3). P. 508–516.
3. Арутюнов Г.П., Драгунов Д.О., Соколова А.В., Моросанова Е.И. Влияние диуретиков с различным периодом полувыведения на изменение натрийуреза и показатели центральной гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью, осложненной хронической сердечной недостаточностью // Сердце. 2014. Т. 13. № 2 (76). С. 107–113 [Arutjunov G.P., Dragunov D.O., Sokolova A.V., Morosanova E.I. Vlijanie diuretikov s razlichnym periodom poluvyvedenija na izmenenie natrijureza i pokazateli central'noj gemodinamiki u pacientov s gipertonicheskoj bolezni, oslozhennoj hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju // Serdce. 2014. T. 13. № 2 (76). S. 107–113 (in Russian)].
4. Van Paassen P., de Zeeuw D., de Jong P.E. et al. Renin Inhibition Improves Pressure Natriuresis in Essential Hypertension // JASN. 2000. Vol. 11(10). P. 1813–1818.
5. Mervaala E., Dehmel B., Gross V. et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and AT1 Receptor Blockade Modify the Pressure-Natriuresis Relationship by Additive Mechanisms in Rats with Human Renin and Angiotensinogen Genes // ASN. 1999. Vol. 10 (8). P. 1669–1680.
6. Campese V.M. Salt sensitivity in hypertension. Renal and cardiovascular implications // Hypertension. 1994. Vol. 23. P. 531–550.
7. Visser F.W., Boonstra A.H., Lely A.T. et al. Renal Response to Angiotensin II is Blunted in Sodium-sensitive Normotensive Men // Am J Hypertens. 2008. Vol. 21 (3). P. 323–328.
8. Rosón M.I., Cavallero S., Della Penna S. et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats // Kidney International. 2006. Vol. 70 (8). P. 1439–1446.
9. Elzinga L.W., Rosen S., Bennett W.M. Dissociation of glomerular filtration rate from tubulointerstitial fibrosis in experimental chronic cyclosporine nephropathy: role of sodium intake // J Am Soc Nephrol. 1993. Vol. 4 (2). P. 214–221.
10. Reyes A.J. Effects of diuretics on renal excretory function // Eur Heart J. 1992. Vol. 13. P. 15–21.
11. Gnanaraj J.F., von Haehling S., Anker S.D. et al. The relevance of congestion in the cardio-renal syndrome // Kidney International. 2013. Vol. 83 (3). P. 384–391.
12. Barbanjo M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation // ClinExpPharmacol Physiol. 2009. Vol. 36 (5–6). P. 469–477.
13. Barbanjo M.J., Ballester M.R., Antonijoan R.M. et al. Comparison of repeated-dose pharmacokinetics of prolonged-release and immediate-release torasemide formulations in healthy young volunteers // FundamClinPharmacol. 2009. Vol. 23 (1). P. 115–125.
14. Chirinos J.A., Townsend R. Sodium, potassium, and target organ damage: a case for central hemodynamics // Hypertension. 2010. Vol. 56 (4). P. 578–580.
15. De la Sierra A., Lluch M.M., Coca A. et al. Assessment of salt sensitivity in essential hypertension by 24-h ambulatory blood pressure monitoring // Am J Hypertens. 1995. Vol. 8 (10). P. 970–977.
16. Castiglioni P., Parati G., Brambilla L. et al. Detecting Sodium-Sensitivity in Hypertensive Patients. Information From 24-Hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring // Hypertension. 2011. Vol. 57. P. 180–185.
17. Wilson D.K., Sica D.A., Miller S.B. Ambulatory blood pressure nondipping status in salt-sensitive and salt-resistant black adolescents // Am J Hypertens. 1999. Vol. 12 (2). P. 159–165.
18. Ben-Dov I. Z., Bursztyn M. Can Salt Sensitivity of Blood Pressure Be Assessed Without Changing Salt Diet? // Hypertension. 2011. Vol. 57. P. 156–157.
19. Laurent S., Boutouyrie P., Asmar R. et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients // Hypertension. 2001. Vol. 37. P. 1236–1241.
20. Mattace-Raso F., Hofman A., Verwoert G.C. et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values” // Eur Heart J. 2010. Vol. 31 (19). P. 2338–2350.
21. Nurnberger J., Keflioglu-Scheiber A., Opazo Saez A.M. et al. Augmentation index is associated with cardiovascular risk // J Hypertens. 2002. Vol. 20 (12). P. 2407–2414.
22. Redelingshuys M., Norton G.R., Scott L. et al. Relationship between urinary salt excretion and pulse pressure and central aortic hemodynamics independent of steady state pressure in the general population // Hypertension. 2010. Vol. 56. P. 584–590.
23. Bochud M., Staessen J.A., Maillard M. et al. Ethnic differences in proximal and distal tubular sodium reabsorption are heritable in black and white populations // J Hypertens. 2009. Vol. 27. P. 606–612.
24. Liu Y.P., Thijs L., Kuznetsova T. et al. Central Systolic Augmentation Index and Urinary Sodium in a White Population // Am J Hypertens. 2013. Vol. 26 (1). P. 95–103.
25. Park S., Park J.B., Lakatta E.G. Association of central hemodynamics with estimated 24-h urinary sodium in patients with hypertension // J Hypertens. 2011. Vol. 29. P. 1502–1509.
26. Dzau V.J. Significance of the vascular renin-angiotensin pathway // Hypertension. 1986. Vol. 8. P. 553–559.
27. Strazzullo P., Galletti F., Barba G. et al. Altered Renal Handling of Sodium in Human Hypertension Short Review of the Evidence // Hypertension. 2003. Vol. 41. P. 1000–1005.
28. Blacher J., Amah G., Girerd X. et al. Association between increased plasma levels of aldosterone and decreased systemic arterial compliance in subjects with essential hypertension // Am J Hypertens. 1997. Vol. 10. P. 1326–1334.
29. Lacolley P., Labat C., Pujol A. et al. Increased carotid wall elastic modulus and fibronectin in aldosterone-salt-treated rats: effects of eplerenone // Circulation. 2002. Vol. 106. P. 2848–2853.
30. Park J.B., Schiffrin E.L. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats // Hypertension. 2001. Vol. 37. P. 1444–1449.
31. Safar M.E., Thuilliez C., Richard V. et al. Pressure-independent contribution of sodium to large artery structure and function in hypertension // Cardiovasc Res. 2000. Vol. 46. P. 269–276.
32. Partovian C., Benetos A., Pommies J.P. et al. Effects of a chronic high-salt diet on large artery structure: role of endogenous bradykinin // Am J Physiol. 1998. Vol. 274. P. 1423–1428.
33. Bagrov A.Y., Lakatta E.G. The dietary sodium-blood pressure plot “stiffens” // Hypertension. 2004. Vol. 44. P. 22–24.
34. Ziemann S.J., Melenovsky V., Kass D.A. Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness // Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2005. Vol. 25 (5). P. 932–943.
35. Арутюнов Г.П. Патологические процессы в почках у больных ХСН // Сердечная недостаточность. 2008. № 9 (5). С. 234–240 [Arutjunov G.P. Patofiziologicheskie processy v pochkah u bol'nyh HSN // Serdechnaja nedostatochnost'. 2008. № 9 (5). S. 234–240 (in Russian)].
36. Ruilope L.M., van Veldhuisen D.J., Ritz E. et al. Renal function: the Cinderella of cardiovascular risk profile // J Am Coll Cardiol. 2001. Vol. 38 (7). P. 1782–1787.
37. Khawaja Z., Wilcox C.S. Role of the Kidneys in Resistant Hypertension // Int J Hypertens. 2011. Vol. 2011. P. 143471.
38. Dussol B., Moussi-France J., Morange S. et al. A Pilot Study Comparing Furosemide and Hydrochlorothiazide in Patients With Hypertension and Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease // The Journal of Clinical Hypertension. 2012. Vol. 14 (1). P. 32–37.
39. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И. Дисфункция почек у больных хронической сердечной недостаточностью: патогенез, диагностика, лечение // Сердечная недостаточность. 2005. № 6 (6). С. 245–250 [Reznik E.V., Gendlin G.E., Storozhakov G.I. Disfunkcija почек u bol'nyh hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju: patogenez, diagnostika, lechenie // Serdechnaja nedostatochnost'. 2005. № 6 (6). S. 245–250 (in Russian)].
40. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П., Рылова А.К., Соколова А.В. Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения // Кардиология. 2014. № 9. С. 24–32 [Arutjunov A.G., Dragunov D.O., Arutjunov G.P., Rylova A.K., Sokolova A.V. Vlijanie lekarstvennyh form petlevogo diuretika s razlichnoj skorost'ju vysvobozhdenija na rannij i otsrochnyj prognoz u pacientov s dekompensaciej krovoobrashhenija // Kardiologija. 2014. № 9. С. 24–32 (in Russian)].

О роли магния в спортивной медицине

Профессор О.А. Громова¹, к.м.н. Е.Ю. Егорова², к.ф.-м.н. И.Ю. Торшин³, А.Н. Громов³,
к.м.н. И.В. Гоголева¹

¹ ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия»

² ГБОУ ВПО «Ивановский государственный университет»

³ ФГАОУ ВПО «Московский физико-технический институт (государственный университет) г. Долгопрудный Московской области

РЕЗЮМЕ

Цель: определить динамику уровней магния в плазме и эритроцитах в ходе интенсивных физических нагрузок, взаимосвязь магния и максимальной аэробной мощности, гормонального баланса и сердечно-сосудистого здоровья спортсменов; исследовать применение органических солей магния у спортсменов.

Материалы и методы: исследовались 245 профессиональных спортсменов. Производилось измерение уровней электролитов в сыворотке крови, плазме, эритроцитах, моче у бегунов (n=18), марафонцев (n=24), пловцов (n=8), гандболистов (n=14), спортсменов-любителей (n=7), легкоатлетов (n=130), спортсменов-юношей (n=44) и здоровых нетренированных добровольцев (n=20). Определена максимальная аэробная мощность при помощи эргометрического теста, исследовались гормональные уровни (кортизола, трийодтиронина, аденокортикотропного гормона, тиреотропного гормона, адреналина, норадреналина, паратгормона, инсулина, глюкагона); антиоксидантный ресурс и биохимические показатели; показатель мышечной силы – биоимпеданса; исследовалась электроэнцефалограмма.

Результаты: при интенсивных физических нагрузках происходит потеря магния организмом, что проявляется снижением концентраций магния в исследуемых биологических субстратах. При недостаточной обеспеченности магнием ухудшаются показатели метаболизма при физических нагрузках, выносливости, восстановления после нагрузок, в т. ч. показатели иммунитета. Показан положительный результат применения органических солей магния у спортсменов.

Заключение: магнезиум оротат (препарат Магнерот) поддерживает мышечное сокращение и расслабление мышц, выносливость, энергетический обмен, что принципиально важно для поддержания спортсмена в хорошей физиологической форме.

Ключевые слова: спортивная медицина, магнерот, микронутриенты.

Для цитирования: Громова О.А., Егорова Е.Ю., Торшин И.Ю. и др. О роли магния в спортивной медицине // PMЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 560–571.

ABSTRACT

Magnesium and its importance for sports medicine

O.A. Gromova¹, E.Yu. Egorova², I.Yu. Torshin³, A.N. Gromov³, I.V. Gogoleva¹

¹ Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia

² Ivanovo State University, Ivanovo, Russia

³ Moscow Institute of Physics and Technology (State University), Dolgoprudny, Moscow Region, Russia

Summary

Aim. To assess dynamic changes in plasma and red blood cell magnesium (Mg) levels in the course of intensive physical exercise, to examine the relationships between Mg and maximum aerobic power, hormonal balance, and cardiovascular health in athletes, and to study the efficacy of organic Mg salts in athletes.

Patients and methods. 245 sportsmen (i.e., 18 runners, 24 marathoners, 8 swimmers, 14 handballers, 7 amateurs, 130 athletes, and 44 juniors) as well as 20 healthy untrained volunteers were examined. Serum, plasma, red blood cell, and urine levels of electrolytes, levels of various hormones (i.e., cortisol, triiodothyronine, adrenocorticotrophic hormone, thyrotrophic hormone, adrenalin, noradrenalin, parathyroid hormone, insulin, and glucagon), and biochemical parameters were measured. Antioxidant status was analyzed. Ergometry testing which determines maximum aerobic power, bio-impedance analysis which assesses muscle strength, and electroencephalography were performed.

Results. Intensive physical exercise results in the loss of magnesium which can be diagnosed by reduced Mg levels in the biological substrates. Magnesium deficiency leads to the decrease in metabolic (including immunological) parameters under physical exercise, lack of endurance and recovery after physical activity. Organic Mg salts are highly effective medications for athletes.

Conclusions. Magnesium orotate/Magnerot® improves muscle contraction and relaxation, endurance, and energy metabolism. These aspects are of special importance for maintaining top physiological condition.

Key words: sports medicine, Magnerot®, micronutrients.

For citation: Gromova O.A., Egorova E.Yu., Torshin I.Yu. et al. Magnesium and its importance for sports medicine // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 560–571.

Введение

Основополагающую роль в достижении оптимальных спортивных результатов играют регулярные тренировки и адекватный рацион питания. Важным компонентом правильного питания спортсмена являются макро- и микронутриенты. Например, медь и железо поддерживают интенсивный энергетический метаболизм спортсмена и прежде всего участвуют в усвоении кислорода. Селен в составе глутатионпероксидазы защищает сердечно-сосудистую систему и мышцы от оксидативного стресса, возрастающего при физических нагрузках. Магний и цинк способствуют накоплению мышечной массы и поддержанию кардиореспираторной функции [1].

Магний необходим для деятельности более чем 700 белков протеома человека. При физической нагрузке калий, натрий, кальций и магний обеспечивают циклы сокращения – расслабления сердца и мышц, осуществление окислительного фосфорилирования в ходе биосинтеза АТФ [2]. Магний необходим для регулирования нервно-мышечной проводимости, ритма сердца, тонуса сосудов, иммунитета, уровня глюкозы в крови, баланса распада – реконструкции соединительной ткани (связки, хрящи, кости) [3].

Исследования, проведенные в разных странах, показали широкую распространенность дефицита магния в популяционных выборках [4]. Сниженная обеспеченность магнием (уровни магния в плазме $<0,80$ ммоль/л) способствует повышенному риску судорог, нарушений ритма сердца, гипертонии, пролапса митрального клапана, нарушений сна, дезадаптации и др. [5]. Повсеместная распространенность низкой обеспеченности магнием среди россиян делает необходимым принятие специальных мер для компенсации дефицита магния: изменений в диете, приема специальных препаратов магния и др. Профилактика дефицита магния у спортсменов особенно актуальна.

Далее последовательно рассматриваются динамика уровней магния в биосубстратах в ходе интенсивных физических нагрузок, взаимосвязь магния и максимальной аэробной мощности, гормонального баланса и сердечно-

сосудистого здоровья спортсменов. Приведены результаты исследований взаимосвязи между обеспеченностью магнием и показателями метаболизма при физических нагрузках, выносливостью, восстановлением после нагрузок, в т. ч. показателями иммунитета. Рассмотрены результаты исследований применения органических солей магния у спортсменов.

Динамика уровней магния в биосубстратах в ходе интенсивных физических нагрузок

Концентрации магния в плазме крови и эритроцитах поддерживаются в определенных интервалах значений за счет регуляции адсорбции магния в тонком кишечнике и реабсорбции в почках [6]. Данные цитируемых ниже исследований показывают, что типичным результатом интенсивной физической нагрузки является снижение уровня магния в плазме/сыворотке крови; в некоторых исследованиях отмечено снижение уровней магния и в плазме, и в эритроцитах [7].

Измерения уровней электролитов в сыворотке крови были проведены у тренированных, опытных бегунов на длинные дистанции ($n=18$) до и после стандартного марафонского забега (42 км), в течение которого они не употребляли никаких электролитных растворов. Установлено значительное падение концентрации магния в сыворотке крови на фоне увеличения уровней калия и натрия [8].

У марафонцев ($n=24$) отмечено достоверное снижение уровней магния в крови и в моче к концу забега. Участники завершили марафон за время от 2 ч 43 мин до 5 ч 28 мин. Концентрация железа в сыворотке значительно увеличилась (от 19 ± 9 до 24 ± 8 ммоль/л, $p=0,006$), а уровни магния значительно уменьшились и в сыворотке крови (от $0,83 \pm 0,07$ до $0,69 \pm 0,06$ ммоль, $p=0,00001$), и в моче (от $1,41 \pm 0,35$ до $0,91 \pm 0,51$ ммоль, $p=0,003$) [9].

Измерения потери натрия, калия, кальция и магния с потом во время бега на 10 км (время забега 41 ± 10 мин) показали, что потеря массы тела составила в среднем 1,45 кг. На каждый килограмм снижения массы тела потери кальция через кожу составили 20 мг, калия – 200 мг, натрия – 800 мг, а магния – всего 5 мг [10].

При длительном плавании уровень магния в плазме крови снижается даже у хорошо подготовленных пловцов

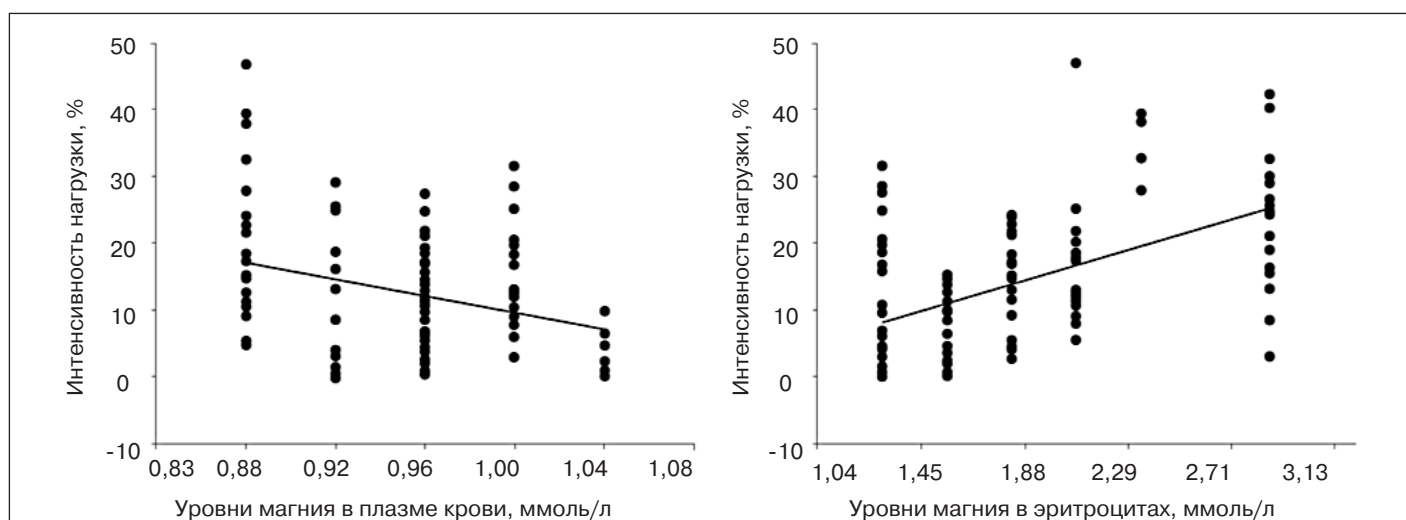


Рис. 1. Корреляция между объемом тренировок и уровнями магния в плазме и эритроцитах у гандболистов

($n=8$): на 12% после 2 мин упражнений и на 21% – через 30 мин. Уровни магния в эритроцитах и моче достоверно не изменялись [11]. Напомним, что плавание – особый вид спорта, требующий поддержки температуры тела в воде; магнии участвует в терморегуляции организма.

Степень снижения уровней магния зависит от интенсивности физической нагрузки. У профессиональных гандболистов ($n=14$) в период тренировок и период соревнований уровни Mg были ассоциированы с объемом нагрузки [12] (рис. 1). Объем нагрузок оценивался по «остаточной» ЧСС: для каждого спортсмена рассчитывался процент времени тренировки, в течение которого частота пульса у спортсмена повышалась более чем на 80% от пульса в состоянии покоя.

Таким образом, при интенсивных физических нагрузках происходит потеря магния организмом, что отражается в снижении концентраций магния в исследуемых биосубстратах. Однако транзиторная почечная недостаточность (возникающая, например, во время бега на длинные дистанции) может приводить к увеличению уровней магния в плазме. У спортсменов-любителей ($n=7$) после бега на 10 км уровни Mg^{2+} в плазме крови значительно увеличивались (от $0,85 \pm 0,07$ до $0,93 \pm 0,19$ ммоль/л, $p < 0,05$). В то же время достоверных изменений концентрации магния в эритроцитах не наблюдалось ($2,11 \pm 0,20$ с $2,14 \pm 0,12$ ммоль/л). При этом уровни креатинина в плазме крови значительно увеличивались (от $73,4 \pm 3,5$ до $117,6 \pm 19,4$ мкмоль/л, $p < 0,01$), что свидетельствует об ухудшении почечной функции. Была установлена положительная корреляция между уровнями магния и креатинина в плазме крови ($r=0,65$, $p < 0,01$) [13]. По всей видимости, в исследованной группе были спортсмены, у которых бег на длинную дис-

танцию приводил к срыву противоточно-множительной системы почек.

Снижение уровней Mg^{2+} в плазме крови во время физических нагрузок не может быть отнесено только к всасыванию ионов Mg^{2+} эритроцитами и экскрецией с потом или мочой. Например, в исследовании бегунов-марафонцев ($n=23$) уровни Mg^{2+} во время марафона достоверно снижались в эритроцитах (от $2,13 \pm 0,16$ до $2,02 \pm 0,18$ ммоль/л, $p < 0,05$) и в плазме крови (от $0,88 \pm 0,06$ до $0,81 \pm 0,07$ ммоль/л, $p < 0,05$) на фоне снижения экскреции Mg^{2+} с мочой ($p < 0,001$). Принимая во внимание достаточно низкие уровни секреции магния с потом (5 мг магния на 1 кг пота), можно предположить, что во время продолжительных физических нагрузок Mg^{2+} из сыворотки, эритроцитов и других клеток поступает во внеклеточную жидкость и всасывается, например, клетками жировой ткани [14] (рис. 2).

Среди элитных легкоатлетов ($n=130$) концентрация магния в сыворотке крови была выше верхней границы нормы у 26% обследованных мужчин и у 17% обследованных женщин. С учетом отсутствия каких-либо патологических проявлений этот результат указывает на необходимость разработки специальных референсных интервалов значений магния сыворотки для спортсменов. При этом такие референсные интервалы могут быть различными для периодов тренировок и соревнований [15].

Интересно отметить, что данные клинических исследований спортсменов подтверждают реальные диапазоны физиологически приемлемых значений уровней магния в крови, установленные в ходе эпидемиологических исследований. Так, уровни магния в плазме крови профессиональных спортсменов в состоянии покоя (до тренировки) составили $0,83...0,85$ ммоль/л [16], $0,88...0,90$ ммоль/л [15] и даже $0,93 \pm 0,11$ ммоль/л [17]. Спортсмены в активном возрасте отличаются исключительным физическим здоровьем. Поэтому приводимые значения еще раз подтверждают вывод, основанный на результатах крупномасштабных российских клинико-эпидемиологических исследований: нижняя граница нормы уровней магния в плазме крови не может быть ниже, чем $0,82...0,85$ ммоль/л (рис. 3) [5, 18, 19].

Магний и максимальная аэробная мощность

Исследования здоровых добровольцев, занимающихся разными видами спорта, показали, что интенсивные физические нагрузки приводят к снижению уровней магния в плазме и сыворотке крови, что, в свою очередь, способствует снижению максимальной силы сокращения мышц и максимальной

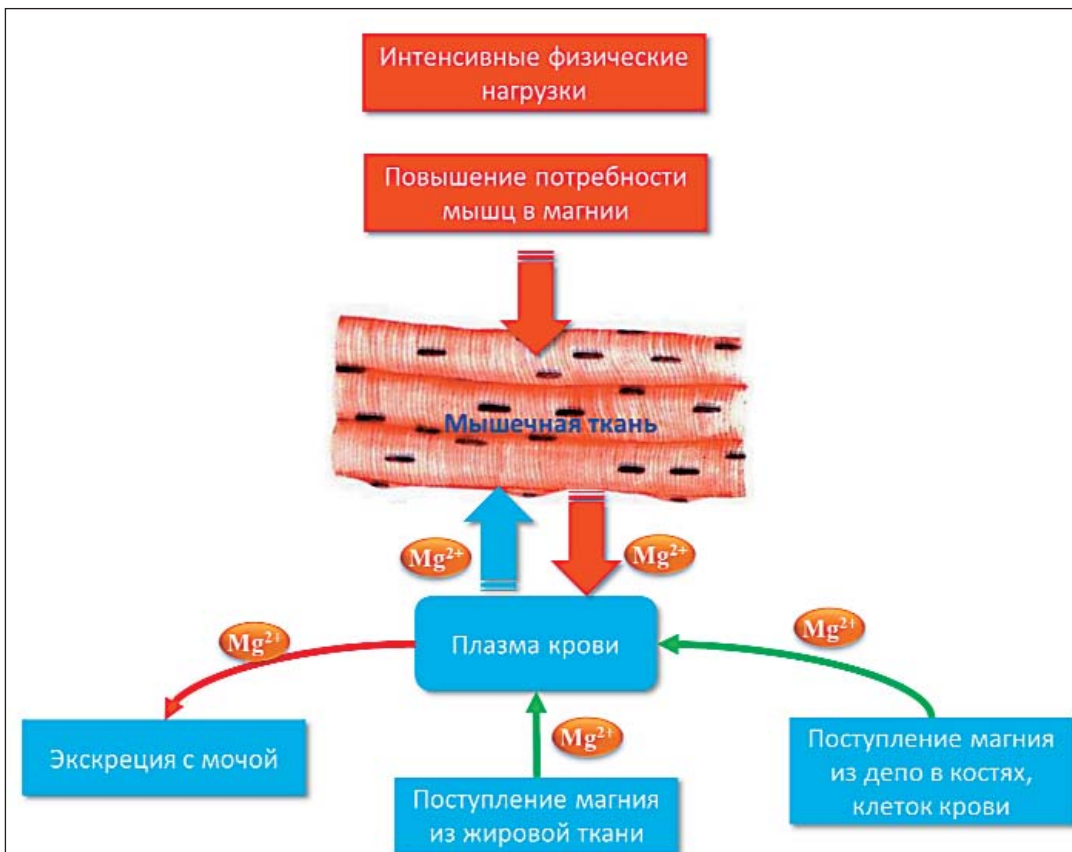


Рис. 2. Физиологические потоки магния в ходе выполнения аэробных упражнений

аэробной мощности (VO_{2max}) [20, 21]. В частности, у пловцов ($n=9$) отмечена достоверная ($p<0,05$) положительная корреляция между уровнями магния в плазме крови и VO_{2max} ($R=0,42+$) [22].

В эксперименте физические нагрузки в условиях гипоксии (всего 10% O_2) снижали уровни Mg в сердце, печени и икроножных мышцах; наибольшее уменьшение наблюдалось в икроножных мышцах, в то время как уровни в почках даже несколько увеличивались [23].

Максимальный расход кислорода зависит от обеспеченности организма магнием. Спортсмены-юноши ($n=44$) и здоровые нетренированные добровольцы ($n=20$) прошли тест максимальной нагрузки на беговой дорожке. Уровни магния в плазме достоверно коррелировали с максимальным потреблением кислорода только у спортсменов ($r=0,46$, $p<0,002$, рис. 4А); у нетренированных добровольцев такой корреляции не наблюдалось (рис. 4Б). У спортсменов также была отмечена более высокая средняя

концентрация меди в плазме (90 ± 14 мкг/дл, контроль – 81 ± 8 мкг/дл, $p=0,01$) [24].

Магний и гормональный баланс спортсменов

Спортивные тренировки влияют на уровни электролитов и гормонов в крови. У бегунов на средние и длинные дистанции ($n=8$) в ходе выполнения эргометрического теста установлены значительное увеличение уровня Ca^{2+} и Mg^{2+} в сыворотке и значительное снижение уровня Mg^{2+} в эритроцитах на фоне заметного прироста уровня кортизола и гормона щитовидной железы трийодтиронина в крови [25].

Дотации магния (10 мг/кг элементного магния, сульфат магния) таэквондистам вызывали достоверные повышения уровней адренокортикотропного гормона ($p<0,05$), кортизола ($p<0,05$) и ТТГ ($p<0,05$) после физических упражнений [26–28], что может оказывать воздействие на улучшение тонуса мускулатуры и результаты тренировок.

Ионы магния необходимы для осуществления биологических эффектов адреналина и инсулина. Уровни этих гормонов существенно изменяются во время физических нагрузок. Исследование с участием профессиональных спортсменов на выносливость ($n=27$) показало, что в упражнении с постепенным увеличением нагрузки уровни адреналина, норадреналина, паратгормона, глюкагона и кортизола в плазме крови увеличиваются, а уровни инсулина – снижаются [29]. Поддержание нормальных уровней магния в организме будет способствовать профилактике нарушений гормонального баланса, т. к. магний необходим для поддержания нормальной чувствительности рецепторов к адреналину и инсулину.

Магний и сердечно-сосудистое здоровье спортсменов

Внезапная смерть у спортсменов является серьезной проблемой спортивной медицины. Спортивный врач должен прогнозировать возможность такого исхода индивидуально, у каждого из наблюдаемых спортсменов, и осуществлять эффективную профилактику. Одной из причин внезапной смерти является дефицит магния.

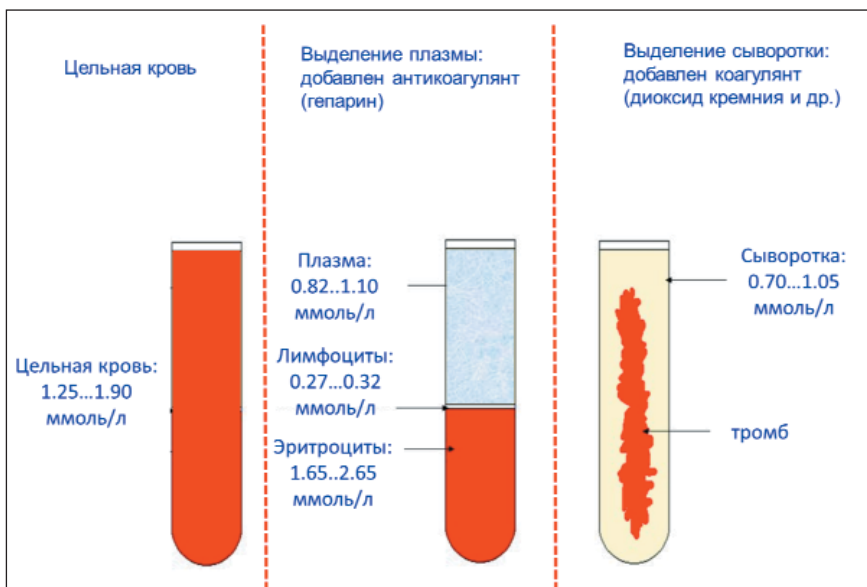


Рис. 3. Диапазоны уровней магния в различных фракциях крови для здоровых мужчин и женщин старше 20 лет, не занимающихся профессиональным спортом

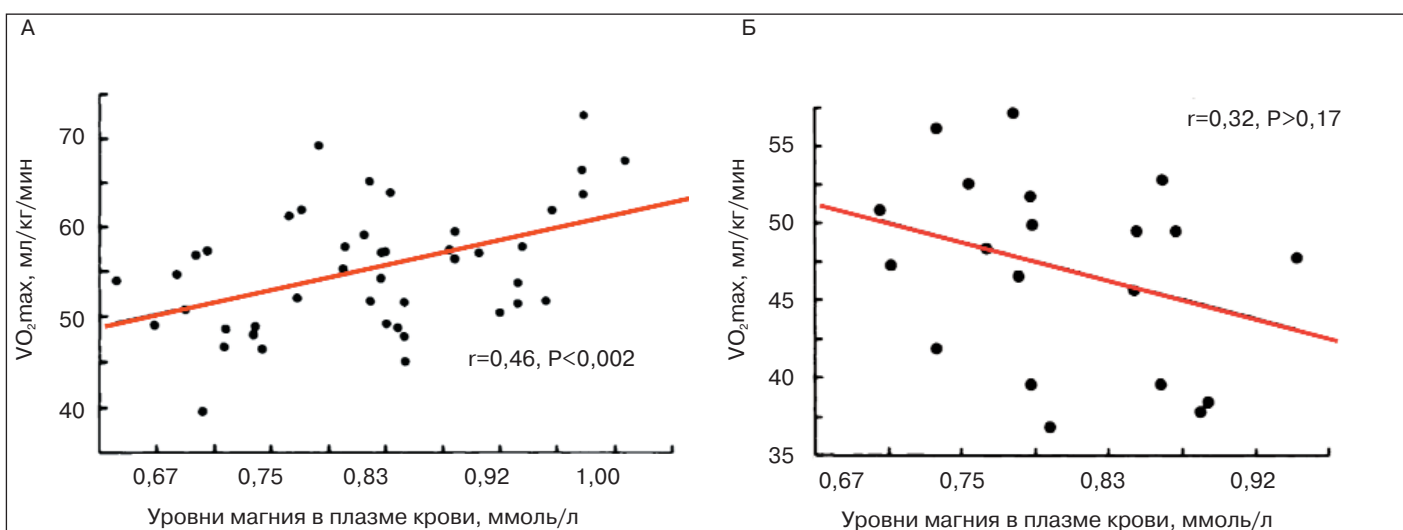


Рис. 4. Корреляции между максимальным потреблением кислорода (VO_{2max}) и концентрацией магния в плазме крови натошак у спортсменов-мужчин (А) и нетренированных мужчин той же возрастной группы (Б)

Хронический дефицит магния способствует нарушениям липидного профиля, повышению уровней холестерина, триглицеридов и сахара в крови [30], избыточному повышению систолического и диастолического артериального давления после нагрузок ($p=0,047$) [31].

Транзиторный глубокий дефицит магния (падение уровней магния в плазме до 0,50 ммоль/л или ниже) может стимулировать внезапную смерть от инфаркта миокарда [32]. Взаимосвязь дефицита Mg со встречаемостью сердечно-сосудистых заболеваний была детально изучена в рамках крупномасштабных исследований [5,18].

Гипокальциемия и гипомагниемия, индуцированные в/в инъекциями ЭДТА у здоровых лошадей ($n=7$), существенно изменяют электромиографическую активность. Исходная концентрация несвязанного кальция в крови составляла $1,39 \pm 0,06$ ммоль/л, после введения ЭДТА – $0,48 \pm 0,05$ ммоль/л; исходная концентрация магния – $0,84 \pm 0,09$ ммоль/л, после ЭДТА – $0,44 \pm 0,20$ ммоль/л. Гипокальциемия и гипомагниемия были ассоциированы с повышенным риском нарушений ритма сердца (дублетов, триплетов), сложных повторяющихся разрядов моторных нервов и нейромиотонии. У всех лошадей была повышена спонтанная нервно-мышечная реактивность, что негативно сказывается на физическом состоянии во время скачек [33].

Интенсивная физическая нагрузка (марафон) индуцирует значительное увеличение провоспалительных

биомаркеров (ИЛ-6, $p<0,001$), гипомагниемии и нарушений реполяризации сердца. Продолжительность интервала QTc значительно увеличилась сразу после бега ($442,4 \pm 23,0$ мс) по сравнению с начальным значением ($415,3 \pm 22,5$ мс, $p<0,001$) и вернулась к начальным значениям в течение 72 ч ($415,8 \pm 24,7$ мс, рис. 5). Сразу после бега отмечены значительные снижения концентрации сыворотки магния (до: 0,85 ммоль/л, 95% ДИ 0,79–0,92, после: 0,77 ммоль/л, 95% ДИ 0,70–0,82, $p<0,001$) и калия (до: 4,27 ммоль/л, 95% ДИ 4,02–4,58, после: 4,14 ммоль/л, 95% ДИ 3,81–4,57, $p<0,05$) [16] (табл. 1, рис. 6).

С точки зрения сердечно-сосудистого здоровья спортсменов также важно, что магний влияет на антиоксидантный ресурс сыворотки (в частности, уровни каталазы и восстановленного глутатиона). В исследовании подростков, проходящих профессиональные спортивные тренировки ($n=67$), значительные корреляции были отмечены между активностью каталазы и диетарным потреблением углеводов, белков, магния и марганца. У велосипедистов уровни восстановленного глутатиона и активность каталазы были выше по сравнению с показателями у бегунов [34].

Исследования взаимосвязи обеспеченности магнием с показателями метаболизма при физических нагрузках

Регулярные тренировки систематически воздей-

ствуют на уровни многих биохимических показателей. Сравнение результатов анализов крови у несовершеннолетних и взрослых спортсменов ($n=579$) и не спортсменов (здоровых добровольцев, $n=241$) показало значительные различия в уровнях гемоглобина, объеме эритроцитов, количествах эритроцитов, лейкоцитов и тромбоцитов, уровнях железа, глюкозы, мочевины, триглицеридов, общего холестерина, липопротеидов высокой плотности, кальция, магния и других показателей. При физической активности большинство исследованных параметров изменялись, но не более чем на 50% от средних уровней. Наиболее существенно (на 50–80%) изменялись следующие параметры: объем эритроцитов, уровни глюкозы, мочевины, креатинкиназы, кальция и магния [35].

В эксперименте инъекции магния (90 мг/кг внутривенно в виде $MgSO_4$ за 15 мин до нагрузок) повышали уровни глюкозы мозга и способствовали более быстрому восстановлению энергетических субстратов в мозге во время и после тренировки (вынужденное пла-

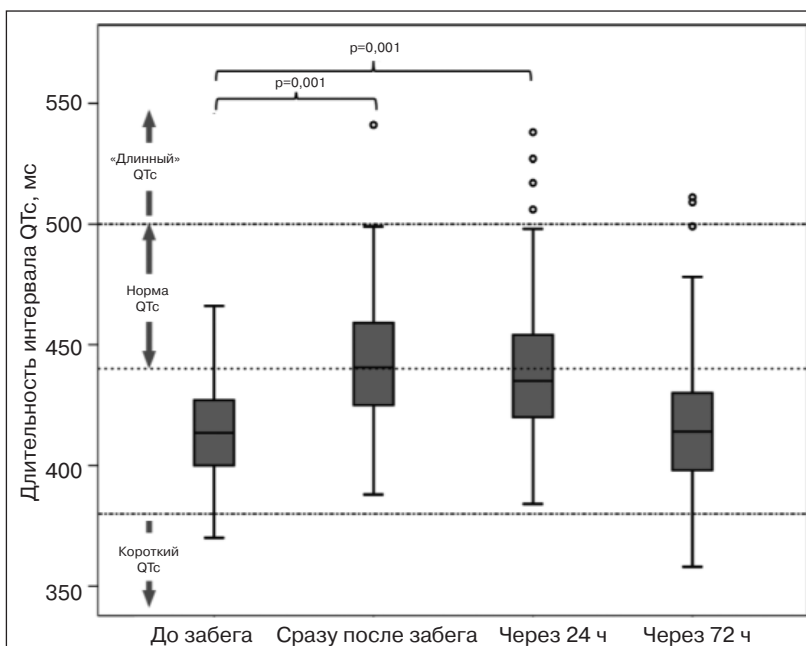


Рис. 5. Длительность интервала QTc в период марафонских соревнований

Таблица 1. Концентрации биомаркеров до и сразу после марафона, через 24 и 72 ч после марафона

Время	ИЛ-6 (нг/л)	Калий	Натрий	Магний	Кальций
До	2,08 (1,96–2,20)	140 (139–141)	4,3 (4,0–4,6)	0,85 (0,79–0,92)	2,56 (2,40–2,70)
0 ч	30,6 (19,8–43,6)*	143 (141–145)*	4,1 (3,8–4,6)**	0,77 (0,70–0,82)*	2,60 (2,47–2,74)**
24 ч	2,24 (2,11–2,37)*	140 (139–142)**	4,6 (4,4–4,9)*	0,90 (0,84–0,96)*	2,70 (2,58–2,84)*
72 ч	2,13 (2,05–2,25)*	141 (140–142)*	4,5 (4,2–4,8)*	0,88 (0,82–0,95)*	2,65 (2,54–2,78)*

* $p=0,001$ по сравнению с уровнем до марафона;

** $p=0,05$. Уровни K, Na, Ca, Mg в ммоль/л

вание). При физической нагрузке в контрольной группе животных, получавших инъекции физиологического раствора, уровни глюкозы и пирувата мозга снизились до 50–60% от исходного уровня ($p=0,01$). Введение раствора сульфата магния непосредственно перед нагрузкой повышало уровни глюкозы до 140% от исходного уровня, пирувата – до 150% от исходного уровня в течение всего теста ($p=0,01$), причем уровни глюкозы и пирувата возвращались к исходным через 30 мин [20].

При внутривенном введении раствора $MgSO_4$ во время тренировки концентрация глюкозы значительно возрастала сразу после введения магния на 120–138% от базальной концентрации ($p<0,05$), а через 60 мин после завершения тренировки снижалась. Очевидно, увеличение содержания глюкозы в крови способствует повышенной физической работоспособности (рис. 7А). В период восстановления концентрация лактата после тренировки снижалась быстрее, чем в контрольной группе (рис. 7Б).

Результаты исследований у мышей-песчанок подтвердили, что инфузии сульфата магния улучшают соотношение уровней лактат/глюкоза. После 15 мин принудительного плавания в группе животных, получивших $MgSO_4$, отношение лактат/глюкоза увеличилось до значения 0,25, а в контрольной группе – до большего значения, 0,33 ($p<0,05$) [36] (рис. 8).

Дотации магния могут улучшать лактатный метаболизм спортсменов даже при отсутствии дефицита магния. Профессиональные игроки в мужской волейбол ($n=25$) с нормальной экскрецией магния были рандомизированы на прием 350 мг/день Mg или плацебо (500 мг/день мальтодекстрина) в течение 4 нед. Повышенное потребление магния приводило к снижению лактата и увеличению высоты прыжка в контрдвижении (в среднем на +3 см) [37].

Магний и метаболизм кости у спортсменов

Травмы опорно-связочного аппарата, в т. ч. переломы, – одна из наиболее частых причин обращения к

спортивному врачу. Повышенные физические нагрузки предъявляют особые требования одновременно и к гибкости, и к прочности связок и костей. Поэтому молодые спортсмены должны обратить особое внимание на потребление магния, т. к. он необходим и для минерализации кости, и для поддержания механической гибкости костной ткани. Например, у элитных пловцов потребление магния было значительным независимым предиктором минеральной плотности костей (МПК) даже после поправок на потребление калорий, витамина D, кальция и фосфора [38].

В группе спортсменов (15 лыжниц, 26 баскетболисток) отмечена более высокая МПК по сравнению с таковой в контрольной группе. В то же время у балерин ($n=33$) были найдены такие же показатели состояния костной ткани, что и в контрольной группе. Повышенное потребление белка, витамина D, кальция, цинка и магния было связано с большей плотностью костной ткани и с большим содержанием минеральных веществ [39].

Обеспеченность магнием и показатели мышечной силы

В группе элитных баскетболистов, гандболистов и волейболистов потребление магния с пищей было значительно ниже рекомендуемых суточных норм. Диетарное потребление магния ассоциировано с показателями мышечной силы: максимальным изометрическим сгибанием туловища, вращением, силой рук, показателями прыжков, причем независимо от общего потребления калорий [40] (рис. 9).

У элитных спортсменов-дзюдоистов ($n=20$) уровни магния в крови ассоциированы с показателями мышечной силы, причем в зависимости от такого показателя биоимпеданса (электрическое сопротивление тканей организма), как «внутриклеточное содержание жидкости» (ВСЖ). Спортсмены были разделены в соответствии с изменениями ВСЖ после нагрузок на 2 группы: потери менее 2% и потери более 2%. ВСЖ рассчитывалось как разница между «общим содержанием воды» и «внеклеточным содержанием воды» на основе измерений биоимпеданса. Сила рук оценивалась как максимальная сила сжатия гидравлического динамометра. В группе спортсменов с ВСЖ > 2% изменения уровней Mg в эритроцитах были ассоциированы с силой рук (рис. 10) [41]. Очевидно, что утомление мышц было выше у спортсменов с более низкими концентрациями магния в эритроцитах и с ВСЖ > 2%.

Достаточная обеспеченность железом, медью, магнием и цинком оптимизирует пиковую физическую производительность спортсменов [42]. Например, потребление Fe, Cu, Mg, Zn с пищей у пловцов вольного стиля ($n=10$) было обратно пропорционально времени заплыва на 100 ярдов (91 м) [43].

Обеспеченность магнием и выносливость спортсмена

Так как физические нагрузки увеличивают потери магния с мочой и потом, то даже пограничный дефицит магния ухудшает качество выполнения упражнений и усиливает не-

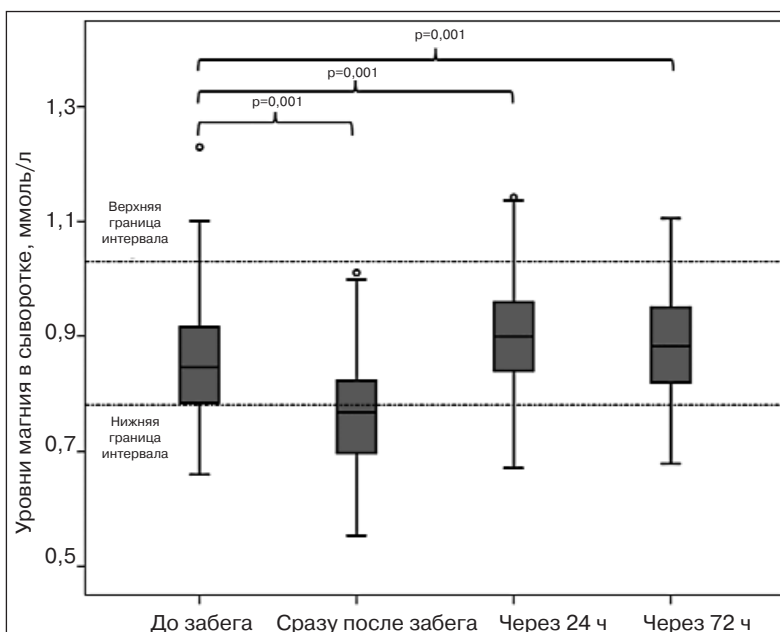


Рис. 6. Концентрации магния в сыворотке в период марафона. Прямоугольники представляют 25–75% процентиль, «усы» – 95% ДИ, горизонтальные линии – средние значения. «Выбросы» отмечены кружками

гативные последствия физических нагрузок (например, окислительный стресс). Потребление магния меньше, чем 260 мг/сут для мужчин и 220 мг/сут для женщин неизбежно приводит к развитию дефицита магния у спортсменов. Спортсмены, участвующие в видах спорта, требующих контроля веса (например, борьба, гимнастика), особенно уязвимы к дефициту магния [44].

Снижение способности переносить продолжительные тренировки является одним из ранних проявлений дефицита магния у спортсменов. В эксперименте эффекты различного содержания магния в диете (50, 100, 200, 400 мг/кг) на переносимость физической нагрузки были изучены в течение

22 дней. В группах животных с более низким потреблением (50, 100 мг/кг) отмечены существенно более низкая выносливость и более высокая частота встречаемости макроцитарной анемии [45].

Недостаточная выносливость может приводить к коллапсу, при котором у спортсмена временно утрачивается способность самостоятельно сохранять вертикальное положение на фоне резкой слабости, головокружения или обморочного состояния. Причины развития коллапса во время или после физической нагрузки включают мышечные судороги, перегревание, переохлаждение, гипогликемию, гипонатриемию, гипомagneмию, тяжелые нарушения ритма сердца и др. [46].

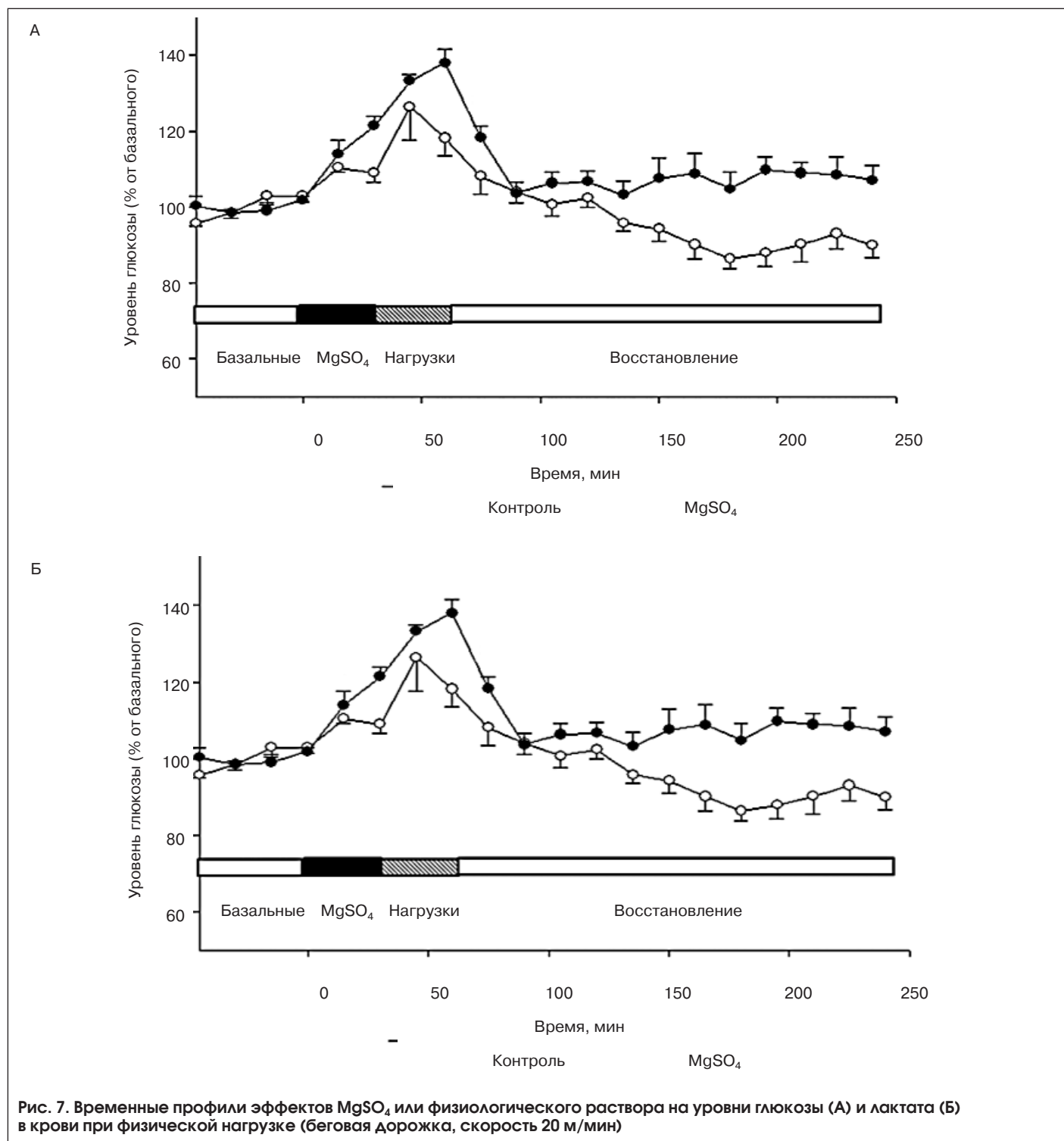


Рис. 7. Временные профили эффектов $MgSO_4$ или физиологического раствора на уровни глюкозы (А) и лактата (Б) в крови при физической нагрузке (беговая дорожка, скорость 20 м/мин)

Метаболические нарушения, в т. ч. гипернатриемия, гипонатриемия, гипокальциемия, гипомагниемия и лактоацидоз, способствуют мышечной усталости и коллапсированию марафонцев. Среди марафонцев, перенесших коллапс ($n=139$), 18% имели аномальные значения натрия (18 случаев гипернатриемии, 7 случаев гипонат-

риемии), у 49% наблюдалась гипокальциемия, у 20% – гипомагниемия. Уровни лактата в крови были повышены у 95% обследованных. В то же время уровни сердечно-сосудистых биомаркеров (таких как тропонины) не отличались от уровней в контрольной группе марафонцев без симптомов коллапса [47].

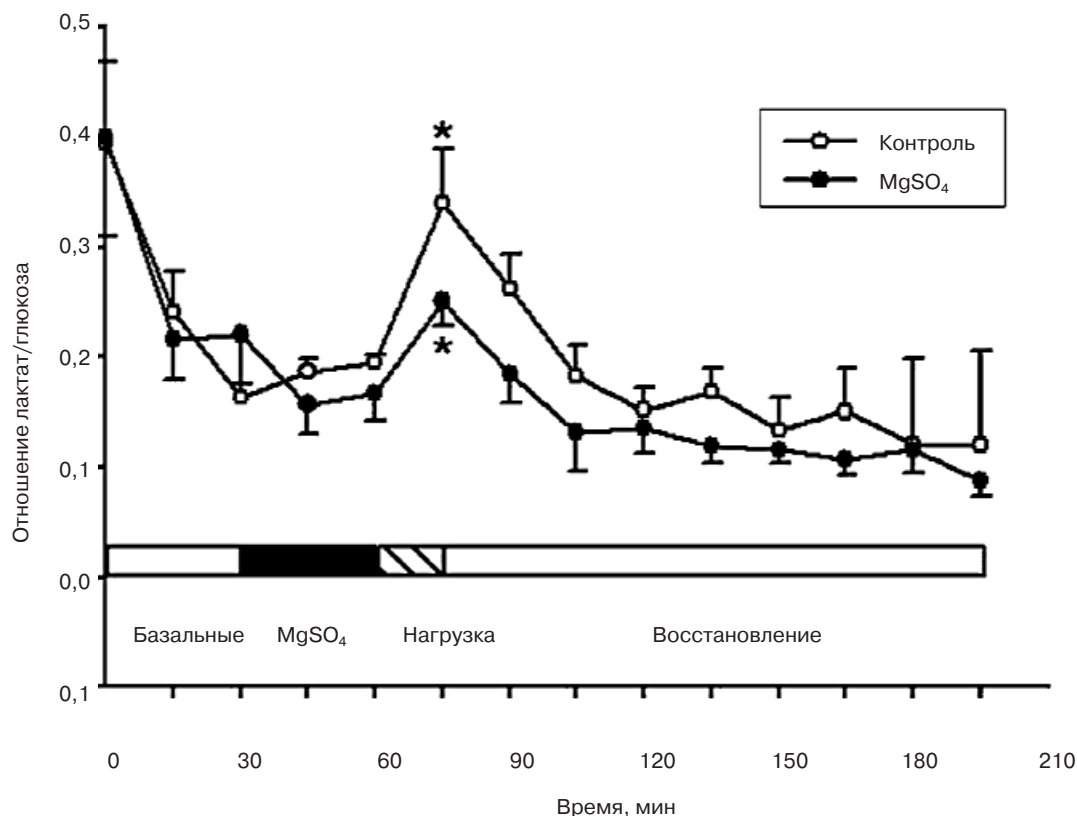


Рис. 8. Эффект инфузии сульфата магния на соотношение лактат/глюкоза у мышей-песчанок в покое, во время вынужденного плавания и в период восстановления

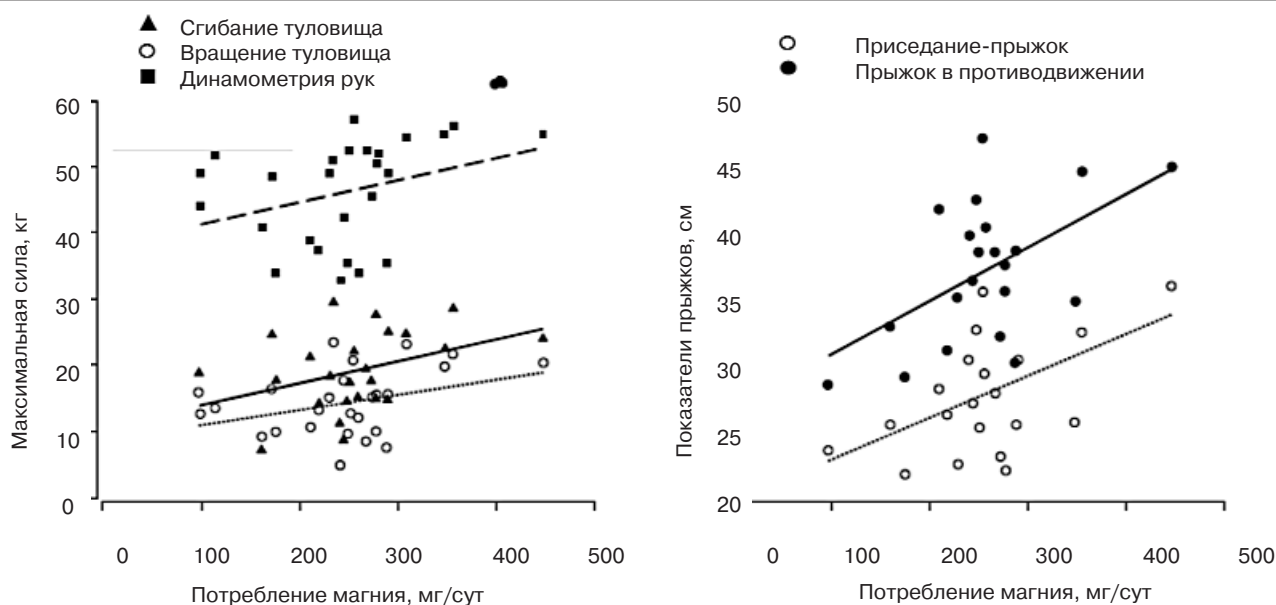


Рис. 9. Показатели мышечной силы в зависимости от диетарного потребления магния. Прямые ассоциации наблюдались между потреблением магния, результатами выполнения прыжков и максимальной силой руки

В эксперименте введение сульфата магния внутривенно повышало физическую работоспособность и уровни глюкозы в плазме крови в тестах на беговой дорожке. Внутривенное введение магния (90 мг/кг) значительно усилило работоспособность при высоких скоростях дорожки (20 м/мин). Более высокая работоспособность соответствует снижению частоты сходов с беговой дорожки, которая значительно снижалась на скорости 20 м/мин в группе с инфузией сульфата магния ($p=0,05$, рис. 11) [48].

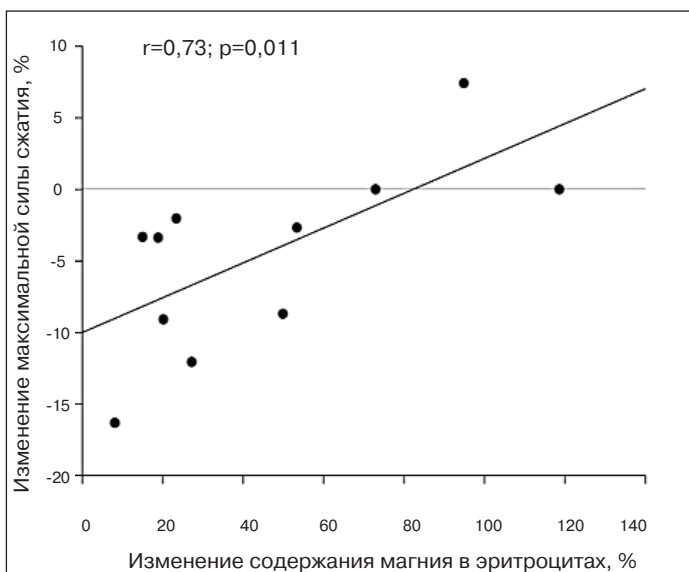


Рис. 10. Корреляция между изменением содержания магния в эритроцитах после нагрузок (в процентах) и изменением максимальной силы сжатия после нагрузок в группе спортсменов с ВСЖ > 2%

В эксперименте было установлено, что эффекты противодействия магния усталости после физических нагрузок осуществляются с участием моноаминергических нейротрансмиттеров. Дотации магния сокращали время восстановления после теста вынужденного плавания, причем эффект магния нейтрализовался под воздействием специфических ингибиторов 5-HT(1A) рецепторов, альфа(1,2)-адренорецепторов, D1 и D2 дофаминовых рецепторов, а также ингибиторов обратного захвата серотонина [49], норадреналина и дофамина [50]. Кроме того, воздействие магния на восстановление после нагрузок опосредуется также и NMDA-глутаматными рецепторами [51].

Магний и восстановление после интенсивных физических нагрузок

Успешные тренировки должны включать избыточные нагрузки, и, в то же время, не должно быть сочетания чрезмерной перегрузки с неадекватным восстановлением после тренировок. Дисбаланс между нагрузкой и восстановлением приводит к синдрому «перетренированности», сопровождающемуся усталостью, снижением производительности и нарушениями настроения. Например, у спортсменов-качкеров с низкой концентрацией магния в эритроцитах отмечена повышенная относительная мощность альфа-частоты электроэнцефалограммы в затылочной области ($p<0,05$) [52]. Перспективные подходы к профилактике перетренированности включают баланс потребления углеводов и белка при исключении дефицита железа и магния [53].

Уровни магния в крови и показатели биоимпеданса могут служить прогностическими инструментами для мониторинга целостности тканей у спортсменов. Получаемый в результате измерений биоимпеданса показатель «фазовый угол» отражает мышечную функцию и распределение во-

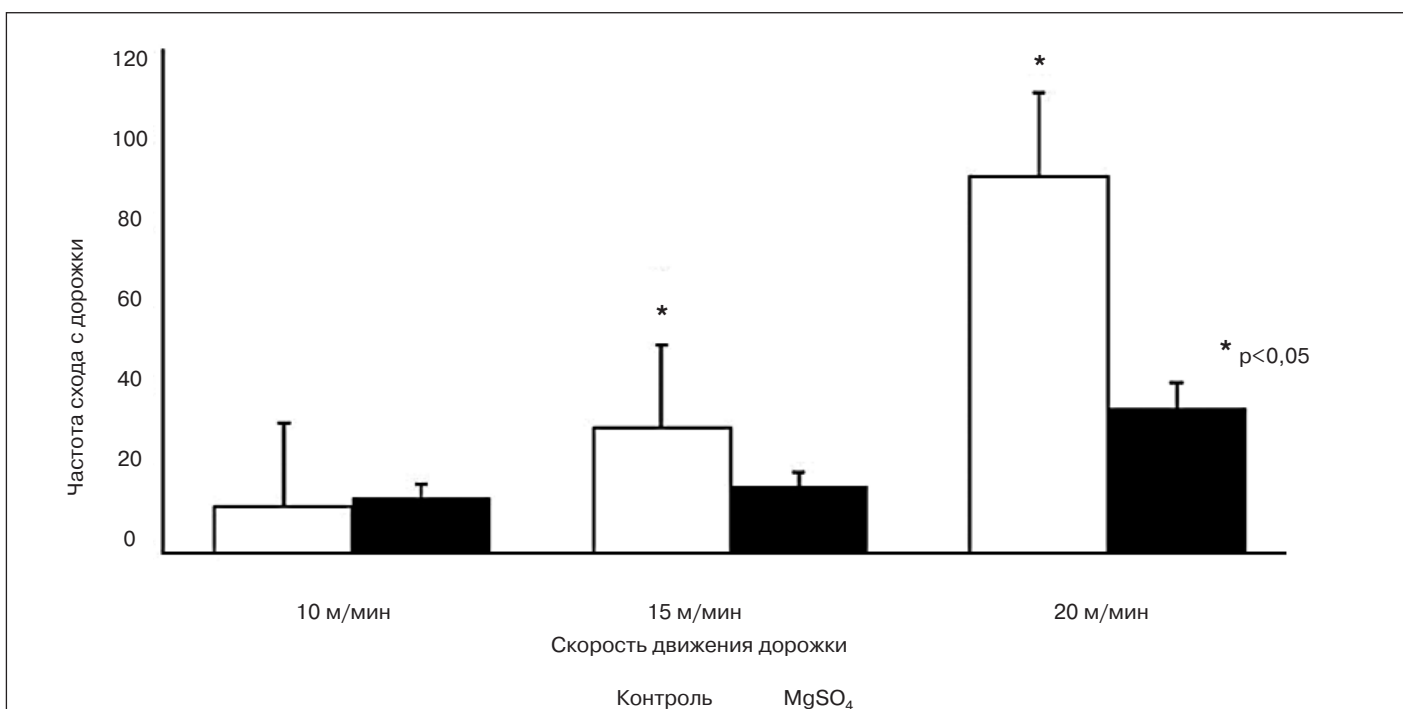


Рис. 11. Частота схода с дорожки при различных скоростях при инфузии сульфата магния и в контроле. * $p<0,05$ по сравнению со скоростью 10 м/мин в той же группе

ды между внутри- и внеклеточным пространствами. У дзюдоистов ($n=20$) значения фазового угла положительно коррелировали с уровнями магния в сыворотке ($r=0,62$, $p=0,004$) и в эритроцитах ($r=0,45$, $p=0,048$) [54].

Нарушения сна являются одним из показателей неадекватного восстановления спортсменов после интенсивных тренировок. Обследование профессиональных гимнастов (Бразилия, $n=67$) указало на преобладание нутриентного дефицита – витаминов: В₉, Е, D, К и минералов: магния, кальция, железа и бора ($p<0,05$). У 78% участников отмечено низкое качество сна. Важно отметить, что качество выступлений гимнастов коррелировало с показателями качества сна: продолжительностью сна ($p=0,005$), шкалой сонливости ESS ($p=0,004$), индексом качества сна PSQI ($p=0,042$) [55]. Известно, что дефицит магния в организме способствует формированию расстройств цикла «сон – бодрствование» [5].

Магний и иммунитет у спортсменов

Состояние иммунитета является важным аспектом восстановления оптимального состояния спортсменов после нагрузок. Иммунологический дефицит у спортсменов связан с деформациями питания, приводящими к снижению потребления полиненасыщенных жирных кислот, железа, селена, цинка, кальция и магния [56].

Физические упражнения, выполняемые «на истощение», способствуют существенным потерям магния организмом, что нарушает энергетический метаболизм, функции мышц, а также неспецифический и специфический иммунитет. Хотя эти изменения носят транзиторный ха-

рактер, они могут быть достаточны для развития клинических эпизодов инфекций, прежде всего инфекций верхних дыхательных путей [57].

Обеспеченность магнием оказывает существенное воздействие на врожденный и приобретенный иммунный ответ. Истошающие упражнения вызывают увеличение числа гранулоцитов и лимфопении, а дотации магния нормализуют активацию гранулоцитов [58]. Сниженные уровни магния в крови, обусловленные недостаточным потреблением магния, стимулируют развитие избыточного, нерегулируемого воспаления, апоптоз клеток и нарушают баланс различных популяций клеток иммунной системы [59].

Органические соли магния при физических нагрузках у спортсменов

Дотации магния влияют на восстановление после аэробных упражнений и статических нагрузок. Однако чрезвычайно важно учитывать, в какой фармакологической форме осуществляются дотации магния. Обычные «добавки» содержат чаще всего магний в форме оксида магния (MgO), который является весьма дешевой субстанцией с высоким относительным содержанием элементного магния (60%).

MgO плохо растворяется даже при нормальной кислотности желудка. Спортсмены часто отличаются высоким индексом здоровья, имеют здоровый желудок с достаточной секрецией соляной кислоты, что позволяет растворять и усваивать магний даже из таких низ-

МАГНЕРОТ®



- Обеспечивает направленный транспорт магния в кардиомиоциты¹
- Компенсирует потери магния при приеме диуретиков²
- Нормализует внутриклеточное содержание калия и кальция³
- Может применяться в течение длительного времени⁴



рег. №: П N012946/01
Сделано в Германии

1. Т. Е. Морозова, О. С. Дурнецова «Препараты магния в кардиологической практике», Лечащий врач, № 4, 2014.
2. И. А. Мочкин, М. Л. Максимов «Магния оротат в практике терапевта и кардиолога», РМЖ, № 6, 2014.
3. Н. Ю. Семиголовский «Дефицит магния как общемедицинская проблема», Трудный пациент, № 7, 2007.
4. Инструкция по медицинскому применению.

Представительство фирмы «Вёрваг Фарма ГмбХ и Ко. КГ»
117587, Москва, Варшавское ш., 125Ж, корп. 6
Тел: (495) 382-85-56, Факс: (495) 382-28-01
www.woerwagpharma.ru



качественных фармацевтических форм, как оксид магния. Дотации оксида магния (212 мг/сут, 4 нед.) могут несколько повышать уровни Mg^{2+} в плазме, но, как правило, редко оказывают позитивное воздействие на эффективность тренировок или на восстановление после физической активности [60]. Исследование эффектов таких «добавок» с MgO у 86 спортсменов до и после 8-месячного приема показало, что уровни витаминов (B_1 , B_2 , B_6 , C, E, A, B_{12} , фолиевой кислоты) повышались, в то время как не было найдено достоверных изменений уровня магния или других минералов (Cu, Zn, Ca) [61].

Поэтому перспективным является использование органических солей магния. Органические анионы способствуют усилению транспорта магния через клеточные мембраны [4] и, соответственно, повышают биодоступность магния в десятки раз по сравнению с оксидом магния.

Тренированные здоровые школьники ($n=24$, 16 лет) были рандомизированы на прием 20 ммоль аспартата гидрохлорида магния или плацебо в течение 3 мес. Дотация магния способствовала увеличению уровней магния в плазме от $0,85 \pm 0,03$ до $0,89 \pm 0,06$ ммоль/л ($p=0,05$) [62].

Дотации магния (300 мг/сут элементного магния в форме органических солей, 4 нед.) улучшают физическую работоспособность, способствуют более быстрому восстановлению после физических упражнений и нормализации АД у спортсменов. Дотации улучшали показатели после интенсивной физической нагрузки (марафон 40 км, затем отжим пресса лежа до изнеможения) – число отжимов увеличилось в среднем на 18% ($p=0,031$) [31].

Особое место среди органических солей магния, которые могут применяться в спортивной медицине, занимает оротат магния. Оротовая кислота помимо того, что *обеспечивает эффективный транспорт магния внутрь клеток, также является негормональным анаболиком (группа A14B по системе АТХ)*. Оротат магния оказывает благоприятное воздействие на миокард в условиях стресса, при тяжелой физической нагрузке и даже в случае инфаркта миокарда. Оротат магния улучшает энергетический метаболизм миокарда за счет повышения уровней сигнальных пуринов и пиримидинов, поддержки ферментативных реакций гликолиза и цикла Кребса [63].

В частности, оротат магния (3000 мг/сут, 4 нед.) оказывал благоприятное воздействие на функцию левого желудочка и повышал переносимость физической нагрузки у пациентов с ИБС ($n=14$), что значительно увеличивало продолжительность тренировки в ходе реабилитации этих пациентов ($p=0,011$) [64].

Дотации оротата магния действительно улучшают энергетический метаболизм у спортсменов. Триатлонисты ($n=23$) принимали участие в мероприятии, состоящем из 500-метрового заплыва, 20 км велогонки и 5 км бега. За 4 нед. до соревнования участники принимали плацебо или оротат магния (400 мг/сут элементного магния). Концентрация глюкозы в сыворотке увеличилась на 87% в контрольной группе и на 118% в группе, принимавшей Mg-оротат. Уровни инсулина в сыворотке увеличились на 39% в контрольной группе и снизились на 65% в группе принимавших Mg-оротат. Во время те-

ста венозное парциальное давление O_2 увеличилось на 126% в контрольной группе и на 208% в группе принимавших оротат магния. Кроме того, в контрольной группе концентрация лейкоцитов крови возрастала на +5,1 нмоль/л, а при приеме оротата магния – только на +3,3 нмоль/л [65].

В России зарегистрирован лекарственный препарат Магнерот, каждая таблетка которого содержит 500 мг оротата магния. Прием Магнерота предполагает прием 2 таблеток 3 р./сут в течение недели, далее по 1 таблетке 3 р./сут. Длительность приема Магнерота – не менее 1–2 мес., прием может быть продолжен по усмотрению спортивного врача.

Заключение

Магний является далеко не единственным микроэлементом, обеспеченность которым важна для спортсменов. Например, цинк участвует в регулировании уровней лептина и является липид-мобилизующим фактором [17]. Однако магний характеризуется определенным кругом биологических функций, принципиально важных для поддержания спортсмена в хорошей физиологической форме. Особо следует отметить такие функции магния, как:

- осуществление биологических функций адреналина, инсулина и ряда других гормонов;
- нейрональная передача сигнала (NMDA рецепторы, рецепторы катехоламинов);
- энергетический метаболизм (ферменты гликолиза и цикла Кребса). Клинические исследования подтверждают фундаментальную важность обеспеченности магнием для наиболее эффективной «настройки» организма спортсмена.

Литература

1. Lukaski H.C. Magnesium, zinc, and chromium nutrition and athletic performance // Can J Appl Physiol. 2001. Vol. 26 (Suppl). P. 13–22.
2. Speich M., Pineau A., Ballereau F. Minerals, trace elements and related biological variables in athletes and during physical activity // Clin Chim Acta. 2001. Vol. 312 (1–2). P. 1–11.
3. Volpe S.L. Magnesium and the Athlete // Curr Sports Med Rep. 2015. Vol. 14 (4). P. 279–283.
4. Torshin I., Gromova O. Magnesium: fundamental studies and clinical practice // Nova Biomedical Publishers. NY, 2011. P. 210.
5. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю. Недостаточность магния – достоверный фактор риска коморбидных состояний: результаты крупномасштабного скрининга магниевого статуса в регионах России // Фарматека. 2013. № 6. С. 116–129 [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu. Nedostatochnost' magnija – dostovernyj faktor riska komorbidnyh sostojanij: rezul'taty krupnomasshtabnogo skringinga magnievogo statusa v regionah Rossii // Farmateka. 2013. № 6. S. 116–129 (in Russian)].
6. Lares M.J., Monteiro C.P., Bicho M. Role of cellular magnesium in health and human disease // Front Biosci. 2004. Vol. 9. P. 262–276.
7. Rayssiguier Y., Guezennec C.Y., Durlach J. New experimental and clinical data on the relationship between magnesium and sport // Magnes Res. 1990. Vol. 3 (2). P. 93–102.
8. Cohen I., Zimmerman A.L. Changes in serum electrolyte levels during marathon running // S Afr Med J. 1978. Vol. 53(12). P. 449–453.
9. Buchman A.L., Keen C., Comisso J. et al. The effect of a marathon run on plasma and urine mineral and metal concentrations // J Am Coll Nutr. 1998. Vol. 17(2). P. 124–127.
10. Wenk C., Kuhn M., Kunz P., Steiner G. Methodological studies of the estimation of loss of sodium, potassium, calcium and magnesium through the skin during a 10 km run // Z Ernahrungswiss. 1993. Vol. 32 (4). P. 301–307.
11. Lares M.J., Alves F. Changes in plasma, erythrocyte, and urinary magnesium with prolonged swimming exercise // Magnes Res. 1991. Vol. 4 (2). P. 119–122.
12. Molina-Lopez J., Molina J.M., Chiroso L.J. et al. Association between erythrocyte concentrations of magnesium and zinc in high-performance handball players after dietary magnesium supplementation // Magnes Res. 2012. Vol. 25 (2). P. 79–88.
13. Rama R., Ibanez J., Pages T. et al. Plasma and red blood cell magnesium levels and plasma creatinine after a 100 km race // Rev Esp Fisiol. 1993. Vol. 49 (1). P. 43–47.
14. Lijnen P., Hespel P., Fagard R. et al. Erythrocyte, plasma and urinary magnesium in men before and after a marathon // Eur J Appl Physiol Occup Physiol. 1988. Vol. 58 (3). P. 252–256.

15. Malliaropoulos N., Tsitas K., Porfiriadou A. et al. Blood phosphorus and magnesium levels in 130 elite track and field athletes // *Asian J Sports Med.* 2013. Vol. 4 (1). P. 49–53.
16. Scherr J., Schuster T., Pressler A. et al. Repolarization perturbation and hypomagnesemia after extreme exercise // *Med Sci Sports Exerc.* 2012. Vol. 44 (9). P. 1637–1643.
17. Zhao J., Fan B., Wu Z. et al. Serum zinc is associated with plasma leptin and Cu-Zn SOD in elite male basketball athletes // *J Trace Elem Med Biol.* 2015. Vol. 30. P. 49–53.
18. Громова О.А., Лиманова О.А., Гоголева И.В. Анализ взаимосвязи между обеспеченностью магнием и соматической патологией у россиян 18–45 лет методами интеллектуального анализа данных // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2014. № 2. С. 10–23 [Gromova O.A., Limanova O.A., Gogoleva I.V. Analiz vzaimosvjazi mezhdu obespechennost'ju magniem i somaticheskoy patologiej u rossijanok 18–45 let metodami intellektual'nogo analiza dannyh // *Jefektivnaja farmakoterapija. Akusherstvo i ginekologija.* 2014. № 2. S. 10–23 (in Russian)].
19. Громова О.А., Калачева А.Г., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Семенов В.А. Диагностика дефицита магния. Концентрации магния в биосубстратах в норме и при различной патологии // Кардиология. 2014. № 10. С. 63–71 [Gromova O.A., Kalacheva A.G., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Semenov V.A. Diagnostika deficita magnija. Koncentracii magnija v biosubstratah v norme i pri razlichnoj patologii // *Kardiologija.* 2014. № 10. S. 63–71 (in Russian)].
20. Cheng S.M., Yang D.Y., Lee C.P. et al. Effects of magnesium sulfate on dynamic changes of brain glucose and its metabolites during a short-term forced swimming in gerbils // *Eur J Appl Physiol.* 2007. Vol. 99 (6). P. 695–699.
21. Stendig-Lindberg G. Is physical working capacity determined by optimal magnesium concentration? // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1992. Vol. 3 (2). P. 139–151.
22. Conn C.A., Schemmel R.A., Smith B.W. et al. Plasma and erythrocyte magnesium concentrations and correlations with maximum oxygen consumption in nine- to twelve-year-old competitive swimmers // *Magnesium.* 1988. Vol. 7 (1). P. 27–36.
23. Cordova A., Escanero J.F., Gimenez M. Magnesium distribution in rats after maximal exercise in air and under hypoxic conditions // *Magnes Res.* 1992. Vol. 5 (1). P. 23–27.
24. Lukaski H.C., Bolonchuk W.W., Klevay L.M. et al. Maximal oxygen consumption as related to magnesium, copper, and zinc nutriture // *Am J Clin Nutr.* 1983. Vol. 37 (3). P. 407–415.
25. Duma E., Orbai P., Derevenco P. Blood levels of some electrolytes and hormones during exercise in athletes // *Rom J Physiol.* 1998. Vol. 35 (1–2). P. 55–60.
26. Cinar V., Mogulkoc R., Baltaci A.K., Polat Y. Adrenocorticotrophic hormone and cortisol levels in athletes and sedentary subjects at rest and exhaustion: effects of magnesium supplementation // *Biol Trace Elem Res.* 2008. Vol. 121 (3). P. 215–220.
27. Cinar V. The effects of magnesium supplementation on thyroid hormones of sedentary and Tae-Kwon-Do sportsperson at resting and exhaustion // *Neuro Endocrinol Lett.* 2007. Vol. 28 (5). P. 708–712.
28. Cinar V., Polat Y., Baltaci A.K., Mogulkoc R. Effects of magnesium supplementation on testosterone levels of athletes and sedentary subjects at rest and after exhaustion // *Biol Trace Elem Res.* 2011. Vol. 140 (1). P. 18–23.
29. Soria M., Gonzalez-Haro C., Anson M.A. et al. Variations in serum magnesium and hormonal levels during incremental exercise // *Magnes Res.* 2014. Vol. 27 (4). P. 155–164.
30. Mooren F.C. Magnesium and disturbances in carbohydrate metabolism // *Diabetes Obes Metab.* 2015. Vol. 17 (9). P. 813–823.
31. Kass L.S., Poehra F. The effect of acute vs chronic magnesium supplementation on exercise and recovery on resistance exercise, blood pressure and total peripheral resistance on normotensive adults // *J Int Soc Sports Nutr.* 2015. Vol. 12. P. 19.
32. Stendig-Lindberg G. Sudden death of athletes: is it due to long-term changes in serum magnesium, lipids and blood sugar? // *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 1992. Vol. 3 (2). P. 153–164.
33. Wijnberg I.D., van der Kolk J.H., Franssen H., Breukink H.J. Electromyographic changes of motor unit activity in horses with induced hypocalcemia and hypomagnesemia // *Am J Vet Res.* 2002. Vol. 63 (6). P. 849–856.
34. Tong T.K., Lin H., Lippi G. et al. Serum oxidant and antioxidant status in adolescents undergoing professional endurance sports training // *Oxid Med Cell Longev.* 2012. Vol. 2012. P. 741239.
35. Nikolaidis M.G., Protosygelou M.D., Petridou A. et al. Hematologic and biochemical profile of juvenile and adult athletes of both sexes: implications for clinical evaluation // *Int J Sports Med.* 2003. Vol. 24 (7). P. 506–511.
36. Cheng S.M., Yang L.L., Chen S.H. et al. Magnesium sulfate enhances exercise performance and manipulates dynamic changes in peripheral glucose utilization // *Eur J Appl Physiol.* 2010. Vol. 108 (2). P. 363–369.
37. Setaro L., Santos-Silva P.R., Nakano E.Y. et al. Magnesium status and the physical performance of volleyball players: effects of magnesium supplementation // *J Sports Sci.* 2014. Vol. 32 (5). P. 438–445.
38. Matias C.N., Santos D.A., Monteiro C.P. et al. Magnesium intake mediates the association between bone mineral density and lean soft tissue in elite swimmers // *Magnes Res.* 2012. Vol. 25 (3). P. 120–125.
39. Quintas M.E., Ortega R.M., Lopez-Sobaler A.M. et al. Influence of dietetic and anthropometric factors and of the type of sport practised on bone density in different groups of women // *Eur J Clin Nutr.* 2003. Vol. 57. Suppl 1. P. 58–62.
40. Santos D.A., Matias C.N., Monteiro C.P. et al. Magnesium intake is associated with strength performance in elite basketball, handball and volleyball players // *Magnes Res.* 2011. Vol. 24 (4). P. 215–219.
41. Matias C.N., Santos D.A., Monteiro C.P. et al. Magnesium and strength in elite judo athletes according to intracellular water changes // *Magnes Res.* 2010. Vol. 23 (3). P. 38–41.
42. McDonald R., Keen C.L. Iron, zinc and magnesium nutrition and athletic performance // *Sports Med.* 1988. Vol. 5 (3). P. 171–184.
43. Lukaski H.C., Siders W.A., Hoverson B.S., Gallagher S.K. Iron, copper, magnesium and zinc status as predictors of swimming performance // *Int J Sports Med.* 1996. Vol. 17 (7). P. 535–540.
44. Nielsen F.H., Lukaski H.C. Update on the relationship between magnesium and exercise // *Magnes Res.* 2006. Vol. 19 (3). P. 180–189.
45. Keen C.L., Lowney P., Gershwin M.E. et al. Dietary magnesium intake influences exercise capacity and hematologic parameters in rats // *Metabolism.* 1987. Vol. 36 (8). P. 788–793.
46. Макарова Г.А., Граевская Н.Д. Спортивная медицина: Учебник. М.: Советский спорт, 2003. 480 с. [Makarova G.A., Graevskaja N.D. Sportivnaja medicina: Uchebnik. M.: Sovetskij sport, 2003. 480 c. (in Russian)].
47. Siegel A.J., Januzzi J., Sluss P. et al. Cardiac biomarkers, electrolytes, and other analytes in collapsed marathon runners: implications for the evaluation of runners following competition // *Am J Clin Pathol.* 2008. Vol. 129 (6). P. 948–951.
48. Chen Y.J., Chen H.Y., Wang M.F. et al. Effects of magnesium on exercise performance and plasma glucose and lactate concentrations in rats using a novel blood-sampling technique // *Appl Physiol Nutr Metab.* 2009. Vol. 34 (6). P. 1040–1047.
49. Poleszak E. Modulation of antidepressant-like activity of magnesium by serotonergic system // *J Neural Transm (Vienna).* 2007. Vol. 114 (9). P. 1129–1134.
50. Cardoso C.C., Lobato K.R., Binfare R.W. et al. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the antidepressant-like effect of magnesium // *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009. Vol. 33 (2). P. 235–242.
51. Poleszak E., Wlaz P., Kedzierska E. et al. NMDA/glutamate mechanism of antidepressant-like action of magnesium in forced swim test in mice // *Pharmacol Biochem Behav.* 2007. Vol. 88 (2). P. 158–164.
52. Delorme O., Bourdin H., Viel J.F. et al. Spectral analysis of electroencephalography data in athletes with low erythrocyte magnesium // *Magnes Res.* 1992. Vol. 5 (4). P. 261–264.
53. Meusen R., Duclos M., Foster C. et al. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine // *Med Sci Sports Exerc.* 2013. Vol. 45 (1). P. 186–205.
54. Matias C.N., Monteiro C.P., Santos D.A. et al. Magnesium and phase angle: a prognostic tool for monitoring cellular integrity in judo athletes // *Magnes Res.* 2015. Vol. 28 (3). P. 92–98.
55. Silva M.G., Paiva T. Poor precompetitive sleep habits, nutrients' deficiencies, inappropriate body composition and athletic performance in elite gymnasts // *Eur J Sport Sci.* 2015. P. 1–10.
56. Shephard R.J., Shek P.N. Immunological hazards from nutritional imbalance in athletes // *Exerc Immunol Rev.* 1998. Vol. 4. P. 22–48.
57. Laires M.J., Monteiro C. Exercise, magnesium and immune function // *Magnes Res.* 2008. Vol. 21 (2). P. 92–96.
58. Mooren F.C., Golf S.W., Volker K. Effect of magnesium on granulocyte function and on the exercise induced inflammatory response // *Magnes Res.* 2003. Vol. 16 (1). P. 49–58.
59. Tam M., Gomez S., Gonzalez-Gross M., Marcos A. Possible roles of magnesium on the immune system // *Eur J Clin Nutr.* 2003. Vol. 57 (10). P. 1193–1197.
60. Finstad E.W., Newhouse I.J., Lukaski H.C. et al. The effects of magnesium supplementation on exercise performance // *Med Sci Sports Exerc.* 2001. Vol. 33 (3). P. 493–498.
61. Telford R.D., Catchpole E.A., Deakin V. et al. The effect of 7 to 8 months of vitamin/mineral supplementation on the vitamin and mineral status of athletes // *Int J Sport Nutr.* 1992. Vol. 2 (2). P. 123–134.
62. Ruddle H., Werner C., Ising H. Impact of magnesium supplementation on performance data in young swimmers // *Magnes Res.* 1990. Vol. 3 (2). P. 103–107.
63. Rosenfeldt F.L. Metabolic supplementation with orotic acid and magnesium orotate // *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998. Vol. 12. Suppl 2. P. 147–152.
64. Geiss K.R., Stergiou N., Neuenfeld H.U., Jester H.G. Effects of magnesium orotate on exercise tolerance in patients with coronary heart disease // *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998. Vol. 12. Suppl 2. P. 153–156.
65. Golf S.W., Bender S., Gruttner J. On the significance of magnesium in extreme physical stress // *Cardiovasc Drugs Ther.* 1998. Vol. 12. Suppl 2. P. 197–202.

Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью

Профессор А.П. Баранов¹, профессор А.В. Струтынский¹, профессор О.Ш. Ойноткинова¹, к.м.н. А.А. Баранова¹, к.м.н. В.В. Тришина¹, к.м.н. Ю.Ю. Голубев¹, А.Н. Кружалов²

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

² ГБУЗ ГКБ № 68 ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

В данной статье идет речь об исследовании эффективности и безопасности включения ноотропного препарата D-, L-гопантеновой кислоты (Пантогам актив) в состав комплексной кардиальной терапии больных с ХСН и ИБС, имеющих признаки тревожно-депрессивных расстройств (ТДР).

Цели: изучение эффективности 8-недельной терапии ноотропным препаратом Пантогам актив больных с ХСН, ТДР и оценка влияния этого лечения на выраженность психопатологических расстройств, а также общее состояние больных, исследование показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, вариабельности ритма сердца (ВРС), гемодинамические показатели и толерантность больных к физической нагрузке.

Материал и методы: в исследование включены 82 пациента с ХСН II–III ФК по NYHA в сочетании с признаками ТДР. Выраженность психопатологических расстройств и эффективность 8-недельного лечения Пантогамом актив оценивали по шкале оценки тревоги и депрессии Гамильтона, госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, шкале самооценки Спилберга и шкале общего клинического впечатления. Качество жизни оценивали по результатам опросника SF-36. Критериями эффективности лечения считались выраженность общего терапевтического эффекта (CGI), степень редукции психопатологических симптомов. В работе использовались стандартные методики ЭхоКГ-исследования, суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру с определением основных показателей ВРС.

Результаты: в результате курсового лечения больных с ХСН препаратом Пантогам актив у большинства пациентов с признаками тревоги и депрессии наблюдаются значительная редукция ТДР, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение вегетативной регуляции функций сердца и снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий.

Выводы: 1. ТДР у больных с ХСН сопровождаются выраженными нарушениями вегетативной регуляции функций сердца, частым возникновением наджелудочковых и желудочковых аритмий, снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением частоты госпитализаций и снижением качества жизни.

2. 8-недельное лечение Пантогамом актив за счет бимодального действия препарата у большинства больных в значительной мере уменьшает вышеперечисленные симптомы, улучшает умственную работоспособность, сопровождается заметным улучшением качества жизни.

Ключевые слова: тревожно-депрессивные расстройства, ХСН, Пантогам актив, вариабельность ритма сердца.

Для цитирования: Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткинова О.Ш. и др. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью // PMЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 572–578.

ABSTRACT

Possibilities of anxiety-depressive disorders treatment in patients with chronic heart failure

A.P. Baranov¹, A.V. Strutyanskiy¹, O.Sh. Oynotkinova¹, A.A. Baranova¹, V.V. Trishina¹, Yu.Yu. Golubev¹, A.N. Kruzhlov²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² City Clinical Hospital No. 68, Moscow, Russia

Summary

Aim. To study the efficacy and safety of D-, L-gopantenic acid/Pantogam active in the complex treatment of congestive heart failure and coronary heart disease in patients with symptoms of anxiety-depressive disorder.

Patients and methods. 82 patients with NYHA II–III heart failure, anxiety and depression were enrolled in the study. The severity of psychological disorders and the efficacy of 8-week therapy with Pantogam active were assessed using Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), State Trait Anxiety Index (STAI), and Clinical Global Impression (CGI) Scale. The quality of life was evaluated using the Short Form 36 (SF-36) Health Survey. Global improvement or change of psychological symptoms by CGI Scale were considered as efficacy criteria. Standard diagnostic tools, i.e., echocardiography and 24-hour Holter monitoring, were applied as well.

Results. 8-week treatment with Pantogam active of patients with heart failure and depression greatly reduces the severity of anxiety-depressive disorders, improves physical activity tolerance and vegetative regulation of heart rhythm, and decreases heart rate in supraventricular and ventricular arrhythmias.

Conclusions. In heart failure patients, anxiety-depressive disorders are accompanied by significant disturbances of heart rhythm vegetative regulation, development of supraventricular and ventricular arrhythmias, physical activity intolerance, increased hospital admission rate, and decreased quality of life. 8-week treatment with Pantogam active due to its bimodal action significantly improves these symptoms and the quality of life.

Key words: anxiety, depression, heart failure, Pantogam active, heart rate variability.

For citation: Baranov A.P., Strutynskiy A.V., Oynotkinova O.Sh. et al. Possibilities of anxiety-depressive disorders treatment in patients with chronic heart failure // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 572–578.

Введение

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) в настоящее время занимает одно из ведущих мест среди всех причин смерти в экономически развитых странах, что подчеркивает большое медико-социальное и экономическое значение этой патологии, а также необходимость изучения многочисленных внешних и внутренних факторов, оказывающих влияние на прогноз больных [1, 2].

В последние годы внимание исследователей привлекает, в частности, высокая распространенность у больных ХСН и ИБС ТДР, частота которых достигает 48–60% [3–6]. Показано, что тревога и депрессия оказывают существенное негативное влияние на больных, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), в т. ч. пациентов с ХСН. В ряде исследований установлено, что тревога и депрессия являются прежде всего сильным предиктором неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и повторных госпитализаций, независимо от функционального класса ХСН [7–9]. По данным ВОЗ, тревога и депрессия приводят к снижению когнитивных функций. Помимо этого, известно, что у больных с сердечно-сосудистой патологией, особенно при ХСН, возрастает риск развития цереброваскулярной патологии, при которой снижается функциональная активность ЦНС в связи с нарушением микроциркуляции в тканях мозга, что может проявляться не только снижением когнитивных функций, но и нарушением вегетативного баланса [10, 11, 12], который, в свою очередь, нарушается и на органном уровне при ишемии миокарда [13, 14].

По данным отечественного многоцентрового исследования КООРДИНАТА, наличие депрессивной, тревожной и смешанной тревожно-депрессивной симптоматики у пациентов с ИБС в 1,5–2 раза увеличивает риск развития

кардиоваскулярных катастроф и смерти от ИБС, ХСН и всех причин [15]. Сходные данные приводят и другие авторы [4, 6–8, 16–18]. Наличие депрессии у больных с ХСН сопровождается существенным ухудшением качества жизни, 2-кратным повышением частоты госпитализации и увеличением на 30% общих затрат на лечение [5, 9, 17].

Эти данные свидетельствуют о необходимости наиболее ранней диагностики ТДР у больных с ХСН и своевременной коррекции этих нарушений, что может существенно улучшить качество жизни больных сердечной недостаточностью и уменьшить риск возникновения неблагоприятных событий и летальных исходов [17, 19, 20].

Для эффективного лечения тревожных расстройств часто используют транквилизаторы (анксиолитики). Между тем систематическое применение этих препаратов может приводить к развитию привыкания, а также к формированию лекарственной зависимости (физической и/или психической) и возникновению синдрома отмены. Поэтому лечение транквилизаторами может проводиться только под наблюдением врача-психиатра, что ограничивает возможность широкого применения анксиолитиков для коррекции тревожных расстройств у пациентов с ХСН.

В связи с этим особый интерес представляет возможность использования нового поколения ноотропных лекарственных средств, обладающих дополнительным транквилизирующим действием, которые можно применять длительно. К таким ноотропным средствам относится лекарственный препарат Пантогам актив (группировочное название: D-, L-гопантеновая (рац-гопантеновая) кислота).

Спектр действия Пантогама актив обусловлен наличием в его структуре γ -аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного тормозного нейромедиатора ЦНС. Препарат обладает ноотропным действием, повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, сочетает умеренное седативное действие с мягким стимулирующим эффектом, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную и физическую работоспособность.

Наличие у препарата легкого анксиолитического эффекта связывают с входящим в его состав L-изомером го-пантеновой кислоты, который взаимодействует с небензодиазепиновыми ГАМК A-рецепторами, а также с D2-дофаминовыми рецепторами [21].

Пантогам актив может применяться длительно без развития привыкания, синдрома отмены или гиперстимуляции [19, 21].

В литературе имеются единичные сообщения о возможности применения Пантогама актив для коррекции ТДР у больных кардиологического профиля [19, 22, 23].

В ряде российских клинических исследований доказаны эффективность и безопасность применения Пантогама актив для купирования или профилактики развития тревожной, тревожно-депрессивной симптоматики, в т. ч. в рамках невротических, соматоформных, связанных со

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Признаки	Значение (n=82)
Мужчины	37 (45,1)
Женщины	45 (54,9%)
Средний возраст, лет	65,4±3,4
Средняя длительность ИБС, лет	8,8±2,3
ИМ в анамнезе	43 (52,4%)
Средняя длительность ХСН, лет	7,8±2,8
ХСН II ФК по NYHA	42 (51,2%)
ХСН III ФК по NYHA	40 (48,8%)
Средний балл шкалы ШОКС	5,59±0,2
АГ	47 (57,3%)
Среднее число госпитализаций в год (ХСН, АГ или/и ИБС)	1,61±0,18
СД 2-го типа	10 (12,2%)
Инсульт в анамнезе	7 (8,5%)
Суммарный балл по шкале Гамильтона (HARS)	17,8±2,3
Средний балл по шкале депрессии HADS	10,2±1,4
Средний балл по шкале тревоги HADS	8,4±0,7

стрессом расстройств, для купирования и профилактики кардионевротического и неврастенического симптомокомплексов, в т. ч. у больных с ССЗ [10, 19].

Цели исследования – изучение эффективности 8-недельной терапии ноотропным препаратом Пантогам актив больных с ХСН, ТДР и оценка влияния этого лечения на выраженность психопатологических расстройств, общее состояние больных, а также исследование показателей суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру, ВРС, гемодинамические показатели и толерантность больных к физической нагрузке.

Материал и методы

В исследование включены 82 пациента с ХСН II–III ФК по NYHA (средний возраст – $65,4 \pm 3,4$ года) в сочетании с признаками тревожных расстройств, ТДР (коды МКБ-10 F40.0–F41.9), соматоформных расстройств (F45.0–F.45.9), расстройств приспособительных реакций (F43.2), неврастении (F48.0) или соматогенной астении (F06.6), сочетающимися со снижением умственной работоспособности, повышенной утомляемостью.

Критериями включения больных явились: 1) наличие достоверных клинических и инструментальных признаков ИБС и ХСН II–III ФК по NYHA; 2) систематическое применение адекватной кардиальной терапии ХСН и ИБС (см. ниже) в течение не менее 3 мес. до начала исследования; информированное согласие пациента.

Критериями исключения пациентов из исследования явились: 1) острый ИМ или мозговой инсульт менее чем за 3 мес. до начала исследования; 2) наличие острых или обострений хронических воспалительных заболеваний внутренних органов, а также признаков почечной или печеночной недостаточности; 3) отсутствие систематической адекватной кардиальной терапии (см. ниже) в течение не менее 3 мес. до начала исследования; 4) прием любых психотропных препаратов (антидепрессантов, анксиолитиков, ноотропов).

В таблице 1 приведены основные клинические характеристики больных. До начала исследования все больные регулярно получали кардиальную терапию (ингибиторы АПФ или АРА, β -адреноблокаторы, статины, а при необходимости – мочегонные, нитраты, дигоксин и др.).

На первом этапе исследования клинических и инструментальных характеристик течения заболевания у пациентов позволило выявить некоторые особенности вегетативной регуляции ритма сердца, гемодинамических нарушений и признаков электрической нестабильности миокарда ЛЖ у больных ХСН в сочетании с ТДР.

На втором этапе исследования больным назначали Пантогам актив вначале (стартовый визит) в дозе 1200 мг/сут в 2 приема, а через 3 нед. (второй визит) – в дозе 1800 мг/сут в 3 приема. При этом полностью сохранялась кардиальная терапия, ранее использованная больными для лечения ХСН и ИБС. В целом курс лечения Пантогамом актив продолжался 8 нед. и заканчивался третьим (заключительным) визитом.

Выраженность психопатологических расстройств и эффективность лечения Пантогамом актив оценивали по шкале оценки тревоги и депрессии Гамильтона (HARS), госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS, шкале самооценки Спилберга и шкале общего клинического впечатления (CGI с подшкалами CGI-I и CGI-S). Качество жизни оценивали по результатам опросника SF-36.

Критериями эффективности лечения считались выраженность общего терапевтического эффекта (CGI), степень редукции психопатологических симптомов (с учетом преодоления 50% и более от исходных значений по шкале HARS).

В работе использовались также стандартные методики ЭхоКГ-исследования на аппаратах Acuson-128 XP (США) и Sonoage 4800 (Ю. Корея), суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру с помощью прибора Schiller MT 200 с определением основных показателей ВРС. Для оценки тяжести клинических проявлений ХСН использовали шкалу ШОКС

Таблица 2. Сравнение исходных показателей ВРС и их динамика у пациентов на фоне лечения препаратом Пантогам актив

Показатели ВРС		Норма	Значения (n=82)		p
			Исходные данные	После лечения	
Среднее NN, мс	день	770 $\pm$ 27	693 $\pm$ 12	733 $\pm$ 20	-
	ночь	983 $\pm$ 26	686 $\pm$ 21	752 $\pm$ 21	<0,05
	сутки	874 $\pm$ 25	690 $\pm$ 18	742 $\pm$ 21	-
SDNN, мс	день	142 $\pm$ 3,1	70 $\pm$ 1,6	78 $\pm$ 1,3	<0,01
	ночь	127 $\pm$ 2,5	63 $\pm$ 2,0	70 $\pm$ 1,4	<0,05
	сутки	132 $\pm$ 3,1	66 $\pm$ 1,9	74 $\pm$ 1,6	<0,01
SDANN, мс	день	120 $\pm$ 2,7	62 $\pm$ 2,3	68 $\pm$ 1,2	<0,05
	ночь	112 $\pm$ 2,4	54 $\pm$ 2,3	61 $\pm$ 1,3	<0,05
	сутки	115 $\pm$ 3,3	58 $\pm$ 2,2	65 $\pm$ 1,4	<0,05
SDNNind, мс	день	51 $\pm$ 3,0	37 $\pm$ 2,1	39 $\pm$ 2,1	-
	ночь	58 $\pm$ 2,0	40 $\pm$ 2,2	41 $\pm$ 2,2	-
	сутки	54 $\pm$ 2,8	38 $\pm$ 2,2	40 $\pm$ 2,0	-
rMSSD, мс	день	26 $\pm$ 1,8	25 $\pm$ 1,5	36 $\pm$ 1,3	<0,001
	ночь	32 $\pm$ 1,5	27 $\pm$ 1,3	41 $\pm$ 1,4	<0,001
	сутки	29 $\pm$ 2,8	26 $\pm$ 1,2	38 $\pm$ 1,4	<0,001
pNN50, %	день	6,3 $\pm$ 0,6	5 $\pm$ 0,8	10 $\pm$ 0,5	<0,001
	ночь	7,4 $\pm$ 0,5	4 $\pm$ 0,8	17 $\pm$ 0,8	<0,001
	сутки	6,9 $\pm$ 0,8	5 $\pm$ 0,6	14 $\pm$ 0,8	<0,001

по В.Ю. Марееву. Толерантность больных к физической нагрузке оценивали по результатам теста 6-минутной ходьбы.

Клинико-инструментальное исследование больных проводили в период рандомизации (исходные данные), а также через 8 нед. от начала лечения (заключительный визит).

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica 6.0. Результаты представлены в виде среднего значения и ошибки средней ($M \pm m$). Статистическая значимость различий оценивалась с помощью параметрических t-критерия Стьюдента и F-критерия Фишера (при нормальном распределении параметров), а также непараметрического критерия Манна – Уитни (при ненормальном распределении). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Анализировались особенности функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с ХСН и ТДР. В таблице 2 представлены полученные результаты.

Из таблицы видно, что у больных выявлялись значительные нарушения вегетативного контроля над функцией

сердечно-сосудистой системы, что вполне соответствовало современным представлениям об изменениях вегетативной регуляции ритма сердца у больных с ХСН [24]. Наблюдалось, в частности, достоверное снижение, особенно в ночное время суток, основных интегральных показателей ВРС (SDNN и SDANN).

У пациентов с признаками ТДР существенное снижение SDNN и SDANN сопровождалось не увеличением, а достоверным уменьшением ($p < 0,01$) маркеров парасимпатической активности (rMMSD и pNN50), что указывало на значительное преобладание активности симпатического звена ВНС и недостаточности парасимпатического тонуса. Сходные результаты были получены R. Carney et al. (2001), показавшими, что степень снижения ВРС коррелирует с выраженностью депрессии у больных ИБС [25].

Значительная несбалансированность симпатической стимуляции сердца у больных с ХСН и ТДР ассоциировалась с более высокой частотой возникновения у этих больных наджелудочковой (НЖЭ) и желудочковой экстрасистолии (ЖЭ) (табл. 3). Так, средняя частота НЖЭ в сутки у больных с ТДР (236 ± 14) была на 44,8% больше ($p < 0,05$), чем у больных без признаков депрессии (163 ± 16).

Как видно из таблицы 3, существенно сниженной у больных с ХСН оказалась толерантность к физической на-

Таблица 3. Сравнение исходных показателей суточного мониторингирования ЭКГ по Холтеру и дистанции 6-минутной ходьбы и их динамика у пациентов на фоне лечения препаратом Пантогам актив

Показатели	Значения (n=82)		p
	Исходные данные	После лечения	
Число больных с частыми НЖЭ	28 (34,1%)	20 (24,4%)	-
Средняя частота НЖЭ в сутки	236 ± 14	193 ± 15	$< 0,05$
Число больных с ФП	11 (13,4%)	10 (12,2%)	-
Число больных с ЖЭ 2–5 класса по B. Lown и M. Wolf	14 (17,1%)	9 (10,9%)	-
Средняя частота ЖЭ в сутки	368 ± 15	320 ± 16	0,05
Дистанция 6-минутной ходьбы, м	$288 \pm 9,4$	$335 \pm 8,9$	$< 0,01$

Таблица 4. Сравнение исходных показателей ЭхоКГ и их динамика у пациентов на фоне лечения препаратом Пантогам актив

Показатели ВРС		Норма	2-я группа, n=82		Достоверность динамики
			Исходные данные	После лечения	
			2	3	
Среднее NN, мс	день	770 ± 27	693 ± 12	733 ± 20	-
	ночь	983 ± 26	686 ± 21	752 ± 21	$< 0,05$
	сутки	874 ± 25	690 ± 18	742 ± 21	-
SDNN, мс	день	$142 \pm 3,1$	$70 \pm 1,6$	$78 \pm 1,3$	$< 0,01$
	ночь	$127 \pm 2,5$	$63 \pm 2,0$	$70 \pm 1,4$	$< 0,05$
	сутки	$132 \pm 3,1$	$66 \pm 1,9$	$74 \pm 1,6$	$< 0,01$
SDANN, мс	день	$120 \pm 2,7$	$62 \pm 2,3$	$68 \pm 1,2$	$< 0,05$
	ночь	$112 \pm 2,4$	$54 \pm 2,3$	$61 \pm 1,3$	$< 0,05$
	сутки	$115 \pm 3,3$	$58 \pm 2,2$	$65 \pm 1,4$	$< 0,05$
SDNNind, мс	день	$51 \pm 3,0$	$37 \pm 2,1$	$39 \pm 2,1$	-
	ночь	$58 \pm 2,0$	$40 \pm 2,2$	$41 \pm 2,2$	-
	сутки	$54 \pm 2,8$	$38 \pm 2,2$	$40 \pm 2,0$	-
rMSSD, мс	день	$26 \pm 1,8$	$25 \pm 1,5$	$36 \pm 1,3$	$< 0,001$
	ночь	$32 \pm 1,5$	$27 \pm 1,3$	$41 \pm 1,4$	$< 0,001$
	сутки	$29 \pm 2,8$	$26 \pm 1,2$	$38 \pm 1,4$	$< 0,001$
pNN50, %	день	$6,3 \pm 0,6$	$5 \pm 0,8$	$10 \pm 0,5$	$< 0,001$
	ночь	$7,4 \pm 0,5$	$4 \pm 0,8$	$17 \pm 0,8$	$< 0,001$
	сутки	$6,9 \pm 0,8$	$5 \pm 0,6$	$14 \pm 0,8$	$< 0,001$

грузке, что, как известно, является одним из наиболее характерных признаков сердечной недостаточности [2].

При ЭхоКГ-исследовании левых отделов сердца (табл. 4) у большинства больных с ХСН наблюдалось значительное увеличение ($p < 0,01$) ММЛЖ и ИММЛЖ, диастолического и систолического размеров ЛЖ (КДРлж и КСРлж), индекса сферичности (ИС), что свидетельствовало о формировании у большинства обследованных больных преимущественно эксцентрической ГЛЖ и изменении геометрии (сферизации) желудочка.

Выявлены также типичные признаки диастолической дисфункции ЛЖ по типу замедленной релаксации и гемодинамической перегрузки левого предсердия (ЛП) с достоверным увеличением его размеров ($p < 0,001$) при небольшой тенденции к уменьшению фракции выброса (ФВ) ЛЖ.

В целом эти данные соответствуют результатам исследований Д.Б. Гаевой (2011), показавшей, что наличие депрессивных расстройств, независимо от степени их выраженности, вероятно, не оказывает прямого влияния на функциональное состояние миокарда и геометрию сердца у больных с ХСН [26].

Таким образом, наличие у больных ХСН признаков ТДР приводит к выраженным нарушениям вегетативной регуляции функций сердца, несбалансированной гиперсимпатикотонии, что способствует, вероятно, более частому возникновению наджелудочковых и желудочковых аритмий, снижению толерантности к физической нагрузке и увеличению частоты госпитализаций, что, несмотря на отсутствие явного влияния на функциональное состояние и геометрию ЛЖ, может существенно повышать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов [16, 20].

Эффективность лечения больных с ХСН и ТДР препаратом Пантогам актив

На фоне 8-недельного лечения Пантогамом актив суммарный балл шкалы тревоги и депрессии HARS снизился у 67 пациентов (81,7%) в среднем на $52,5\%$ – с $17,8 \pm 2,3$ до $8,46 \pm 2,1$ балла ($p < 0,01$).

С учетом результатов анализа шкалы Спилберга выраженная положительная динамика отмечена в отношении соматогенной астении (у 19 больных), нозогений (у 20), неврастении (у 3), соматоформных расстройств (у 5) и умеренно выраженных ТДР (у 20).

У 63 из 82 пациентов (76,8%), у которых при первичном исследовании были выявлены признаки легких и умеренно выраженных когнитивных расстройств, в конце лечения отмечено заметное улучшение памяти, внимания и умственной работоспособности.

Аналогичные данные были получены при оценке результатов лечения по шкалам HADS (табл. 5). Так, средний балл по шкале депрессии уменьшился на $38,2\%$ (с $10,2 \pm 1,4$ до $6,3 \pm 1,1$ балла), а по шкале тревоги – на $27,4\%$ (с $8,4 \pm 0,7$ до $6,1 \pm 0,9$ балла) ($p < 0,05$). При этом у 71 (86,6%) пациента при повторном обследовании тревога и депрессия не выявлялись, и лишь у 11 больных (13,4%) сохранялись легкие депрессивные расстройства.

По результатам опросника SF-36 у большинства больных на фоне лечения Пантогамом актив отмечена достоверная положительная динамика таких показателей, как физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность, общее и психическое здоровье, болевой синдром и др. (табл. 6). Таким образом, улучшение качества жизни больных с ХСН ассоциировалось со снижением выраженности ТДР. Интересно, что между отдельными показателями опросника SF-36 и средним баллом шкалы HARS выявлялась обратная связь (коэффициент корреляции Спирмена от 0,388 до 0,706; $p < 0,01$).

Эти данные подтверждались при оценке результатов лечения по шкалам общего терапевтического эффекта CGI. Так, согласно шкале CGI-I, «значительное улучшение» выявлено у 23 (28,0%), «существенное улучшение» – у 40 (48,8%), «незначительное улучшение» – у 19 (23,2%) больных с ХСН, преимущественно у тех пациентов, у которых после лечения сохранялись признаки легких депрессивных расстройств.

Эти данные ассоциировались с динамикой тяжести психопатологических расстройств по шкале CGI-S: к концу ис-

Таблица 5. Динамика выраженности тревожно-депрессивных расстройств у больных с ХСН на фоне лечения Пантогамом актив (по данным шкалы HADS, в баллах)

Функциональный класс ХСН по NYHA	Шкала тревоги HADS			Шкала депрессии HADS		
	Исходные данные	После лечения	p	Исходные данные	После лечения	p
II ФК	$8,1 \pm 0,6$	$6,1 \pm 0,8$	$< 0,05$	$9,9 \pm 0,8$	$6,2 \pm 1,1$	$< 0,05$
III ФК	$8,6 \pm 0,8$	$6,2 \pm 1,0$	$< 0,05$	$10,5 \pm 1,2$	$6,4 \pm 1,1$	$< 0,05$
II–III ФК	$8,4 \pm 0,7$	$6,1 \pm 0,9$	$< 0,05$	$10,2 \pm 1,4$	$6,3 \pm 1,1$	$< 0,05$

Таблица 6. Динамика показателей качества жизни у больных на фоне лечения Пантогамом актив (по данным опросника SF-36)

Показатель оценки качества жизни	Исходные данные	После лечения	p
Физическое функционирование	$38,4 \pm 4,0$	$52,0 \pm 3,7$	$< 0,05$
Ролевое физическое функционирование	$29,7 \pm 4,3$	$52,1 \pm 3,9$	$< 0,01$
Переносимость боли	$38,6 \pm 3,6$	$49,2 \pm 2,9$	$< 0,05$
Общее здоровье	$31,2 \pm 3,6$	$43,8 \pm 3,1$	$< 0,05$
Жизнеспособность	$37,2 \pm 3,3$	$49,1 \pm 2,9$	$< 0,05$
Ролевое эмоциональное функционирование	$32,6 \pm 4,3$	$65,9 \pm 4,0$	$< 0,001$
Психическое здоровье	$41,3 \pm 3,1$	$53,3 \pm 2,8$	$< 0,05$

следования средний балл CGI-S снизился с 3,8 до 2,2 ($p < 0,05$).

Выраженное снижение признаков ТДР у больных с ХСН на фоне лечения сопровождалось существенной положительной динамикой всех основных показателей ВРС (табл. 2). Происходило достоверное увеличение средних значений SDNN, SDANN (на 12,1%; $p < 0,05$) и особенно маркеров парасимпатической активности (rMSSD и pNN50) ($p < 0,001$), что отражало отчетливую тенденцию к восстановлению баланса обоих звеньев ВНС и существенному снижению гиперактивации симпато-адреноаловой системы (САС).

Это, видимо, явилось одной из причин умеренного антиаритмического эффекта лечения (табл. 3). Так, на фоне приема Пантогама актив отмечена тенденция к уменьшению числа больных с НЖЭ и ЖЭ 2–5 класса по классификации В. Lown и М. Wolf ($p > 0,05$). Средняя частота НЖЭ в сутки у больных, имевших это нарушение ритма, достоверно уменьшилась на 18,2% ($p < 0,05$), а среднее число ЖЭ – на 13,0% ($p < 0,05$).

Одновременно у большинства больных (у 49 из 82 человек, 59,7%) отмечено статистически значимое увеличение дистанции 6-минутной ходьбы в среднем на 16,3% ($p < 0,01$) – с $288 \pm 9,4$ до $335 \pm 8,9$ м.

Тем не менее при анализе результатов повторного ЭхоКГ-исследования (табл. 4) существенной динамики таких показателей, как ММЛЖ, размеры камер сердца, ИС, признаки систолической и диастолической дисфункции ЛЖ обнаружено не было. Отсутствовала также динамика уровня систолического АД (с $143 \pm 3,2$ до $144 \pm 3,5$ мм рт. ст.) и диастолического АД (с $85 \pm 2,6$ до $83 \pm 2,0$ мм рт. ст.).

Эти данные вполне согласуются с результатами работ [17, 26] и подтверждают высказанное ранее предположение об отсутствии прямого влияния депрессивных расстройств у больных с ХСН на функциональное состояние ЛЖ. Тем не менее окончательное решение этого вопроса требует более длительного наблюдения и лечения больных с ХСН.

Добавим, что в ходе терапии Пантогамом актив серьезных нежелательных побочных эффектов, требовавших отмены препарата, выявлено не было. У 4-х больных (4,9%) отмечалась легкая тошнота, у 2-х (2,4%) – легкая головная боль, а у 5 (6,1%) – некоторые трудности засыпания, вызванные очень поздним приемом последней дозы ноотропа. Эти побочные эффекты наблюдались в течение первых 5–7 дней приема препарата, а затем проходили самостоятельно.

Таким образом, в результате курсового лечения больных с ХСН препаратом Пантогам актив в суточной дозе до 1800 мг/сут у большинства пациентов с признаками тревоги и депрессии наблюдаются значительная редукция ТДР, улучшение умственной работоспособности, памяти, внимания, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение вегетативной регуляции функций сердца и снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий, что сопровождается заметным улучшением качества жизни.

Следует подчеркнуть, что эффект курсового приема Пантогама актив у больных с ХСН вполне сопоставим с аналогичным эффектом современных антидепрессантов, например селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), способных, как известно, улучшать не только депрессивные симптомы, но и влиять на функцию

АКТИВНАЯ РАБОТА МЫСЛИ



Оригинальный ноотропный препарат с противотревожным действием

– «ноотранквилизатор»

- ▲ Улучшает когнитивные функции, снижает тревожность
- ▲ Способствует увеличению эффективности терапии ХСН:
 - Повышению толерантности к физической нагрузке
 - Улучшению вегетативной регуляции функций сердца
 - Снижению частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий
- ▲ Может применяться длительно без развития гиперстимуляции и синдрома отмены



тромбоцитов, иммунную систему и нейрогормональную активацию и улучшать прогноз больных с ХСН, перенесших ИМ [16, 17, 20]. Преимуществами применения Пантогама актив являются хорошая переносимость 8-недельного курса лечения, его сочетаемость с кардиотропной терапией, чрезвычайно редкое возникновение нежелательных побочных эффектов.

Выводы

1. Развитие ТДР у больных с ХСН сопровождается более выраженными нарушениями вегетативной регуляции функций сердца, несбалансированной гиперсимпатикотонией, более частым возникновением наджелудочковых и желудочковых аритмий, снижением толерантности к физической нагрузке, увеличением частоты госпитализаций и снижением качества жизни больных.

2. В результате курсового лечения больных с ХСН препаратом Пантогам актив за счет бимодального действия препарата у большинства пациентов с ХСН и признаками тревоги и депрессии наблюдаются улучшение качества жизни за счет значительной редукции умеренно выраженных ТДР, улучшение умственной работоспособности, памяти, внимания, повышение толерантности к физической нагрузке, улучшение вегетативной регуляции функций сердца и снижение частоты наджелудочковых и желудочковых аритмий, что сопровождается улучшением качества жизни больных.

Литература

1. Агеев Ф.Т. и др. Больные с ХСН в российской амбулаторной практике: особенности контингента, диагностики и лечения (по материалам исследования ЭПОХА—О—ХСН) // Сердечная недостаточность. 2004. Т. 5. № 1. С. 4–7 [Ageev F.T. i dr. Bol'nye s HSN v rossijskoj ambulatornoj praktike: osobennosti kontingenta, diagnostiki i lechenija (po materialam issledovanija JePOHA—O—HSN) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2004. T. 5. № 1. S. 4–7 (in Russian)].
2. LeMaitre J.P. Change in circulating cytokines after 2 forms of exercise training in chronic stable heart failure // Am. Heart. J. 2004. Vol. 147. P. 100–105.
3. Васюк Ю.А., Довженко Т.В. Особенности патогенетической взаимосвязи депрессии и сердечно-сосудистых заболеваний // Психические расстройства в общей медицине. 2007. Т. 2. № 1. С. 1–11 [Vasjuk Ju.A., Dovzhenko T.V. Osobennosti patogene-ticheskoj vzaimosvjazi depressii i serdechno-sosudistyh zabolevanij // Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2007. T. 2. № 1. S. 1–11 (in Russian)].
4. Оганов Р.Г. Депрессия в кардиологии: больше, чем фактор риска // Росс. нац. конгресс кардиологов: Мат-лы конгресса. М., 2003. С. 1–4 [Oganov R.G. Depressija v kardiologii: bol'she, chem faktor riska // Ross. nac. kongress kardiologov: Mat-ly kongressa. M., 2003. S. 1–4 (in Russian)].
5. Петрова Н.Н., Кутузова А.Э. Психосоматические аспекты ХСН // Психические расстройства в общей медицине. 2011. № 2. С. 23–28 [Petrova N.N., Kutuzova A.E. Psihosomaticheskie aspekty HSN // Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2011. № 2. S. 23–28 (in Russian)].
6. Rutledge T. et al. Depression in Heart Failure. A Meta-Analytic Review of Prevalence, Intervention Effects and Associations With Clinical Outcomes // J. Am. Coll. Cardiol. 2006. Vol. 48 (8). P. 1527–1537.
7. Blumenthal J.A., Lett H.S., Babyak M.A. et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery // Lancet. 2003. Vol. 362. P. 604–609.
8. Junger M. Depression increasingly predicts mortality in the course of congestive heart failure // Eur. J. Heart Fail. 2005. Vol. 7. P. 261–267.
9. Johnson T.J. Depression predicts repeated heart failure hospitalizations // J. Card. Fail. 2012. Vol. 18 (3). P. 246–252.
10. Шварц Ю.Г., Акимова Н.С., Мартынович Т.В. Анализ изменения белого вещества головного мозга и когнитивных расстройств у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и ишемической болезнью сердца // Саратовский научно-медицинский журнал. 2013. № 9 (1). С. 78–82 [Shvarc Ju.G., Akimova N.S., Martynovich T.V. Analiza izmenenija belogo veshhestva golovnoogo mozga i kognitivnyh rasstrojstv u pacientov s hronicheskoj serdechnoj nedostatochnost'ju i ishemicheskoj boleznu serdca // Saratovskij nauchno-meditsinskij zhurnal. 2013. № 9 (1). S. 78–82 (in Russian)].
11. Боголепова А.Н., Семушкина Е.Г., Смирнова М.Ю. Когнитивные функции у больных с кардиальной патологией // Лечащий врач. 2015. № 5.

- http://www.lvrach.ru/2010/05/13745375 [Bogolepova A.N., Semushkina E.G., Smirnova M.Ju. Kognitivnye funkcion u bol'nyh s kardial'noj patologiej // Lechashij vrach. 2015. № 5. http://www.lvrach.ru/2010/05/13745375/ (in Russian)].
12. Сейтенов Е.С. Реабилитация больных с нарушением вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы: Автореф. дисс. ... д.м.н. Алматы, 1996 [Seitenov E.S. Reabilitacija bol'nyh s narusheniem vegetativnoj reguljacji serdechno-sosudistoj sistemy: Avtoref. diss. ... d.m.n. Almaty, 1996 (in Russian)].
13. Лысенкова Н.О., Румянцев М.И., Жилина А.Н., Кратнов А.Е. Влияние вегетативной нервной регуляции на развитие сердечных аритмий у больных ишемической болезнью сердца // Медицинские науки. 2016, май [Lysenkova N.O., Rumjancev M.I., Zhilina A.N., Kratnov A.E. Vlijanie vegetativnoj nervnoj reguljacji na razvitie serdechnyh aritmij u bol'nyh ishemicheskoj boleznu serdca // Medicinskie nauki. 2016, maj (in Russian)].
14. Фонакин А.В., Самохвалова Е.В., Гераскина Л.А. Вегетативная регуляция сердца и риск кардиальных осложнений при ишемическом инсульте // Практическая ангиология. 2008. № 5 (16). С. 26 http://angiology.com.ua/ua-issue-article-157 [Fonjakin A.V., Samohvalova E.V., Geraskina L.A. Vegetativnaja reguljacija serdca i risk kardial'nyh oslozhenij pri ishemicheskom insulte // Prakticheskaja angiologija. 2008. № 5 (16). S. 26. http://angiology.com.ua/ua-issue-article-157 (in Russian)].
15. Программа КООРДИНАТА (клинико-эпидемиологическая программа изучения депрессии в кардиологической практике у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца): результаты терапевтической части многоцентрового исследования / Е. И. Чазов и др. // Тер. арх. 2006. Т. 78. № 4. С. 38–44 [Programma KOORDINATA (kliniko-jepidemiologicheskaja programma izucheniya depressii v kardiologicheskoj praktike u bol'nyh arterial'noj gipertoniej i ishemicheskoj boleznu serdca): rezul'taty terapevticheskoj chasti mnogocentrovogo issledovanija / E. I. Chazov i dr. // Ter. arh. 2006. T. 78. № 4. S. 38–44 (in Russian)].
16. Погосова Г.В. Депрессия – новый фактор риска ишемической болезни сердца и предиктор коронарной смерти // Кардиология. 2002. Т. 4. С. 86–91 [Pogosova G.V. Depressija – novyj faktor riska ishemicheskoj bolezni serdca i prediktor koronarnoj smerti // Kardiologija. 2002. T. 4. S. 86–91 (in Russian)].
17. Янковская В.Л. Депрессия и ХСН // Молодой ученый. 2014. № 17. С. 223–227 [Jankovskaja V.L. Depressija i HSN // Molodoy uchenyj. 2014. № 17. S. 223–227 (in Russian)].
18. Allman E., Berry D., Nasir L. Depression and coping in heart failure patients: a review of the literature // J. Cardiovasc. Nurs. 2009. Vol. 24 (2). P. 106–117.
19. Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара // Психические расстройства в общей медицине. 2009. № 2. С. 40–43 [Medvedev V.E., Albantova K.A. Pantogam aktiv pri lechenii nevroticheskikh, svjazzannyh so stressom i somatoformnyh rasstrojstv u bol'nyh kardiologicheskogo stacionara // Psihicheskie rasstrojstva v obshhej medicine. 2009. № 2. S. 40–43 (in Russian)].
20. Погосова Г.В. Депрессия у больных ишемической болезнью сердца и новые возможности ее лечения // Consilium Medicum. 2002. Т. 4. № 5. С. 22–26 [Pogosova G.V. Depressija u bol'nyh ishemicheskoj boleznu serdca i novye vozmozhnosti ee lechenija // Consilium Medicum. 2002. T. 4. № 5. S. 22–26 (in Russian)].
21. Ковалев Г.И. с соавт. Качественные и количественные взаимодействия пантогама и Пантогама актив с рецепторами нейромедиаторов in vitro // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2012. № 112 (3). С. 39–43 [Kovalev G.I. s soavt. Kachestvennye i kolichestvennye vzaimodejstvia pantogama i Pantogama aktiv s receptorami neyromediatorov in vitro // Zhurnal neurologii i psihiatrii im. S.S. Korsakova. 2012. № 112 (3). S. 39–43 (in Russian)].
22. Медведев В.Э., Фролова В.И. и др. Новые возможности фармакотерапии психических расстройств у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Журнал неврологии и психиатрии. 2014. № 9. С. 30–37 [Medvedev V.E., Frolova V.I. i dr. Novye vozmozhnosti farmakoterapii psihicheskikh rasstrojstv u pacientov s serdechno-sosudistymi zabolevanijami // Zhurnal neurologii i psihiatrii. 2014. № 9. S. 30–37 (in Russian)].
23. Медведев В.Э., Зверев К.В. Возможности ноотропной терапии пограничных психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в условиях кардиологического стационара // Архив внутренней медицины. 2013. № 1 (9) [Medvedev V.E., Zverev K.V. Vozmozhnosti nootropnoj terapii pogranichnyh psihicheskikh rasstrojstv u pacientov, perenessih ostryj koronarnyj sindrom v uslovijah kardiologicheskogo stacionara // Arhiv# vnutrennej mediciny. 2013. № 1 (9) (in Russian)].
24. Бакаев Р.Г. Особенности формирования, прогрессирования и результатов длительной медикаментозной терапии у больных ИБС, перенесших инфаркт миокарда: Автореф. дисс. ... д.м.н. М., 2010. 50 с. [Bakaev R.G. Osobennosti formirovaniya, progressirovaniya i rezul'tatov dlitel'noj medikamentoznoj terapii HSN u bol'nyh IBS, perenessih infarkt miokarda: Avtoref. diss. ... d.m.n. M., 2010. 50 s. (in Russian)].
25. Carney R. Depression, Heart Rate Variability and Acute Myocardial Infarction // Circulation. 2001. Vol. 104. P. 2024–2028.
26. Гаева Д.Б. Влияние медикаментозной коррекции депрессии на качество жизни пациентов, страдающих гипертонической болезнью, осложненной ХСН: Автореф. дисс. ... к.м.н. М., 2011. 27 с. [Gaeva D.B. Vlijanie medikamentoznoj korrekcii depressii na kachestvo zhizni pacientov, stradajushih gipertонической boleznu, oslozhennoj HSN: Avtoref. diss. ... k.m.n. M., 2011. 27 s. (in Russian)].

Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом

Профессор А.Ю. Рунихин¹, к.м.н. А.К. Рагозин¹, профессор Н.К. Рунихина²

¹ ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

² Российский геронтологический научно-клинический центр, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье отражено современное представление о диагностических критериях метаболического синдрома (МС), его клинических проявлениях, патогенезе артериальной гипертензии у больных с МС. Приведены показания к назначению медикаментозной антигипертензивной терапии, обозначен целевой уровень артериального давления (АД) при МС, протекающем с артериальной гипертензией. Отдельно анализируются целевые значения АД в зависимости от наличия или отсутствия сахарного диабета у пациентов с МС. Представлена характеристика различных классов антигипертензивных препаратов, применяемых для контроля уровня АД у больных с МС. Обсуждаются достоинства ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ), блокаторов рецепторов ангиотензина II, антагонистов кальция и селективного агониста имидазольных рецепторов моксонидина как наиболее предпочтительных антигипертензивных средств у таких пациентов. Дана сравнительная характеристика различных схем комбинированной антигипертензивной терапии при МС. Акцентируется внимание на рекомендациях Европейского общества кардиологов и Российского кардиологического общества: наиболее рациональными схемами комбинированной двухкомпонентной антигипертензивной терапии при МС являются сочетания препарата, действующего на ренин-ангиотензиновую систему, с антагонистом кальция или диуретиком. Обозначены клинические ситуации, в которых оптимальным вариантом антигипертензивного лечения может быть сочетание моксонидина с иАПФ или блокатором рецепторов ангиотензина II. Представлены рекомендованные для больных с МС рациональные комбинации, состоящие из 3, 4, 5 или 6 антигипертензивных препаратов.

Ключевые слова: метаболический синдром, артериальная гипертензия, моксонидин, антигипертензивные препараты, комбинированная антигипертензивная терапия.

Для цитирования: Рунихин А.Ю., Рагозин А.К., Рунихина Н.К. Лечение артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом // РМЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 579–584.

ABSTRACT

Treatment of hypertension in metabolic syndrome

A.Yu. Runikhin¹, A.K. Ragozin¹, N.K. Runikhina²

¹ N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

² Russian Gerontology Scientific and Clinical Center, Moscow, Russia

Summary

The paper discusses current diagnostic criteria of metabolic syndrome, its clinical manifestations, and pathogenesis of hypertension (HP) in metabolic syndrome. Indications for initiating antihypertensive therapy and target blood pressure (BP) levels in metabolic syndrome with HP are summarized. Target BP depending on the presence or absence of diabetes in metabolic syndrome is assessed. Various classes of antihypertensive drugs used to control BP in metabolic syndrome are described. The advantages of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, angiotensin II receptor blockers, calcium antagonists, and selective agonist of imidazoline receptor (moxonidine) as preferred antihypertensive medications in these patients are discussed. Different combined regimes of antihypertensive therapy in metabolic syndrome are compared. According to the Guidelines of European Society of Cardiology and Russian Society of Cardiology, renin-angiotensin system blocking drug with calcium antagonist or diuretic is the most rational two-component antihypertensive combination in metabolic syndrome. Possible clinical situations in which moxonidine with ACE inhibitor or angiotensin II receptor blocker can be considered as an optimal antihypertensive regimen are reviewed. Efficient antihypertensive combination therapy in metabolic syndrome may include three, four, five, or six drugs.

Key words: metabolic syndrome, hypertension, moxonidine, antihypertensive drugs, combination therapy of hypertension.

For citation: Runikhin A.Yu., Ragozin A.K., Runikhina N.K. Treatment of hypertension in metabolic syndrome // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 579–584.

В 2009 г. разработана новая диагностическая концепция метаболического синдрома (МС), утвержденная консенсусным решением Международной федерации диабета, Американской ассоциации сердца, Международного общества по изучению ожирения и др. [1]. В соответствии с этой концепцией выделяют 5 равнозначных критериев (признаков) МС: абдоминальное ожирение (объем талии > 80 см для женщин и

> 94 см для мужчин европейского происхождения); уровень триглицеридов (ТГ) $\geq 1,7$ ммоль/л; уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) < 1,3 ммоль/л для женщин и < 1,0 ммоль/л для мужчин; уровень артериального давления (АД) $\geq 130/85$ мм рт. ст.; уровень глюкозы в венозной плазме, взятой натощак, $\geq 5,6$ ммоль/л. Наличие у пациента МС считается подтвержденным, если у него выявлены любые 3 критерия из числа перечисленных выше [1].

Необходимо отметить, что российские кардиологи пока придерживаются старой дефиниции МС, согласно которой абдоминальное ожирение рассматривается в качестве обязательного критерия МС [2, 3].

Новая диагностическая концепция МС предполагает возможность выявления этого синдрома даже у некоторых больных с нормальной массой тела [1, 4]. Вместе с тем у преобладающего большинства пациентов с МС имеются инсулинорезистентность (ИР), абдоминальное ожирение, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ) и нарушения углеводного обмена [4]. У пациентов с МС также нередко выявляют гиперурикемию, гиперкоагуляционный синдром, повышение уровня С-реактивного белка, измеряемого высокочувствительным методом, и микроальбуминурию. При МС в 2 раза повышается риск возникновения ИБС и в 5 раз – сахарного диабета (СД) 2-го типа [4].

Главной причиной возникновения ожирения, АГ, дислипидемии и гипергликемии у большей части пациентов с МС является ИР. В данной статье целесообразно осветить роль ИР в формировании АГ. В условиях ИР снижается продукция оксида азота в эндотелии, что приводит к вазоконстрикции и гипертрофии мышечной оболочкой резистивных сосудов. У пациентов с ИР повышается активность симпатической нервной системы, способствуя дополнительному росту АД. Резистентность к инсулину со стороны гладкомышечных клеток сосудов снижает активность натрий-калиевой АТФ-азы, усиливает вход ионов кальция в эти клетки и приводит к спазму артерий и артериол. У многих пациентов с МС формированию СД предшествует появление компенсаторной гиперинсулинемии. ИР всегда усугубляет гиперинсулинемию. В свою очередь повышенная продукция инсулина является самостоятельной причиной гипертрофии сосудистой стенки, приводит к стимуляции синтеза ангиотензина II в тканях и усилению реабсорбции натрия и воды в канальцах нефрона. Представление о патогенезе АГ при МС позволяет осуществить правильный выбор наиболее эффективных антигипертензивных препаратов.

Стратегия лечения АГ при МС коренным образом зависит от наличия у пациентов СД. Показания к назначению антигипертензивных препаратов пациентам с МС, протекающим без СД, полностью соответствуют общим правилам лечения АГ у пациентов с эугликемией. У больных с сочетанием МС и АГ 1-й степени (без СД) медикаментозное лечение гипертензии начинают немедленно, только если у них имеются признаки высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска [5]. При отсутствии таких признаков вмешательство начинают с немедикаментозного лечения АГ в течение нескольких недель [2]. Если у больного МС уровень АД соответствует АГ 2-й степени, антигипертензивные препараты назначают сразу же при наличии у пациента не менее 3-х кардиоваскулярных факторов риска [2, 5]. Все пациенты с АГ 3-й степени (независимо от наличия у них МС и величины сердечно-сосудистого риска) нуждаются в немедленном назначении медикаментозной терапии в сочетании с немедикаментозным лечением АГ [2, 5].

У больных СД 2-го типа МС выявляют практически всегда. Таким пациентам Американская диабетологическая ассоциация (АДА) предписывает соблюдать модифициро-

ванный образ жизни (он практически не отличается от правил немедикаментозного лечения АГ), если уровень АД $\geq 120/80$ мм рт. ст. [6].

Антигипертензивная терапия

Пациентам с СД (включая больных с МС) европейские и американские эндокринологи и кардиологи рекомендуют сразу же начинать медикаментозное лечение АГ, если уровень АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. [2, 5, 6, 7]. АДА выделяет особую категорию пациентов – молодых больных с СД, у которых можно рассмотреть вопрос о назначении антигипертензивных препаратов уже при уровне АД $\geq 130/80$ мм рт. ст., если это лечение не будет отрицательно влиять на азотовыделительную функцию почек и состояние органов-мишеней [6]. Европейское общество кардиологов (ЕОК) допускает назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) некоторым больным с диабетическим или недиабетическим поражением почек, если у них имеется протеинурия, а уровень АД $\geq 130/80$ мм рт. ст. [5]. Российская ассоциация эндокринологов (РАЭ) рекомендует назначать иАПФ или БРА пациентам с СД и микроальбуминурией (или протеинурией) даже при нормальном уровне АД [8]. Однако такая рекомендация нам представляется не вполне обоснованной с учетом возрастания риска неблагоприятных исходов при чрезмерном снижении АД у больных СД [2, 5].

Целевой уровень АД у пациентов с МС, протекающим без СД, – ниже $140/90$ мм рт. ст. [5]. Целевой уровень АД у большинства пациентов с СД составляет $130-139/80-85$ мм рт. ст. [2, 4–6]. Снижение АД ниже этих значений в большинстве случаев не приводит к дополнительному уменьшению сердечно-сосудистого и почечного риска (исследования ACCORD, INVEST, ROADMAP, VALUE, FEVER) и даже может повышать риск смертельных исходов у отдельных больных, как это было установлено в рандомизированном клиническом исследовании (РКИ) INVEST [5]. Исключение составляют пациенты с СД, протекающим с протеинурической стадией хронической болезни почек (ХБП). У них допускается снижать АД $< 130/85$ мм рт. ст. под тщательным контролем скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [2, 4, 5, 8]. РАЭ рекомендует также снижать АД $< 130/85$ мм рт. ст. у пациентов с СД, протекающим с ХБП 4-й стадии [8]. В американских и европейских рекомендациях предлагается не снижать АД $< 120/70$ мм рт. ст. [5, 7]. Рекомендации Российского кардиологического общества (РКО) допускают снижение АД до $110/70$ мм рт. ст. [2]. Нижний предел допустимого снижения АД, предложенный РКО, нам представляется чрезмерным, т. к. в РКИ ROADMAP, включавшем больных с сочетанием СД, АГ и ИБС, было показано, что снижение АД $< 120/70$ мм рт. ст. привело к недостоверному, но значительному (в 5 раз!) увеличению риска смертельного острого инфаркта миокарда (ИМ) и внезапной смерти [9].

Наиболее предпочтительными антигипертензивными препаратами при МС являются иАПФ, БРА, антагонисты кальция (АК) [5] и селективный агонист I_1 -имидазолиновых рецепторов моксонидин [2]. Кардиологи и эндокринологи всех стран считают необходимым всем больным с МС назначать иАПФ или БРА, если у

этих пациентов есть показания к медикаментозному лечению АГ и отсутствуют противопоказания к назначению данных препаратов [2, 4–8]. Такой подход к лечению пациентов с МС объясняется тем, что именно иАПФ и БРА наиболее эффективно предотвращают трансформацию бессимптомного (субклинического) поражения органов-мишеней в клинически значимое тяжелое поражение этих органов [2, 5, 8]. Более того, иАПФ и БРА позволяют в ряде случаев добиться обратного развития бессимптомного поражения органов [5]. Важными достоинствами иАПФ и БРА являются наиболее мощный нефропротективный эффект по сравнению с другими препаратами [5, 7], способность уменьшать ИР [8, 10], улучшать реологические свойства крови [10], улучшать структуру сосудистой стенки [11, 12], препятствовать прогрессированию атеросклероза [5], предотвращать атеротромботические осложнения [8], уменьшать частоту возникновения пароксизмов фибрилляции предсердий (ФП) [5], снижать риск возникновения СД 2-го типа [5, 8, 13], улучшать гликемические показатели [5, 13, 14], уменьшать степень выраженности гиперурикемии. иАПФ и БРА более эффективно, чем другие антигипертензивные препараты, купируют клинические проявления хронической сердечной недостаточности (ХСН) и снижают смертность этих больных [5], они лучше всех остальных медикаментозных средств уменьшают выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ) [5]. В РКИ APIDO показано, что некоторые БРА уменьшают степень выраженности абдоминального ожирения.

АК у больных с МС, протекающим с АГ, продемонстрировали способность уменьшать степень выраженности каротидного и коронарного атеросклероза [5], снижают риск атеротромботических осложнений [5, 8], уменьшают гипертрофию ЛЖ [5]. Они эффективнее других антигипертензивных средств уменьшают дисфункцию эндотелия [5]. У пожилых пациентов с изолированной систолической АГ АК лучше других антигипертензивных препаратов снижают риск инсульта – особенно у больных СД 2-го типа [5, 8]. Некоторые АК обладают выраженным нефропротективным действием (верапамил, лерканидипин).

РКО и ЕОК важную роль в лечении АГ у больных с МС отводят моксонидину [2]. Этот препарат является единственным представителем агонистов I_1 -имидазолиновых рецепторов, с которым проводились специально спланированные многоцентровые РКИ, выполненные на больных с АГ (включая пациентов с МС). На сегодняшний день моксонидин формально относят к дополнительным антигипертензивным препаратам. Однако дополнительным этот препарат можно считать лишь у таких пациентов с АГ, у которых нет МС, ИР, нарушений углеводного обмена и отсутствует высокий риск возникновения СД 2-го типа. У таких пациентов моксонидин обычно используют при рефрактерном течении АГ [5]. У пациентов с АГ, сформировавшейся на фоне МС, моксонидин применяется гораздо чаще [2]. Особенно высока значимость моксонидина у пациентов с любой формой гипергликемии. В частности, при нарушенной гликемии натощак, нарушенной толерантности к глюкозе, СД 2-го типа моксонидин можно считать не дополнительным, а одним из основных антигипертензивных препаратов [2]. Это связано с тем, что мок-

сонидин наиболее эффективно (по сравнению с другими гипотензивными препаратами) уменьшает выраженность ИР [8], которая имеется почти у всех пациентов с МС и достигает наивысшей степени у пациентов с гипергликемией.

Справедливости ради необходимо отметить, что некоторые иАПФ, БРА и даже отдельные бета-блокаторы (ББ) (небиволол, карведилол) тоже снижают ИР. Однако моксонидин уменьшал ИР гораздо сильнее (на 21%), чем перечисленные выше препараты [15]. Кроме того, влияние моксонидина на ИР оценивали при помощи эугликемического клэмп-теста, т. е. применялся самый точный и надежный способ исследования ИР. Влияние других антигипертензивных средств на резистентность к инсулину оценивали при помощи гомеостатической модели исследования ИР (НОМА-IR). Такой способ определения ИР является менее информативным и не позволяет исключить ошибки в вычислении данного показателя.

Сопоставление влияния моксонидина и антидиабетического препарата метформина на ИР (в исследовании ALMAZ) показало, что они обладают приблизительно одинаковым влиянием на этот показатель [16].

В отличие от всех остальных антигипертензивных препаратов моксонидин усиливает прандиальную секрецию инсулина за счет стимуляции имидазолиновых рецепторов бета-клеток [17]. На 17-й научной конференции Международного общества по изучению АГ в Амстердаме профессор Steven M. Haffner доложил экспериментальные данные о наличии у моксонидина инсулиноподобного действия. У мышей с ожирением выделяли мышечные клетки диафрагмы и помещали их в раствор глюкозы. Добавление моксонидина в этот раствор (по сравнению с физиологическим раствором) усиливало захват глюкозы и синтез гликогена данными клетками.

Столь разнообразное воздействие моксонидина на механизмы, регулирующие углеводный статус, позволяет этому препарату улучшать гликемические показатели у больных СД [8, 18]. Моксонидин у пациентов с СД 2-го типа достоверно снизил уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, а также на 0,73 процентного пункта снизил уровень гликированного гемоглобина [19]. Хотелось бы отметить, что такие официально признанные антидиабетические препараты, как акарбоза, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 [8] и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа [20] приблизительно в той же степени снижают гликированный гемоглобин.

Важными свойствами моксонидина являются его способность уменьшать гипертрофию ЛЖ, улучшать диастолическую функцию миокарда [2], улучшать суточный профиль АД – уменьшать вариабельность и увеличивать степень ночного снижения АД [19]. Моксонидин снижает протеинурию, микроальбуминурию [2, 19], замедляет темпы падения СКФ и увеличивает почечный кровоток при АГ. Эти качества препарата имеют важное значение при МС, протекающем с АГ, т. к. у больных с МС риск формирования ХБП повышен. В этом контексте необходимо отметить, что далеко не все антигипертензивные препараты обладают нефропротекторными свойствами, а некоторые из них могут даже усилить микроальбуминурию.

В отличие от большинства других антигипертензивных препаратов моксонидин благоприятно влияет на показатели липидного спектра крови: достоверно на 29% снижает уровень ТГ [19], на 22% снижает холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) [19], повышает уровень ХС ЛПВП [18, 19]. Моксонидин снижает вес у пациентов с избыточной массой тела [21]. Подобные эффекты моксонидина имеют клиническую значимость при МС, который почти всегда протекает с дислипидемией и ожирением.

В настоящее время создана новая лекарственная форма моксонидина – отечественный препарат Моксарел.

При МС моксонидин чаще всего используют в составе комбинированной антигипертензивной терапии, которая включает 3 или 4 гипотензивных препарата. У некоторых пациентов с МС моксонидин используется в составе двойной комбинации антигипертензивных медикаментов – с АК или иАПФ или БРА [2].

При МС, протекающем с АГ, могут также использоваться такие антигипертензивные препараты, как диуретики и ББ. Вместе с тем кардиологи и эндокринологи призывают назначать диуретики и ББ таким больным с большой осторожностью. Во-первых, при МС не следует использовать эти препараты в качестве единственного антигипертензивного средства [4, 5], а также не назначать комбинированное лечение этими двумя препаратами [5]. Во-вторых, включение диуретиков или ББ в общую схему лечения больных с МС должно производиться только при наличии специальных показаний к их применению [4, 5], о чем будет сказано ниже. Следует не забывать результатов метаанализа W.J. Elliott, в котором установлено, что при монотерапии эссенциальной гипертензии ББ, а особенно при монотерапии диуретиком достоверно повышается риск возникновения СД 2-го типа [13].

Диуретики при АГ используют в основном для усиления гипотензивного действия других препаратов. У некоторых больных с МС без включения диуретиков в общую схему лечения АГ не удается достичь целевого уровня АД. Это связано с тем, что при МС нередко формируется объем-зависимая форма АГ, которая плохо поддается лечению, если не используются мочегонные средства. Диуретики у этих пациентов следует использовать с осторожностью, т. к. они могут усилить некоторые метаболические нарушения, свойственные МС: может усиливаться гиперурикемия, средние и большие дозы тиазидных и сульфаниламидных диуретиков могут усугубить дислипидемию и нарушения углеводного обмена. Тиазидные диуретики могут повысить риск возникновения СД 2-го типа при МС [4].

ББ, безусловно, показаны таким пациентам с МС, у которых имеются сопутствующая ИБС, ХСН, аневризма аорты или перманентная ФП [5]. Липофильные препараты этой группы есть резон использовать в общей схеме лечения пациентов с высоким риском развития фибрилляции желудочков [5]. У больных с АГ, протекающей без указанных здесь особенностей, ББ являются наименее предпочтительными препаратами по сравнению с перечисленными выше антигипертензивными средствами [7].

ББ также можно применять у больных с рефрактерным течением АГ при МС [5]. Обычно ББ у таких больных добавляют в качестве 4-го антигипертензивного препарата

[7]. Во избежание негативного влияния блокаторов бета-адренергических рецепторов на показатели липидного и углеводного обмена целесообразно использовать только кардиоселективные ББ (предпочтительней небиволол) или неселективный препарат с вазодилатирующими свойствами карведилол [5].

ББ иногда могут усугублять выраженность ожирения [5]. В этом случае их следует заменить на другой антигипертензивный препарат.

Комбинированная антигипертензивная терапия

Большинство пациентов с АГ, развившейся на фоне МС, нуждаются в комбинированной [5, 6] антигипертензивной терапии (особенно больные с СД). При этом хотя бы один из препаратов рекомендуется назначать на ночь, что позволяет дополнительно снизить общую смертность и сердечно-сосудистый риск [4, 6, 22].

Для лечения АГ при МС часто применяют комбинацию иАПФ (или БРА) с АК (комбинация № 1). В состав этой комбинации входят только наиболее предпочтительные при МС препараты.

У многих пациентов с МС АГ протекает в объем-зависимой форме, для которой характерны высокая чувствительность к прогипертензивному действию поваренной соли и употребляемой жидкости. У этих больных в большинстве случаев бывает трудно снизить АД без применения диуретиков. Рациональной схемой лечения данных пациентов является комбинация иАПФ (или БРА) с диуретиком (комбинация № 2).

Комбинации № 1 и № 2 признаны наилучшими схемами лечения больных с МС, включая пациентов с СД [2, 4–6]. Сопоставление эффективности комбинаций № 1 и № 2 проведено в РКИ ACCOMPLISH [23]. Установлено, что у пациентов, принимавших комбинацию № 1, был достоверно ниже риск ИМ (на 22%), сердечно-сосудистой смертности (на 20%) и ниже риск формирования терминальной почечной недостаточности.

Если у пациентов с МС АГ протекает не в объем-зависимой форме и имеются признаки непереносимости АК, то у них рациональным вариантом лечения будет комбинация иАПФ (или БРА) с моксонидином (*Моксарел*) – комбинация № 3. При использовании комбинации № 3 есть возможность оказать максимально благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обмена и в наибольшей степени уменьшить ИР. Комбинация № 3 характеризуется формированием хорошего гипотензивного эффекта. Антигипертензивный эффект моксонидина в комбинации с другими препаратами (диуретиком, АК, иАПФ) оценивался в исследовании TOPIC. Установлено, что сочетание моксонидина с амлодипином снижает АД до целевого уровня в 2 раза чаще, чем комбинация моксонидина и гидрохлоротиазида, и в 1,5 раза чаще, чем комбинация моксонидина с рамиприлом.

В редких случаях АГ у больных с МС лечат комбинацией АК и диуретика (комбинация № 4) [8]. Эту комбинацию назначают больным, которым противопоказаны как иАПФ, так и БРА. Комбинация № 4 при СД 2-го типа снижает риск ИМ и сердечной недостаточности хуже, чем комбинации №1 и № 2 [6].

Назначение двойной комбинации иАПФ (или БРА) плюс ББ (комбинация № 5) оправданно у таких пациентов с МС, у которых АГ сочетается с ИБС или ХСН, или ФП [5, 7].

МОКСАРЕЛ®

современное
гипотензивное средство
центрального действия

МОКСОНИДИН
таблетки

0,2 мг и **0,4** мг №30



*На высоте ВВЫ,
а не давление*



Терапия моксонидином:

- ✓ Эффективно контролирует АД*
- ✓ На 21 % улучшает индекс чувствительности к инсулину**
- ✓ Улучшает показатели липидного и углеводного обменов у пациентов с АГ и МС**

Реклама

* Чазова И. Шлайх М. журнал Гипертензия, 2013 (Chazova I, Schlaich M P. Int J Hypertens. 2013; 2013: 541689).

** Хейни А. Литхелл Х. журнал Гипертензия, 1999 (стр. 29–35) (Haenni A, Lithell H. J Hypertens Suppl. 1999 Aug; 17(3): S29–S35).
Телефон горячей линии: 8-800-2000-305.

ВЕРТЕКС
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

В случае если сочетание 2-х антигипертензивных препаратов не позволяет достичь целевого уровня АД, оптимальным вариантом антигипертензивной терапии могут быть следующие тройные комбинации [5]: иАПФ (или БРА) плюс АК плюс диуретик (комбинация № 6), либо иАПФ (или БРА) плюс АК плюс ББ (комбинация № 7). Комбинация № 7 обычно используется в случае, если у пациента помимо МС и АГ есть еще ИБС или ХСН [5].

В соответствии с последними рекомендациями ЕОК при МС нежелательно назначать двойную комбинацию антигипертензивных средств, состоящую из ББ и диуретика [4, 5]. Установлено, что на фоне применения такой комбинации антигипертензивных препаратов достоверно на 18% повышается риск формирования СД 2-го типа по сравнению с таковым на фоне применения других схем антигипертензивной терапии [5, 13]. При проведении исследований LIFE и ASCOT установлено, что у пациентов с сочетанием СД и АГ, принимавших диуретик вместе с ББ, на 16% повышался сердечно-сосудистый риск, были выше уровни гликированного гемоглобина и атерогенных липопротеидов, чем у больных, применявших комбинацию №1 или №2 [5, 24].

У пациентов с МС, протекающим с рефрактерной АГ, проводят гипотензивную терапию, которая включает от 4 до 6 антигипертензивных препаратов: препарат, действующий на ренин-ангиотензиновую систему (иАПФ или БРА), АК, диуретик, моксонидин, ББ. При необходимости (и при отсутствии противопоказаний) гипотензивный эффект усиливают за счет включения в общую схему лечения таких гипотензивных средств, как доксазозин, спиронолактон или эплеренон [5]. *При назначении комбинации №3 моксонидина с иАПФ или БРА достигается наибольшее благоприятное влияние на показатели углеводного, липидного обмена, в наибольшей степени снижается ИР, а также достигается уверенный контроль АД у пациентов с МС и АГ.*

В заключение необходимо отметить, что антигипертензивная терапия является чрезвычайно важным элементом лечения больных с МС, протекающим с АГ. Адекватная комбинация антигипертензивных препаратов у таких пациентов позволяет не только снизить риск смерти и острых сосудистых катастроф, но и уменьшить ИР (как ключевой фактор патогенеза МС у большинства пациентов), улучшить показатели липидного и углеводного обмена, структуру и функцию резистивных сосудов.

Литература

1. Alberti K.G., Eckel R.H., Grundy S.M. et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; and International association for the study of obesity // *Circulation*. 2009. Vol. 120. P. 1640–1645.
2. Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. и др. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // *Кардиологический вестник*. 2015. № 10 (1). С. 3–30 [Chazova I.E., Oshhepkova E.V., Zhernakova Ju.V. i dr.

- Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii // *Kardiologicheskij vestnik*. 2015. № 10 (1). С. 3–30 (in Russian)].
3. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом РМОАГ. М., 2013. Cardioweb.ru/files/klinicheskie-rekomendacii/diagnostika_i_lechenie_metabolicheskogo_sindroma [Rekomendacii po vedeniju bol'nyh s metabolicheskim sindromom RMOAG. M., 2013 (in Russian)].
4. Ryden L., Grant P.J., Anker S.D. et al. ESC Guidelines on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the task force on diabetes, prediabetes, and cardiovascular diseases of the European society of cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European association for the study of diabetes (EASD) // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 3035–3087.
5. Mancia G., Fagard R., Narkiewicz R. et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension. The task force for the management of arterial hypertension of the European society of hypertension (ESH) and of the European society of cardiology (ESC) // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34. P. 2159–2219.
6. American diabetes association. Standards of medical care in diabetes – 2015 // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38, Suppl. 1. P. 1–93.
7. James P.A., Oparil S., Carter B.L. et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth joint national committee (JNC8) // *JAMA*. 2014. Vol. 311. P. 507–520.
8. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации / под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. 7-й вып. // *Сахарный диабет*. 2015. № 18 (1). С. 1–112 [Algoritmy specializirovannoj medicinskoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. Klinicheskie rekomendacii / pod red. Dedova I.I., Shestakovoj M.V. 7-j vyp. // *Saharnyj diabet*. 2015. № 18 (1). С. 1–112 (in Russian)].
9. Haller H., Ito S., Izzo J.L.Jr. et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes // *N Engl J Med*. 2011. Vol. 364 (10). P. 907–917.
10. Izzo J.L.Jr., Zion A.S. Value of angiotensin receptor blocker therapy in diabetes // *J Clin Hypertens*. 2011. Vol. 13 (4). P. 290–295.
11. Jung A.D., Kim W., Park S.H. et al. The effect of telmisartan on endothelial function and arterial stiffness in patients with essential hypertension // *Korean Circ J*. 2009. Vol. 39 (5). P. 180–184.
12. Ahimastos A.A. Ramipril reduces large-artery stiffness in peripheral arterial disease and promotes elastogenic remodeling in cell culture // *Hypertension*. 2005. Vol. 45. P. 1194–1199.
13. Elliott W.J., Meyer P.M. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis // *Lancet*. 2007. Vol. 369 (9557). P. 201–207.
14. Vitale C., Mercuro G., Castiglioni C. et al. Metabolic effect of telmisartan and losartan in hypertensive patients with metabolic syndrome // *Cardiovasc Diabetol*. 2005. Vol. 4. P. 6–13.
15. Haenni A., Lithell H. Moxonidine improves insulin sensitivity in insulin-resistant hypertensives // *J Hypertens Suppl*. 1999. Vol. 17 (3). P. 29–35.
16. Дедов И.И. Результаты исследования ALMAZ: впервые показано, что моксонидин повышает чувствительность к инсулину у больных артериальной гипертензией с ожирением // *Ожирение и метаболизм*. 2006. № 1. С. 50–51 [Dedov I.I. Rezul'taty issledovaniya ALMAZ: vpervye pokazano, chto moksonidin povyshayet chuvstvitel'nost' k insulinu u bol'nyh arterial'noj gipertenziej s ozhireniem // *Ozhirenie i metabolism*. 2006. № 1. С. 50–51 (in Russian)].
17. Prell G.D., Martinelli G.P., Holstein G.R. et al. Imidazoleacetic acid-ribotide: an endogenous ligand that stimulates imidazole(in) receptors // *Proc Natl Acad Sci USA*. 2004. Vol. 101 (37). P. 13677–13682.
18. Chazova I., Almazov V.A., Shlyakhto E. Moxonidine improves glycaemic control in mildly obese patients with metabolic hypertension syndrome: a comparison with metformin // *Diabetes Obes Metab*. 2006. Vol. 8. P. 456–465.
19. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Смагина Л.В. Роль гиперсимпатикотонии в развитии артериальной гипертензии у пациентов с метаболическим синдромом: возможности патогенетически обоснованной терапии // *Тер. архив*. 2004. № 76 (12). С. 27–32 [Ametov A.S., Demidova T.Ju., Smagina L.V. Rol' gipersimpatikotonii v razvitanii arterial'noj gipertonii u pacientov s metabolicheskim sindromom: vozmozhnosti patogeneticheski obosnovannoj terapii // *Ter. arhiv*. 2004. № 76 (12). С. 27–32 (in Russian)].
20. Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B. et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes // *Diabetes Care*. 2015. Vol. 38. P. 140–149.
21. Karlafti E., Hatzitolios A., Savopoulos Ch. The role of moxonidine, a second generation centrally acting antihypertensive agent as antihypertensive therapy in the obese // *Hippokratia*. 2014. Vol. 18 (2). P. 189.
22. Hermida R.C., Ayala D.E., Mojon A., Fernandez J.R. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2011. Vol. 34. P. 1270–1276.
23. Jamerson K., Weber M.A., Bakris G.L. et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients // *N Engl J Med*. 2008. Vol. 359. P. 2417–2428.
24. Rothwell P.M., Howard S.C., Dolan E. et al. Effects of beta blockers and calcium-channel blockers on within-individual variability in blood pressure and risk of stroke // *Lancet Neurol*. 2010. Vol. 9. P. 469–480.

Антиангинальная и антиатеросклеротическая эффективность стандартной терапии ИБС, ее комбинации с изосорбида динитратом и никорандилом у пациентов со стенокардией и ожирением

Ю.А. Солодова, профессор А.С. Адамчик

ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Краснодар

РЕЗЮМЕ

Актуальность: в связи с неуклонным ростом числа больных ИБС с ожирением поиск новых подходов к лечению пациентов с ожирением, страдающих стенокардией, является весьма актуальным.

Цель: исследовать антиишемические и антиатеросклеротические эффекты стандартной терапии ИБС, терапии с включением препарата никорандил (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») и изосорбида динитрата при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением.

Материалы и методы: включено 93 пациента со стенокардией напряжения I–III ФК, рандомизированных на 3 группы. Все больные получали стандартную терапию ИБС. Больным 2-й группы к терапии был добавлен изосорбида динитрат, больным 3-й группы – никорандил. Обследование больных включало определение веса, роста и ИМТ, ЭхоКГ, велоэргометрию (ВЭМ), ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий, пробу с реактивной гиперемией, определение содержания в крови высокочувствительного С-реактивного белка (Вч-СРБ), фибриногена, общего ХС, ЛПНП, ТГ, изучалась потребность в нитроглицерине до и после 24 нед. лечения.

Результаты: включение в состав стандартной терапии ИБС никорандила или изосорбида динитрата приводит к более значимым изменениям клинического течения заболевания, уменьшению дисфункции эндотелия и процессов атерогенеза, снижает уровень провоспалительных маркеров. Данные эффекты были более выражены в подгруппах больных с нормальным и избыточным весом, чем в подгруппах с ожирением.

Заключение: высокая распространенность ожирения в популяции и его роль в патогенезе ИБС требуют более детального изучения этой проблемы, комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих стенокардией в сочетании с избыточным весом и ожирением.

Для цитирования: Солодова Ю.А., Адамчик А.С. Антиангинальная и антиатеросклеротическая эффективность стандартной терапии ИБС, ее комбинации с изосорбида динитратом и никорандилом у пациентов со стенокардией и ожирением // РМЖ. Кардиология. 2016. № 9. С. 585–590.

ABSTRACT

Antianginal and anti-atherosclerotic efficacy of the standard therapy for IHD, its combination with isosorbide dinitrate and nicorandil in patients with angina and obesity

Solodova Yu. A., Adamchik A. S.

State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education, «Kuban State Medical University» of the RF Ministry of Health Care

Summary

Background. Due to continuously growing number of IHD patients, search for new approaches in the treatment of obese patients with angina is highly relevant.

Aim. To study anti-ischemic and anti-atherosclerotic effects of a standard therapy for IHD, a treatment including nicorandil (Cordinik, PIK-FARMA) and isosorbide dinitrate in long-term treatment of patients with stable angina and obesity.

Materials and methods. The study included 93 patients with FC II–III exertional angina randomized to three groups. All patients received a standard therapy for IHD. Isosorbide dinitrate was added to the therapy of group 2 patients, and nicorandil was added to the therapy of group 3 patients. Examination of patients included measurement of weight, height and BMI, EchoCG, cycle ergometry (CEM), Doppler ultrasound of carotid arteries (DUSCA), reactive hyperemia test, measurements of blood high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), fibrinogen, total cholesterol, LDL, and TG; requirement for nitroglycerin was determined before and after 24 weeks of treatment.

Results. The inclusion of nicorandil or isosorbide dinitrate into the standard therapy resulted in greater changes in the clinical course of disease, reduced endothelial dysfunction and atherogenic processes, and decreased levels of proinflammatory markers. These effects were more pronounced in subgroups with normal weight and overweight than in subgroups with obesity.

Conclusion. High prevalence of obesity in the population and its role in the pathogenesis of IHD require more detailed study of this issue and a comprehensive approach to management of patients with angina in combination with overweight and obesity.

Keywords: coronary heart disease, exertional angina, nicorandil, obesity, oxidative damage

For citation: Solodova Yu. A., Adamchik A. S. Antianginal and anti-atherosclerotic efficacy of the standard therapy for IHD, its combination with isosorbide dinitrate and nicorandil in patients with angina and obesity // RMJ. Cardiology. 2016. № 9. P. 585–590.

Атеросклероз и такие его осложнения, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), инсульт, заболевания периферических артерий, аорты, являются настоящими бедствиями современной цивилизации [1]. На сегодняшний день ИБС является главной причиной заболеваемости и смертности населения [2]. Распространенность хронической формы ИБС – стабильной стенокардии в возрастной популяционной группе старше 65 лет достигает 20% [3].

Важной причиной, ведущей к атеросклерозу, является ожирение, которое во многом реализует свое патологическое влияние через эндотелиальную дисфункцию (ЭД). Нарушение эндотелий-зависимой вазодилатации коронарных артерий с последующей парадоксальной вазоконстрикцией также может приводить к снижению перфузии и ишемии миокарда. ЭД активно моделирует архитектуру бляшек, усиливая их уязвимость к повреждению и разрыву. Накопленный к настоящему времени весомый клинический и экспериментальный материал позволяет рассматривать атеросклероз не только как местный воспалительный процесс, но и как системное заболевание с развитием системной иммунной реакции [4, 5]. А совокупность вазоконстрикторных и воспалительных механизмов в атеросклеротически измененных сосудах может приводить к дестабилизации ИБС и сердечно-сосудистым осложнениям [6, 7].

В связи с неуклонным ростом численности больных ИБС с ожирением, а также с учетом коморбидности этих нозологий поиск новых подходов к лечению пациентов с ожирением, страдающих стенокардией, является весьма актуальным.

Мероприятия с целью профилактики сердечно-сосудистых осложнений ИБС включают в себя уменьшение прогрессирования атеросклеротической бляшки, стабилизацию бляшки путем уменьшения воспаления, предотвращение тромбоза в результате изъязвления или разрыва бляшки. Для этого назначаются статины, антитромбоцитарные препараты, а также, в соответствии с сопутствующей патологией, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или антагонисты рецепторов ангиотензина (АРА) (АРА II). Медикаментозная терапия, направленная на профилактику приступов стенокардии, включает в себя

препараты первой линии: (бета-адреноблокаторы (БАБ), блокаторы медленных кальциевых каналов (БМКК), а в случае их недостаточной эффективности или непереносимости к лечению ИБС в качестве препаратов второй линии могут быть добавлены ивабрадин, пролонгированные нитраты, никорандил, ранолазин, триметазидин [8]. Причем ранолазин и триметазидин рекомендованы пациентам с диабетом.

Пролонгированные нитраты – одна из наиболее часто используемых групп медикаментов у пациентов со стенокардией. Механизм действия нитратов, в процессе метаболизма которых образуется оксид азота, заключается в вызываемой ими вазодилатации, приводящей к депонированию крови в венах и снижению так называемой преднагрузки на сердце, а затем к снижению конечно-диастолического давления в левом желудочке (ЛЖ) и снижению потребности миокарда в кислороде. Определенную роль в этом играет и прямое вазодилатирующее действие нитратов на коронарные артерии, как пораженные атеросклерозом, так и интактные [9, 10]. Однако и клинические, и доклинические исследования установили наличие у этих препаратов эффекта индукции ЭД и возникновение толерантности при их применении [11].

Активатор калиевых каналов никорандил обладает двойным механизмом действия благодаря наличию в его структуре активной нитратной группы и остатка амидной части никотиновой кислоты. Один из его механизмов запускается высвобождающимся оксидом азота, что приводит к преимущественно венозной дилатации, т. е. снижению преднагрузки. Второй механизм, связанный с активацией АТФ-зависимых калиевых каналов, приводит к гиперполяризации мембран, ингибированию притока ионов кальция в клетки гладкой мускулатуры сосудов и последующей периферической вазодилатации (непрямое блокирование кальциевых каналов) [12], что вызывает вазодилатацию преимущественно мелких артерий (т. е. снижение посленагрузки). Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда, обеспечивая одновременное снижение пост- и преднагрузки на ЛЖ при минимальном влиянии на гемодинамику, и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств. Открывая АТФ-зависимые

Таблица 1. Динамика изменения клинических показателей антиангинальной эффективности терапии больных 1-й, 2-й и 3-й групп, %

Показатели после лечения	Группа 1 (М±т)	Группа 2 (М±т)	Группа 3 (М±т)
Частота ангинозных приступов в неделю	-46,73±18,0**	-47,95±31,6**	-59,45±30,4**
Потребность в нитроглицерине в неделю	-51,7±30,7*	-54,61±33,9**	-69,04±29,1**
Частота эпизодов ишемии миокарда, ед.	-49,81±30,5**	-50,06±34,0**	-63,96±28,8**
Продолжительность суточной ишемии миокарда, мин	-50,81±28,9**	-59,67±25,6**	-68,17±24,8**
Глубина смещения сегмента ST, мм	-44,92±28,9**	-35,00±22,5**	-59,25±31,2**
ЧСС в 1 мин	-18,11±8,7**	-15,67±9,0**	-17,11±9,4**
Мах мощн., Вт	24,86±14,15*	27,77±15,6*	40,25±22,7*
Общее время нагрузки, с	48,14±25,7*	53,45±35,1*	74,57±28,5*

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,001$, где «р» уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона. М±т – среднее значение показателя и его стандартное отклонение. Группа 1 – стандартная терапия, группа 2 – стандартная терапия + изосорбида динитрат, группа 3 – стандартная терапия + никорандил

калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического прекондиционирования: способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [13]. Показано, что долгосрочная терапия никорандилом способна снижать частоту развития аритмий [14], уменьшать агрегацию тромбоцитов [15], стабилизировать коронарную бляшку [16], способствовать уменьшению выраженности свободнорадикального окисления [17], нормализовать функцию эндотелия [18] и симпатическую нервную активность в сердце [19, 20]. Кроме того, в крупномасштабном исследовании IONA было показано, что длительный прием никорандила способен положительно влиять на прогноз у больных стабильной ИБС: на 17% снижался риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с сердечной болью ($p=0,014$) [21].

Изучение препаратов, которые могут быть использованы для купирования и профилактики ишемии и к тому же способны снижать риск смерти от ССЗ, представляет особый интерес. Целью данной работы явилось исследование антиишемических и антиатеросклеротических эффектов стандартной терапии ИБС с включением препарата никорандил отечественного производства (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») или изосорбида динитрата при долгосрочном приеме у пациентов со стабильной стенокардией и ожирением.

Материалы и методы

В исследование были отобраны 107 пациентов, после скрининга и первичного сбора анамнеза и жалоб рандомизированы на 3 группы 93 пациента со стенокардией напряжения II-III функционального класса (ФК). У всех больных было получено информированное согласие на данное исследование. Средний возраст больных составил $69,9 \pm 8,1$ года, из них 38 мужчин и 55 женщин. В группу 1 вошел 31 человек, в группу 2 – 30 человек, в группу 3 – 32 человека. Пациенты всех 3-х групп получали стандартную терапию ИБС, включавшую БАБ (биспролол 5–10 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту (аспирин) 75–100 мг/сут, АРА II (валсартан 40–160 мг/сут) и статины (розувастатин 10 мг/сут с коррекцией дозы до 20 мг/сут через 6 и 12 нед. терапии).

Больные 1-й группы принимали биспролол, аспирин, валсартан и розувастатин. Вторая группа в дополнение к стандартной терапии получала препарат группы пролонгированных нитратов – изосорбида динитрат в дозе 20–40 мг 2 р./сут. К основной терапии пациентам 3-й группы был добавлен никорандил (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») в дозе 10 мг 2 р./сут с титрованием дозы в течение 5–7 дней до 20 мг 2 р./сут. Для купирования приступов стенокардии при необходимости пациенты всех групп пользовались таблетками нитроглицерина, лица с избыточной массой тела и ожирением получали рекомендации по диетотерапии.

Таблица 2. Анализ взаимосвязи изменения клинических показателей антиангинальной эффективности и ИМТ в подгруппах с нормальным, избыточным весом и ожирением

Показатель	Группа	Нормальный вес ($M \pm m$)	Избыточный вес ($M \pm m$)	Ожирение ($M \pm m$)	Корреляционная связь ИМТ и показателя, γ
ЧАП, %	1	$-60,41 \pm 16,87$	$-55,00 \pm 15,31$	$-32,09 \pm 11,16$	0,48*
	2	$-78,56 \pm 17,51$	$-31,46 \pm 41,53$	$-40,38 \pm 11,92$	0,46*
	3	$-95,00 \pm 10,00$	$-75,19 \pm 27,66$	$-40,25 \pm 18,24$	0,57*
ПНГ, %	1	$-83,33 \pm 28,87$	$-79,33 \pm 34,85$	$-60,24 \pm 13,14$	0,33*
	2	$-70,99 \pm 30,43$	$-48,23 \pm 43,50$	$-46,43 \pm 23,17$	0,30*
	3	$-94,50 \pm 11,00$	$-85,61 \pm 29,64$	$-51,95 \pm 19,85$	0,64*
ЧЭИМ, %	1	$-72,22 \pm 25,46$	$-58,64 \pm 38,20$	$-42,68 \pm 15,13$	0,41*
	2	$-70,24 \pm 26,67$	$-43,49 \pm 43,05$	$-41,74 \pm 28,03$	0,64*
	3	$-89,50 \pm 14,18$	$-80,83 \pm 22,59$	$-45,37 \pm 19,64$	0,68*
ПСИМ, %	1	$-62,63 \pm 24,42$	$-61,47 \pm 33,95$	$-42,30 \pm 13,18$	0,36*
	2	$-80,72 \pm 15,45$	$-59,34 \pm 30,54$	$-45,90 \pm 18,25$	0,46*
	3	$-86,00 \pm 18,90$	$-82,44 \pm 19,92$	$-52,08 \pm 16,22$	0,69*

* - $p < 0,05$, где «р» уровень – достоверность значимости критерия корреляции (γ) гамма, характеризующего степень взаимосвязи между ИМТ и клиническими показателями. М – среднее значение показателя

Таблица 3. Динамика показателей УЗДГ БЦА и пробы реактивной гиперемии больных 1-й, 2-й и 3-й групп, $M \pm t$

Показатель	Группа 1 ($M \pm t$)		Группа 2 ($M \pm t$)		Группа 3 ($M \pm t$)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ТИМ ПОСА, мм	$1,09 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,2^*$	$1,10 \pm 0,2$	$1,02 \pm 0,1^*$	$1,07 \pm 0,2$	$0,95 \pm 0,2^*$
ТИМ ЛОСА, мм	$1,08 \pm 0,2$	$0,99 \pm 0,2^*$	$1,11 \pm 0,1$	$1,03 \pm 0,1^*$	$1,12 \pm 0,2$	$0,98 \pm 0,1^*$
ППД ПА, %	$6,77 \pm 5,2$	$9,72 \pm 5,4^*$	$5,22 \pm 4,8$	$7,44 \pm 4,1^*$	$5,05 \pm 6,3$	$7,75 \pm 5,4^*$
ПСП БЦА, %	$15,83 \pm 10,6$	$14,83 \pm 9,6$	$17,21 \pm 15,2$	$15,88 \pm 15,5$	$17,42 \pm 10,5$	$14,16 \pm 8,8^*$

* - $p < 0,05$, где «р» уровень – достоверность различий с исходными данными по критерию Вилкоксона. $M \pm t$ – среднее значение показателя и его стандартное отклонение. ТИМ – толщина комплекса интима-медиа, ПОСА – правая общая сонная артерия, ЛОСА – левая общая сонная артерия, ППД ПА – процент прироста диаметра плечевой артерии, ПСП БЦА – процент стенозирования просвета брахиоцефальных артерий

Пациенты должны были соответствовать следующим критериям: длительность стенокардии напряжения более 3 мес. до включения в исследование, клиническая – стабильность, строгое соблюдение режима терапии, подтвержденный диагноз ИБС (на основании данных тестов с физической нагрузкой, наличие перенесенного инфаркта миокарда (ИМ) давностью более 6 мес. и проведенной реваскуляризации, наличие клинических проявлений коронарной недостаточности). Критериями исключения во всех группах стало наличие сопутствующих хронических заболеваний в стадии обострения, сахарного диабета (СД), нестабильной стенокардии, фибрилляции предсердий, острого инфаркта или инсульта, прием препаратов с целью снижения веса и гиполипидемических средств в течение последних 3 мес. перед исследованием.

По основным антропометрическим, возрастным и клиническим критериям группы были сбалансированы. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) у пациентов 1-й группы составило $30,09 \pm 5,3$ кг/м², во 2-й группе – $29,40 \pm 4,2$ кг/м² и в 3-й группе – $31,05 \pm 3,3$ кг/м². С целью дальнейшего анализа группы исследования были разделены на подгруппы в зависимости от ИМТ: подгруппы с нормальным весом (ИМТ < 25 кг/м²), избыточным весом (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²) и ожирением (ИМТ > 30 кг/м²). При этом в процентном соотношении доля лиц с нормальным весом в 1-й группе составила 16,1%, во 2-й – 23,3%, в 3-й – 18,75%. Доля пациентов с избыточной массой тела составила в 1-й группе 38,7%, во 2-й – 30%, в 3-й – 31,25%. Доля лиц с ожирением составила в 1-й группе 45,2%, во 2-й – 46,7%, в 3-й – 50%. Общая продолжительность исследования – 24 нед.

Исследование включало антропометрию с определением веса, роста и ИМТ, проведение ЭхоКГ, велоэргометрию (ВЭМ) с определением максимальной мощности нагрузки и общего времени нагрузки, ультразвуковую доплерографию (УЗДГ) сонных артерий (толщина комплекса интимомедиа (ТИМ), наличие атеросклеротических бляшек и процент стенозирования ими просвета артерий), пробу реактивной гиперемии с определением процента прироста диаметра плечевой артерии после ее окклюзии, а также определение содержания в крови высокочувствительного С-реактивного белка (Вч-СРБ), фибриногена, общего ХС, ЛПНП, ТГ до и после 24 нед. лечения.

Статистическая обработка материала проведена с помощью программы Statistica 10.1 с использованием параметрических и непараметрических методов. Статистически значимыми признаны результаты при $p < 0,05$. В качестве критерия оценки статистической значимости отличия средних был применен метод наименьшей значимой разности (НЗР).

Результаты и обсуждение

За 24 нед. значимое улучшение клинического состояния на фоне рекомендованной терапии было отмечено у пациентов всех 3-х групп: наблюдались сопоставимое улучшение самочувствия, уменьшение частоты и интенсивности ангинозных болей, потребности в нитроглицерине, повышение работоспособности.

Через 24 нед. (табл. 1) в 3-х группах исследования было отмечено значительное снижение средней частоты ангинозных приступов в неделю (ЧАП) и потребности в приеме нитроглицерина (ПНГ): ЧАП к концу исследования в группе 1 составила $16,13 \pm 10,7$ (-46,73% по сравнению с исходными данными; $p < 0,001$), в группе 2 – $15,18 \pm 11,9$ (-47,95%; $p < 0,001$), в группе 3 – $12,30 \pm 11,2$ (-59,45%; $p < 0,001$). Потребность в нитроглицерине через 24 нед. в группе 1 составила $12,73 \pm 10,3$ (-51,77% по сравнению с исходными данными; $p < 0,001$), в группе 2 – $10,82 \pm 9,3$ (-54,61%; $p < 0,001$), в группе 3 – $7,96 \pm 7,6$ (-69,04%; $p < 0,001$). По данным дисперсионного анализа в группе 3 (с никорандилом) удалось достичь достоверно значимой разницы клинических показателей ЧАП и ПНГ по сравнению с таковыми в группе получавших только стандартную терапию ($p = 0,05$ и $p = 0,04$ соответственно).

Эффективность стандартной терапии в сочетании с пролонгированным нитратом была сравнима и статистически не отличалась от эффективности приема никорандила в комплексе со стандартной терапией. Однако при регулярном приеме изосорбида динитрата в течение 6 мес. 4 больных (13,3% из группы 2) прекратили прием препарата из-за развития головной боли, а по антиангинальной эффективности показатели 2-й группы практически сравнялись с таковыми 1-й, из чего можно сделать выводы о возможной развившейся потере эффективности изосорбида динитрата у части больных со стабильной стенокардией. По данным холтеровского мониторинга ЭКГ в конце периода наблюдения у пациентов всех 3-х групп отмечалось сопоставимое достоверное снижение среднесуточной ЧСС, количества эпизодов ишемии миокарда, продолжительности суточной ишемии миокарда (ПСИМ) и глубины ишемического смещения сегмента ST (ГИС ST). Необходимо отметить более выраженное снижение продолжительности суточной ишемии и ГИС ST у пациентов, принимавших никорандил, которое по данным однофакторного дисперсионного анализа достигло значимой разницы в сравнении с таковым на фоне стандартной терапии по показателю ПСИМ (-68,17% против -50,81% соответственно, $p = 0,026$) и на фоне приема пролонгированных нитратов по показателю СМГИС (-59,26% против -35% соответственно; $p = 0,0259$).

Таблица 4. Изменения лабораторных показателей на фоне лечения

Показатель	1-я группа		2-я группа		3-я группа	
	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.	До лечения	Через 6 мес.
ОХС, ммоль/л	$6,12 \pm 1,6$	$4,98 \pm 0,8^{**}$	$5,67 \pm 1,4$	$4,58 \pm 0,7^{*}$	$6,14 \pm 1,3$	$5,08 \pm 1,1^{**}$
ЛПНП, ммоль/л	$3,49 \pm 0,8$	$2,45 \pm 0,5^{**}$	$2,96 \pm 1,1$	$2,12 \pm 0,7^{**}$	$3,45 \pm 1,2$	$2,58 \pm 1,0^{**}$
ТГ, ммоль/л	$2,03 \pm 0,8$	$1,58 \pm 0,4^{**}$	$2,38 \pm 1,6$	$1,73 \pm 1,0^{**}$	$2,44 \pm 1,1$	$2,05 \pm 1,0^{**}$
Фибриноген, ммоль/л	$3,84 \pm 1,0$	$3,45 \pm 0,7^{*}$, $\Delta -8,05\%$	$4,35 \pm 1,2$	$3,81 \pm 1,1^{*}$, $\Delta -11,66\%$	$3,98 \pm 1,5$	$3,22 \pm 1,0^{**}$, $\Delta = -16,46\%$
Вч-СРБ, мг/л	$3,02 \pm 1,7$	$2,23 \pm 1,0^{**}$, $\Delta -22,16\%$	$3,32 \pm 2,0$	$2,41 \pm 1,5^{**}$, $\Delta -23,38\%$	$3,84 \pm 1,9$	$2,45 \pm 1,5^{**}$, $\Delta -37,08\%$

* - $p < 0,05$, ** - $p < 0,001$, Δ – процент изменения показателя в процессе лечения



Кординик®
никорандил

*Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство*



**Европейский
стандарт
здоровья**

Такая же динамика сохранилась и при проведении нагрузочных проб. Показатели ВЭМ: максимальная мощность нагрузки (Мах мощн.) и общее время нагрузки до возникновения клинических и ЭКГ признаков ишемии миокарда достоверно значимо увеличились к концу 24-й нед. терапии во всех 3-х группах. Увеличение физической работоспособности было более выражено у пациентов группы 3 в сравнении группой 1 (Δ Мах мощн. 40,25% против 24,86%; $p=0,05$ и Δ Общее время нагрузки 74,57% против 48,14%; $p=0,02$ соответственно), между 2-й и 3-й группами достоверность отличий достигнута не была.

При сравнении антиангинальной эффективности примененных в исследовании комбинаций препаратов у пациентов в подгруппах с ожирением и без такового было выявлено снижение эффектов с увеличением ИМТ. Эти результаты подтвердились достоверной корреляционной связью между ИМТ и изменениями клинических показателей во всех 3-х группах (табл. 2). Полученные данные были сопоставимы с наличием у пациентов с ожирением более высоких уровней липидов и глюкозы, маркеров системного воспаления и, как следствие, большей ригидностью сосудистой стенки, распространенностью атеросклероза.

Необходимо также отметить, что дозы препаратов в этом исследовании были среднетерапевтическими, не учитывали выраженность избыточного веса.

Через 24 нед. наблюдения по данным УЗДГ сонных артерий (табл. 3) у больных 3-х групп было отмечено достоверное уменьшение ТИМ правой и левой общих сонных артерий (ПОСА и ЛОСА): ТИМ ПОСА и ЛОСА в группе 1 уменьшились на 6,9 и 7,53% ($p=0,011$ и $p=0,028$ соответственно), в группе 2 – на 6,79 и 6,63% ($p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно), в группе 3 – на 10,4 и 11,84% ($p<0,001$). Диаметр плечевой артерии в ходе пробы реактивной гиперемии с временной окклюзией, отражающей процессы ЭД, во всех группах значимо увеличился: ППД ПА в группе 1 – на 46,18% ($p=0,002$), в группе 2 – на 44,49% ($p=0,02$), в группе 3 – на 62,37% ($p=0,0014$). Также произошло уменьшение размеров бляшек, стенозировавших просвет брахиоцефальных артерий; в ходе исследования показатель ПСП БЦА в группах 1 и 2 снизился на 4,52 и 9,41% ($p=0,15$ и $p=0,23$ соответственно), а в группе 3 – на 16,5%, достигнув статистической значимости ($p=0,028$).

Следует отметить, что несмотря на наличие доказанного клиническими исследованиями негативного влияния нитратов на процессы в эндотелии сосудов [22], связанного с прооксидативными эффектами, статин, входивший в состав стандартной терапии совместно с изосорбидом динитратом, за счет своего плейотропного действия нивелировал эти процессы и значимо уменьшил показатели ТИМ ПОСА и ЛОСА, а также увеличил ППД ПА в группе 2. В группе 3 с включением никорандила произошло большее ослабление оксидативного воздействия на эндотелий, выразившееся в более значимом уменьшении ТИМ ПОСА и ЛОСА, увеличении ППД ПА. Доказанное влияние статинов на липидный спектр, стабилизацию атеросклеротических бляшек, опосредованное через маркеры воспаления, возможное подавление ангиогенеза в бляшках [23] привели к уменьшению процента стенозирования ими просвета сосудов во всех группах. Данный эффект в группе 3 превзошел таковые в группах 1 и 2 в несколько раз. До-

- профилактика приступов стенокардии
- кардиопротективное действие
- улучшение прогноза ИБС
- купирование приступов



Per. № - ЛСР 006552/09

www.nicorandil.ru


ПИК-ФАРМА
www.pikfarma.ru

Никорандил включен в рекомендации:

- ✓ "Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике", класс рекомендаций I, уровень доказательств В;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

полнительное уменьшение размеров бляшек в брахиоцефальных артериях, вероятно, было вызвано активностью никорандила в отношении противовоспалительных и антиоксидантных механизмов [18]. К тому же Y. Izumiya et al. [16] показали, что регрессия бляшек при приеме никорандила может быть связана с увеличением в ней количества фиброзной ткани и уменьшением объема некротического ядра.

Необходимо указать, что длительная терапия препаратами всех 3-х групп не приводила к негативным изменениям лабораторных показателей (табл. 4).

Во всех 3-х группах наблюдалось снижение всех показателей липидного спектра (общий ХС, ЛПНП, ТГ) без значимых отличий между группами. Данный результат был обеспечен в значительной мере гиполипидемическим действием розувастатина, обладающего также рядом плеiotропных эффектов [24], таких как снижение выраженности свободнорадикального окисления, ЭД, воспалительных процессов стенки сосудов. Эти «нелипидные» свойства сыграли свою роль в процессе снижения уровня Вч-СРБ и фибриногена, отражающих процессы хронического системного воспаления, сопровождающего ИБС. Однако в группе никорандила снижение уровня фибриногена превосходило более чем в 2 раза показатели группы стандартной терапии (-16,46% против -8,05% соответственно, $p=0,042$), а концентрация Вч-СРБ значимо снизилась в 3-й группе как в сравнении с 1-й (-37,08% против -22,16% соответственно, $p=0,003$), так и со 2-й (-37,08% против -23,38% соответственно, $p=0,04$), что может являться подтверждением его положительного влияния на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют о высокой антиангинальной и антиишемической эффективности стандартной терапии ИБС, включающей бисопролол, валсартан, аспирин и статины, у пациентов со стенокардией напряжения, усиливающейся с добавлением изосорбида динитрата и отечественного препарата никорандил (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА»). Данные эффекты были более выражены в подгруппах больных с нормальным и избыточным весом, чем в подгруппах пациентов с ожирением, что было подтверждено достоверной корреляцией между ИМТ и клиническими показателями. Частота ангинозных приступов, продолжительность суточной ишемии миокарда по данным ХМ ЭКГ, максимальная мощность и общее время нагрузки при выполнении ВЭМ достоверно более значимо улучшились в группе 3 с добавлением никорандила по сравнению с таковыми показателями в группе 1, получавшей только бисопролол, аспирин и статины (стандартную терапию), и были сопоставимы с показателями группы 2 (с добавлением изосорбида динитрата). Также прием комбинаций данных препаратов во всех 3-х группах в течение 6 мес. привел к уменьшению ЭД, в 1-й и 2-й группах имелась тенденция к сокращению размеров атеросклеротических бляшек, достигшая статистической значимости в группе 3. Можно отметить, что никорандил, сочетая в себе свойства агониста АТФ-зависимых калиевых каналов и нитратоподобный вазодилатирующий эффект, активизирует процессы ишемического preconditionирования, в составе стандартной терапии способен более

активно, чем комбинация стандартной терапии с пролонгированными нитратами, редуцировать оксидативное повреждение и системное воспаление, что в конечном итоге приводит к замедлению прогрессирования ЭД и атеросклероза, обеспечивая антиишемическое действие и длительную эндотелиопротекцию. Высокая распространенность ожирения в популяции и его роль в патогенезе ИБС требуют более детального изучения этой проблемы, комплексного подхода к лечению пациентов, страдающих стенокардией в сочетании с избыточным весом и ожирением.

Статья впервые была опубликована в журнале «Сердце». 2016. Т. 15. № 1. С. 16–23.

Литература

1. Kones R. Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities // *Vase Health RiskManag.* 2010 Aug 9. Vol. 6. P. 635–656.
2. Roger V.L., Go A.S., Lloyd-Jones D.M. et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2012 Jan 3. Vol. 125 (1). P. 2–220.
3. Lloyd-Jones D., Adams R.J., Brown T.M. et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics - 2010 update: a report from the American Heart Association // *Circulation.* 2010 Feb 23. Vol. 121 (7). P. 948–954.
4. Ikeda U. Inflammation and coronary artery disease // *Curr Vase Pharmacol.* 2003 Mar. Vol. 1 (1). P. 65–70.
5. Ridker P.M. Testing the inflammatory hypothesis of atherothrombosis: scientific rationale for the cardiovascular inflammation reduction trial (CIRT) // *J Thromb Haemost.* 2009 Jul. Vol. 7 (Suppl 1). P. 332–339.
6. Verma S., Anderson T.J. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist // *Circulation.* 2002 Feb 5. Vol. 105 (5). P. 546–549.
7. Mudau M., Genis A., Lochner A., Strijdom H. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovasc J Afr.* 2012 May. Vol. 23 (4). P. 222–231.
8. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *Eur Heart J.* 2013 Oct. Vol. 34 (38). P. 2949–3003.
9. Parker J.D., Parker J.O. Nitrate therapy for stable angina pectoris // *N Engl J Med.* 1998 Feb 19. Vol. 338 (8). P. 520–531.
10. Reid J. Organic nitrate therapy for angina pectoris // *Med J Aust.* 1994 Feb 7. Vol. 160 (3). P. 129–133.
11. Munzel T., Daiber A., Gori T. Nitrate therapy: new aspects concerning molecular action and tolerance // *Circulation.* 2011 May 17. Vol. 123 (19). P. 2132–2144.
12. Gayet J.L., Paganelli F., Cohen-Solal A. Update on the medical treatment of stable angina // *Arch Cardiovasc Dis.* 2011 Oct. Vol. 104 (10). P. 536–544.
13. Kinoshita M., Sakai K. Pharmacology and therapeutic effects of nicorandil // *Cardiovasc Drugs Ther.* 1990 Aug. Vol. 4 (4). P. 1075–1088.
14. Meany T.B., Richardson P., Camm A.J. et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris // *Am J Cardiol.* 1989 Jun 20. Vol. 63 (21). P. 66–70.
15. Airaksinen K.E., Huikuri H.V. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty // *J Am Coll Cardiol.* 1997 Apr. Vol. 29 (5). P. 1035–1038.
16. Sakamoto T., Kaikita K., Miyamoto S. et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease // *Circ J.* 2004 Mar. Vol. 68 (3). P. 232–235.
17. Izumiya Y., Kojima S., Kojima S. et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris // *Atherosclerosis.* 2011 Feb. Vol. 214 (2). P. 415–421.
18. Markham A., Plosker G.L., Goa K.L. Nicorandil. An updated review of its use in ischaemic heart disease with emphasis on its cardioprotective effects // *Drugs.* 2000 Oct. Vol. 60 (4). P. 955–974.
19. Sekiya M., Sato M., Funada J. et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis // *J Cardiovasc Pharmacol.* 2005 Jul. Vol. 46 (1). P. 63–67.
20. Kasama S., Toyama T., Sumino H. et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction // *J Nucl Med.* 2007 Oct. Vol. 48 (10). P. 1676–1682.
21. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy // *Am Heart J.* 2005 Sep. Vol. 150 (3). P. 477.
22. IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial // *Lancet.* 2002 Apr 13. Vol. 359 (9314). P. 1269–1275.
23. Thomas G.R., DiFabio J.M., Gori T., Parker J.D. Once daily therapy with isosorbide-5-mononitrate causes endothelial dysfunction in humans: evidence of a free-radical-mediated mechanism // *J Am Coll Cardiol.* 2007 Mar 27. Vol. 49 (12). P. 1289–1295.
24. Kjekshus J., Apetrei E., Barrios V. et al. Rosuvastatin in older patients with systolic heart failure // *N Engl J Med.* 2007 Nov 29. Vol. 357 (22). P. 2248–2261.

XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 11–14 апреля 2016 г., Москва



Краткий отчет

Успешно завершил свою работу XXIII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство», который проходил в Москве с 11 по 14 апреля 2016 г. в соответствии с приказом Минздрава России № 213 от 6 апреля 2016 г. Впервые этот представительный медицинский форум проведен на новой конгрессной площадке мирового уровня, позволившей осуществить телевизионные и интернет-трансляции многих научных мероприятий. Конгресс объединил ведущих ученых и специалистов в области здравоохранения, практикующих врачей из разных регионов страны, руководителей профильных ведомств, молодых ученых и студентов для серьезного обсуждения актуальных вопросов медицинской науки и практического здравоохранения.

Организаторы конгресса – Министерство здравоохранения РФ, Министерство образования и науки РФ, Российская академия наук, Российская медицинская академия последиplomного образования, Национальное интернет-общество специалистов по внутренним болезням.

Среди примерно 1500 официальных участников конгресса 167 человек приехали из стран ближнего зарубежья (Азербайджан, Армения, Беларусь, Молдова, Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Туркменистан, Узбекистан, Украина, Эстония) и 115 – из стран дальнего зарубежья (Бельгия, Великобритания, Вьетнам, Германия, Греция, Израиль, Италия, Латвия, Румыния, Сербия, Сингапур, Чешская Республика, Япония). Всего конгресс посетили около 10 тыс. врачей и других специалистов сферы здравоохранения.

К конгрессу были изданы научная программа (расширенная и краткая), мемориальный сборник «Золотые страницы конгресса», труды XXII Российского национального конгресса «Человек и лекарство», XVII выпуск Федерального руководства по использованию лекарственных средств (формулярная система), каталог выставки отечественных и зарубежных лекарственных средств, изделий медицинского назначения, современных информационных технологий и специализированных изданий; выпущен на диске сборник материалов конгресса (тезисы докладов),

опубликован в газете конгресса и размещен на официальном сайте IX выпуск сборника «Избранные медицинские интернет-ресурсы».

Работа по подготовке конгресса освещалась в Интернете (сайты www.chelovekilekarstvo.ru и www.internist.ru). Ежедневно выпускалась газета «Форум интерниста», где публиковались научная программа на текущий день и самые горячие новости.

С приветственным словом к участникам конгресса обратились: помощник министра здравоохранения РФ А.Л. Габбасова, которая пожелала форуму глубокого и всестороннего обсуждения проблем здравоохранения и быстрого внедрения в практику всех инноваций. Приветствия и пожелания участникам мероприятия прозвучали от Российской академии наук в лице члена президиума – академика РАН А.И. Арчакова; от Департамента здравоохранения Москвы выступил заместитель руководителя Н.Н. Потеев, отметивший неоценимый вклад конгресса в повышение профессионального уровня врачей практического здравоохранения; президент Национальной медицинской палаты Л.М. Рощаль пожелал участникам конгресса здоровья и повышения качества оказания медицинской помощи населению. Приветственный адрес поступил от Министерства образования и науки за подписью заместителя министра Л.М. Огородовой.





Открыл форум его бессменный президент академик РАН А.Г. Чучалин. В своем кратком приветствии он подчеркнул важность таких встреч для обсуждения самых острых проблем современного здравоохранения, для обмена опытом, формирования врача нового поколения.

На пленарном заседании был заслушан доклад академика РАН А.Г. Чучалина «Золотые страницы конгресса «Человек и лекарство»», в котором он с

большой теплотой рассказал о достижениях выдающихся отечественных ученых, ушедших из жизни, которые читали лекции на прошедших конгрессах. Он отметил, что труды этих ученых не утратили своей актуальности и в настоящее время и во многом оказались пророческими.

С интересом участники форума заслушали доклад заместителя руководителя Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека И.В. Брагиной «Актуальные вопросы профилактики инфекционных болезней на современном этапе». В докладе были приведены данные надзора за инфекционными болезнями в Российской Федерации. Отмечено, что активизация «старых» патогенов (лихорадка Эбола, лихорадка Зика, ухудшение эпидемиологической ситуации по кори в Европейском регионе), появление новых высоковирулентных штаммов возбудителей (высокопатогенный штамм гриппа А/Н7N9, ближневосточный штамм коронавируса MERS-Cov и др.) в условиях глобализации, увеличения численности и плотности населения планеты, миграционных процессов существенно усложняют эпидемиологическую ситуацию и увеличивают нагрузку на государственную систему здравоохранения всех без исключения стран. Вышесказанное определяет актуальность усиления мониторинга и контроля за инфекционными болезнями, совершенствования имеющихся и разработки инновационных методов диагностики, лечения и профилактики инфекционных болезней.

Член-корреспондент РАН С.Д. Варфаломеев, научный руководитель Института биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН свой доклад «Молекулярная медицина с точки зрения биохимической физики» посвятил фундаментальным исследованиям физики и химии, которые внедряются в диагностику и лечение тяжелых заболеваний.

На официальной церемонии открытия конгресса были вручены премии XXIII Российского национального конгресса «Человек и лекарство» в трех номинациях. Премии получили компании: «Астеллас» – лидер в области антибактериальной терапии; «Берингер Ингельхайм» – лидер в области клинической медицины и «КРКА» – лидер в области кардиологии и гастроэнтерологии.

Высокий научный и образовательный уровень конгресса обеспечивался участием ведущих отечественных и зарубежных ученых, специалистов высокой квалификации в различных областях медицины. В формировании научной программы принимали участие представители научно-практических медицинских обществ и ассоциаций (34), научно-исследовательских институтов, центров и медицин-

ских и фармацевтических вузов (49), а также фармацевтических компаний (29).

Научная программа конгресса была весьма насыщенной и разнообразной и включала пленарные доклады (3), активные лекции (3), конференции (3, в т. ч. 1 с международным участием), клинико-патологоанатомическую конференцию, научные симпозиумы (95), дискуссии (4), совещание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по специальности «Терапия», совещание профильной комиссии Экспертного совета в сфере здравоохранения Минздрава России по специальности «Общая врачебная практика», совещание Совета по этике Минздрава России, мастер-классы, лекции для практикующих врачей (27), образовательные семинары (12), школы для практикующих врачей по 11 специальностям, конкурсы научных работ молодых ученых по 5 специальностям и конкурс студенческих научных работ, студенческую олимпиаду по специальности «Терапия». Проведена трансляция 18 симпозиумов в регионы Российской Федерации по актуальным вопросам кардиологии, гастроэнтерологии, неврологии, смежным специальностям, что существенно расширило аудиторию слушателей.

Отличительной особенностью Российского национального конгресса «Человек и лекарство» является междисциплинарный подход к обсуждению поставленных задач, основанный на принципах доказательной медицины. В рамках различных научных мероприятий прозвучало более 850 докладов. Широко и всесторонне на лекциях, симпозиумах, дискуссиях, образовательных семинарах и школах освещалась одна из актуальных проблем современной медицины – диагностика, лечение и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.

Несомненный интерес у практикующих врачей вызвала тема «Эпидемический сезон 2015/2016 гг.: характеристика вируса гриппа А (H1N1), клинические аспекты, алгоритм лечения». Обсуждались также особенности течения и терапии гриппа у детей; пневмония, обусловленная вирусом А (H1N1) pdm09, диагностический и лечебный алгоритмы.

Были широко представлены новые подходы к диагностике и химиотерапии туберкулеза, в т. ч. с множественной/широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. Особо подчеркивалась роль новейших методов микробиологической диагностики туберкулеза, молекулярно-генетических и ускоренных методов диагностики лекарственных-устойчивых микобактерий туберкулеза, обращено внимание врачей на особенности клинических проявлений, диагностики и лечения туберкулеза легких у больных сахарным диабетом.



Серьезное внимание привлекли к себе мероприятия, касающиеся рационального применения антибиотиков практикующими врачами широкого круга специальностей.

Не осталась без внимания и современная законодательная база вакцинопрофилактики. Врачи ознакомились с нововведениями в Национальный календарь профилактических прививок и новыми данными о возможности и эффективности вакцинации особых групп пациентов.

Ряд научных мероприятий был посвящен современным подходам к выявлению, диагностике и терапии тревожных и депрессивных расстройств в общемедицинской практике, пограничных психических расстройств, эпилепсии и когнитивных нарушений, нейродегенеративных заболеваний, болезни Альцгеймера, сосудистых когнитивных нарушений и деменции.

На высоком научном уровне, с учетом критериев доказательной медицины и современных международных стандартов и рекомендаций обсуждались вопросы лечения хронической боли в общемедицинской практике при различных соматических заболеваниях, головной боли, скелетно-мышечной боли, боли в спине. Особый интерес вызвал вопрос выбора НПВП с позиций эффективности и безопасности.

На конгрессе была представлена новейшая информация для врачей анестезиологов-реаниматологов о современных достижениях в области применения лекарственных препаратов, инфузионно-трансфузионных сред и респираторной поддержки при поражениях ЦНС и полиорганной недостаточности, о мониторинге реаниматологических больных и лечении острого периода болезни у больных, находящихся в критических состояниях.

Важное место на мероприятиях конгресса было уделено проблемам гастроэнтерологии. Современные достижения в области диагностики и лечения заболеваний органов пищеварения рассматривались на симпозиумах, образовательных семинарах и школах.

Проведены симпозиумы, образовательные семинары и школа по актуальным проблемам репродуктивного здоровья женщин.

Большой интерес у специалистов вызвал симпозиум, на котором обсуждались современные технологии оказания специализированной медицинской помощи пострадавшим при чрезвычайных ситуациях и техногенных катастрофах. Были представлены протокол мероприятий и объем помощи больным, а также методические рекомендации по медицине катастроф.

На традиционном симпозиуме, посвященном поиску и фундаментальным исследованиям противоопухолевых средств, были представлены новые данные в области молекулярно-направленной терапии опухолей.

В совещании профильной комиссии Минздрава России по специальности «Терапия» по проблемам и перспективам развития терапевтической службы Российской Федерации приняли участие главные терапевты и специалисты органов управления здравоохранением из разных субъектов Российской Федерации. Успешно, с широким обсуждением поставленных вопросов прошли дискуссия «Совершенствование государственной политики в области лекарственного обеспечения населения» и совещание профильной комиссии Минздрава России по специальности «Семейная медицина».

На научных мероприятиях по непрерывному медицинскому образованию рассматривались организационно-правовые вопросы аккредитации специалистов в медико-биологической и фармацевтической отрасли.

Одно из важных направлений конгресса – медицинское право и этика. На заседании Совета по этике Минздрава России были представлены на обсуждение принципы проведения этической экспертизы клинических исследований новых лекарственных препаратов в области кардиологии, психиатрии, онкологии. Впервые была проведена открытая этическая экспертиза на примере типичных ошибок обезличенного досье. Затронуты правовые аспекты терапии болевых синдромов.

Школы для практикующих врачей по различным медицинским специальностям проходили в рамках реализации модели отработки основных принципов непрерывного медицинского образования. Обучение прошли 775 врачей, которые получили свидетельство на 16 зачетных единиц (кредитов) с индивидуальным кодом подтверждения.

Традиционно в рамках конгресса были проведены конкурсы научных работ молодых ученых по специальностям «Кардиология», «Внутренние болезни», «Клиническая фармакология», «Провизор», «Стоматология», в которых приняли участие 42 специалиста. В конкурсе студенческих научных работ участвовали 23 студента из медицинских вузов России, а также Беларуси и Казахстана. Победители и участники конкурсов награждены дипломами и подарками.

Впервые в рамках конгресса была организована студенческая Олимпиада по специальности «Терапия», в которой приняли участие 5 команд из медицинских вузов Москвы и Самары. Авторитетное жюри присудило первое место команде студентов Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова; второе место поделили команды Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова и Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова. На третьем месте оказалась команда Государственного научно-исследовательского центра профилактической медицины Минздрава России.

Прошла выставка новейших разработок отечественных и зарубежных фармацевтических компаний и специализированных изданий, что позволило участникам получить дополнительную информацию об эффективности и безопасности современных лекарственных средств и особенностях их применения.

С учетом большой значимости конгресса в деле профессионального образования специалистов, работающих в разных областях медицины, принято решение о проведении очередного XXIV Российского национального конгресса «Человек и лекарство».

В рамках непрерывного образования врачей планируется рассмотреть вопросы по радиобиологии и радиомедицине, будет уделено внимание таким смежным областям, как физика и медицина, химия и медицина; не останутся без внимания актуальные проблемы повышения эффективности и безопасности применения лекарственных средств; стратегии и тактики лечения основных и редких заболеваний человека с позиций доказательной медицины; современное состояние профилактики и терапии инфекционных заболеваний; инновационные технологии профилактики и оказания медицинской помощи детям; актуальные вопросы неврологии и психиатрии; междисциплинарные аспекты эндокринологии, акушерства и гинекологии; новые информационные технологии в медицине.

Дифференциальная диагностика и лечение нарушений сердечного ритма и проводимости сердца (ЭКС + синдром Фредерика)

К.М.Н. Г.Г. Шехян¹, к.м.н. А.А. Ялымов¹, к.м.н. А.М. Шикота¹, С.И. Варенцов², П.А. Бонкин²,
А.Ю. Павлов, А.С. Губанов²

¹ ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

² ГБУЗ «Городская клиническая больница № 24» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Электрокардиография позволяет диагностировать гипертрофию различных отделов сердца, выявлять блокады и аритмии сердца, определять признаки ишемического повреждения миокарда, а также косвенно судить об экстракардиальных заболеваниях, электролитных нарушениях, воздействии различных лекарственных препаратов. Наиболее известные клинко-электрокардиографические синдромы – синдром CLC и WPW, синдром ранней реполяризации желудочков, синдром длинного интервала QT, посттахикардический синдром, синдромы Шатерье, Фредерика, Морганьи – Адамса – Стокса и т. д.

В практике врача-кардиолога, несмотря на все разнообразие используемых методов функциональной диагностики, свою прочную позицию занимает электрокардиография как «золотой стандарт» диагностики нарушений сердечного ритма и проводимости. В настоящее время трудно представить себе клиническое медицинское учреждение без возможности регистрации ЭКГ, однако возможность экспертной трактовки ЭКГ является редкостью.

В данной работе представлены клинический пример и дополнительные медицинские обследования, позволяющие диагностировать нарушение проводимости сердца и определить дальнейшую тактику обследования и лечения.

В пояснительной части к задаче дано иллюстрированное описание синдрома Фредерика, блокады на выходе, а также синдрома Морганьи – Адамса – Стокса. В статье приводится дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся потерей сознания.

Ключевые слова: блокады сердца, синдром Фредерика, синдром Морганьи – Адамса – Стокса, атриовентрикулярная блокада, фибрилляция предсердий, блокада на выходе, замещающие ритмы, электрокардиостимулятор, синдром Шатерье, трепетание желудочков, фибрилляция желудочков, электроимпульсная терапия, коллапс, обморок.

Для цитирования: Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Шикота А.М. и др. Клиническая задача по теме: «Дифференциальная диагностика и лечение нарушений сердечного ритма и проводимости сердца (ЭКС + синдром Фредерика)» // РМЖ. 2016. № 9. С. 594–598.

ABSTRACT

Differential diagnosis and treatment of heart rhythm and conduction disorders (clinical case)

G.G. Shekhyan¹, A.A. Yalymov¹, A.M. Shchikota¹, S.I. Varentsov², P.A. Bonkin², A.Yu. Pavlov², A.S. Gubanov²

¹ A.I. Evdokimov Moscow State Medical and Dental University, Moscow, Russia

² Clinical City Hospital No. 24, Moscow, Russia

Summary

Electrocardiography (ECG) helps to diagnose cardiac hypertrophy, heart block and arrhythmias, myocardial ischemic injury as well as to identify extracardiac pathologies, electrolyte imbalances, and the effects of various drugs. Electrocardiographic signs and typical clinical symptoms can be grouped into clinical electrocardiographic syndromes. Clerc-Levy-Cristesco (CLC) syndrome, Wolff-Parkinson-White (WPW) syndrome, early repolarization syndrome, long QT syndrome, post-tachycardia syndrome, Chatterjee phenomenon, Frederick syndrome, and Morgagni-Adams-Stokes syndrome are the best known conditions. Despite a variety of functional tests used by cardiologists, ECG remains the gold standard for the diagnosis of heart rhythm and conduction disorders. Currently, electrocardiography can be done almost everywhere, however, ECG interpretation by an expert is performed rarely.

The aim of this clinical case is to discuss heart rhythm and conduction problems. The paper describes clinical case and additional medical tests which help to diagnose heart conduction disorder and to determine diagnostic and treatment strategy. Explanatory portion illustrates Frederick syndrome, exit block, and Morgagni-Adams-Stokes syndrome. Differential diagnostic aspects of conditions with loss of consciousness are summarized.

Key words: heart block, Frederick syndrome, Morgagni-Adams-Stokes syndrome, atrioventricular block, atrial fibrillation, exit block, substituting rhythms, pacemaker, Chatterjee phenomenon, ventricular flutter, ventricular fibrillation, electro pulse therapy, collapse, syncope.

For citation: Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Shchikota A.M. et al. Differential diagnosis and treatment of heart rhythm and conduction disorders (clinical case) // R.M.J. Cardiology. 2016. № 9. P. 594–598.

Пациентка А.В.С., 67 лет, обратилась 04.04.2016 г. в поликлинику к участковому терапевту с жалобами на кратковременные эпизоды головокружения, сопровождающиеся резкой слабостью, снижение толерантности к физической нагрузке.

Anamnesis morbi: с 1999 г. страдает артериальной гипертензией с максимальным артериальным давлением (АД) 200/120 мм рт. ст., адаптирована к АД 130/80 мм рт. ст. Инсульт (ОНМК) отрицает.

В мае 2014 г. без предшествующего анамнеза ишемической болезни сердца (ИБС) перенесла инфаркт миокарда нижней стенки левого желудочка. Вмешательств на коронарные артерии (коронароангиография, ангиопластика, стентирование) не было.

В 2003 г. впервые диагностирована фибрилляция предсердий (ФП), с 2014 г. – постоянная форма ФП.

В 2015 г. имплантирован постоянный электрокардиостимулятор (ПЭКС) с режимом работы VVI по поводу синдрома Фредерика.

Регулярно принимает дигоксин 0,50 мг/сут, верапамил 120 мг/сут, фуросемид 80 мг/ нед., ацетилсалициловую кислоту 100 мг/сут, эналаприл 10 мг/сут.

Настоящее ухудшение – с 1 апреля 2016 г., когда возникли жалобы на кратковременные эпизоды головокружения, сопровождающиеся резкой слабостью, снижение толерантности к физической нагрузке.

04.04.2016 г. при подъеме по лестнице в районной поликлинике пациентка потеряла сознание, упала, произошло непроизвольное мочеиспускание.

Anamnesis vitae: рост и развитие соответствуют возрасту. Пенсионерка, инвалидность: II гр.

Перенесенные заболевания: ХОБЛ II ст. Хронический гастрит. Хронический панкреатит. Хронический геморрой. ЦВБ: ДЭП II ст., субкомпенсация. Ожирение II ст. Дислипидемия.

Вредные привычки: курит 1 пачку сигарет в день. Стаж курения – 50 лет. Алкоголь не употребляет.

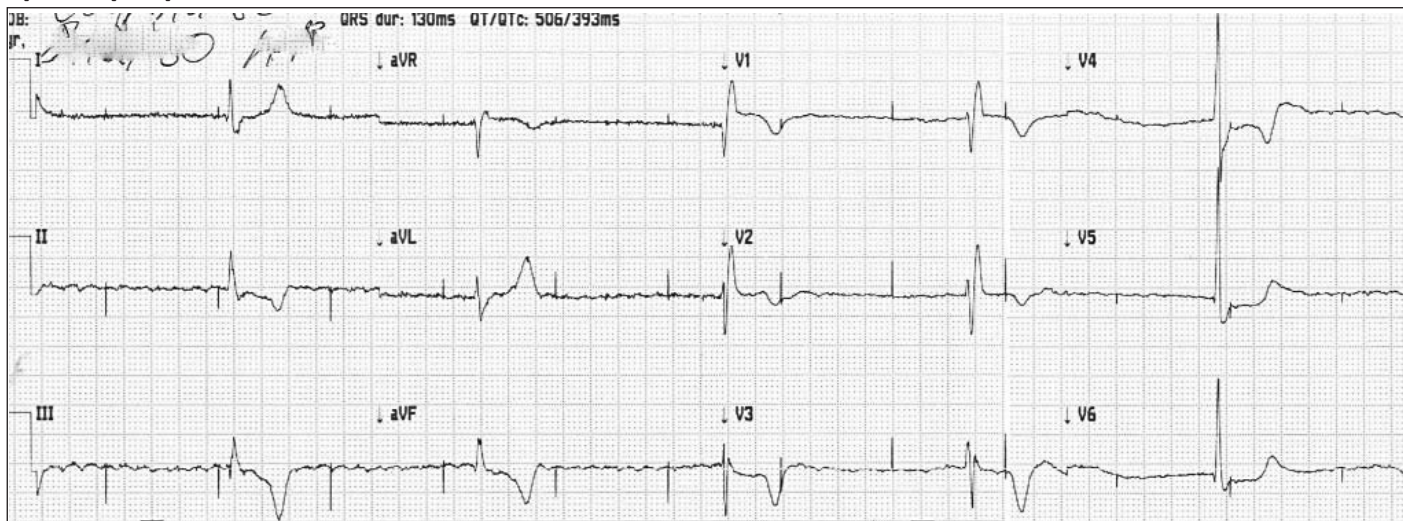


Рис. 1. ЭКГ пациентки А.В.С., 67 лет, зарегистрировано 04.04.2016

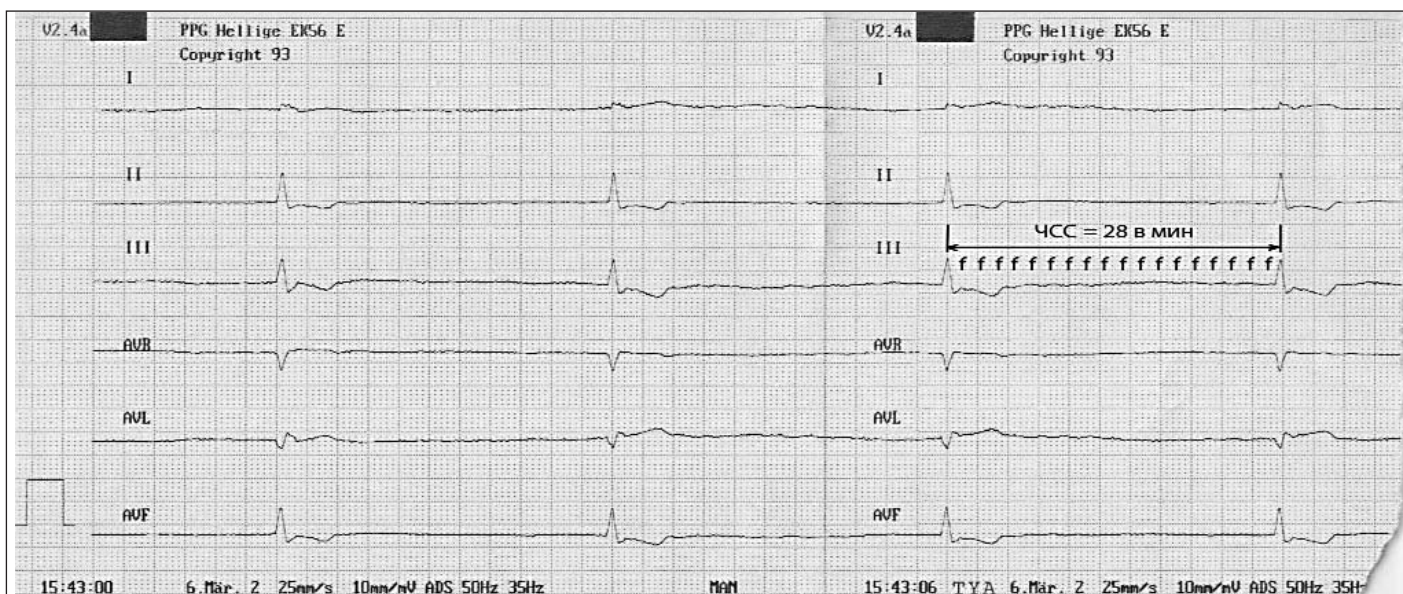


Рис. 2. ЭКГ при синдроме Фредерика. Разобщение электрической активности предсердий от желудочковой вследствие прекращения АВ-проводения. В предсердиях: мерцание предсердий (изолиния отсутствует, вместо нее f-волна с ЧСС – 300–350 в мин), в желудочках: идиовентрикулярный ритм (регулярный ритм с комплексами QRS желудочкового типа, ЧСС – 28 в мин)

На момент осмотра: состояние тяжелое. Кожа бледная, акроцианоз, цианоз губ. Пастозность голеней и стоп. Температура тела – 36,5°C. В легких везикулярное дыхание, влажные мелкопузырчатые хрипы в нижних отделах, ЧДД – 15/мин. Ритм сердца правильный, ЧСС – 30/мин, АД – 80/50 мм рт. ст., шумы в сердце не выслушиваются. Живот мягкий, безболезненный. Печень по Курлову 12x11x10 см. Симптомов раздражения брюшины нет. Область почек не изменена. Синдром поколачивания – отрицательный. Результаты дополнительных обследований приведены в таблицах 1.1, 1.2, 1.3.

Вопросы:

1. Ваше заключение по ЭКГ (рис. 1)?
2. С какими заболеваниями необходимо проводить дифференциальный диагноз?
3. Сформулируйте диагноз.

Ответ

Заключение ЭКГ: мерцание предсердий с АВ-блокадой III степени и блокадой на выходе (отдельные, регулярные спайки ЭКС без активации миокарда). Рубцовые изменения нижней стенки левого желудочка

Таблица 1.1. Маркеры некроза миокарда (04.04.2016)

КФК	170 Ед/л
КК-МВ	5 Ед/л
Тропонин I	0,01 нг/мл

Таблица 1.2. Общий анализ крови (04.04.2016)

Показатель	Результат	Норма	Показатель	Результат	Норма
Гемоглобин, г/л	162	130–160	Эозинофилы, %	-	0,5–5
Эритроциты, $\times 10^{12}/л$	4,6	3,9–5,0	Базофилы, %	-	0–1
Лейкоциты, $\times 10^9/л$	6,5	4,0–9,0	Лимфоциты, %	-	19–37
Палочкоядерные, %	2	1–6	Моноциты, %	-	3–11
Сегментоядерные, %	69	47–72	Тромбоциты, %	303	180–320
			СОЭ, мм/ч	9	2–5

Таблица 1.3. Биохимический анализ крови (04.04.2016)

Показатель	Результат	Норма	Показатель	Результат	Норма
Креатинин	109	60–130 ммоль/л	Глюкоза	6,8	3,5–6,3 ммоль/л
Натрий	144	135–150 ммоль/л	Калий	4,2	3,5–5,0 ммоль/л

Таблица 2. Варианты блокады на выходе

Локализация центра автоматизма	Аритмия сердца
Блокада около синусового узла	Синоаурикулярная блокада
Предсердный эктопический очаг с блокадой на выходе	Предсердная тахикардия или трепетание предсердий с блокадой на выходе
Узловой эктопический очаг с блокадой на выходе	Узловой замещающий ритм или узловая тахикардия с блокадой на выходе
Желудочковый эктопический очаг с блокадой на выходе	Идиовентрикулярный замещающий ритм или желудочковая тахикардия с блокадой на выходе
Блокада на выходе при парасистолическом эктопическом очаге	Парасистолия
Блокада на выходе при искусственной электростимуляции сердца	Отдельные спайки ЭКС без активации миокарда

Синдром Фредерика – это сочетание полной поперечной блокады и мерцания или трепетания предсердий [1–3]. При этом предсердная электрическая активность на ЭКГ будет характеризоваться волной f (при мерцании предсердий) или F (при трепетании предсердий), а желудочковая – узловым ритмом (неизмененные комплексы QRS предсердного типа) или идиовентрикулярным ритмом (уширенные, деформированные комплексы QRS желудочкового типа) (рис. 1, 2).

Дифференциальный диагноз ЭКГ-признаков при синдроме Фредерика:

1. СА-блокада.
2. Синусовая брадикардия.
3. Выскакивающие сокращения.
4. АВ-блокада.
5. Мерцательная аритмия, брадисистолическая форма.
6. Узловой и/или идиовентрикулярный ритм.

Блокада на выходе (exit block) – это местная блокада, не позволяющая импульсу возбуждения (синусовому, эктопическому или искусственно вызванному электрокардиостимулятором) распространиться в окружающем миокарде, несмотря на то, что последний находится во внефрактерном периоде [2–3]. Блокада на выходе является результатом заторможенной проводимости около очага образования импульсов или пониженной интенсивности импульса возбуждения. Первый механизм встречается значительно чаще второго. Блокада на выходе в результате нарушения проводимости миокарда около очага образования импульсов может быть *типа I с периодикой Самойлова – Венкебаха* или *типа II – внезапно наступающего*, без постепенного

углубления нарушения проводимости. Блокада на выходе – частый феномен, встречается при различной локализации автоматического центра (рис. 1, табл. 2).

Синдром Морганьи – Адамса – Стокса (МАС)

Синдром МАС проявляется приступами потери сознания, обусловленными тяжелой ишемией головного мозга вследствие нарушений сердечного ритма. Этот синдром является клиническим проявлением внезапного прекращения эффективной сердечной деятельности (равной 2 л/мин) и может быть вызван как сильно замедленной или прекратившейся деятельностью желудочков (асистолия желудочков), так и очень резким повышением их активности (трепетание и мерцание желудочков) [3]. В зависимости от характера нарушений ритма, обусловившего появление синдрома МАС, различают его 3 патогенетические формы:

– олиго- или асистолическая (брадикардическая, адинамическая);

– тахисистолическая (тахикардическая, динамическая);

– смешанная.

1. Олигосистолическая или асистолическая форма синдрома МАС.

При этой форме сокращения желудочков замедлены до 20/мин или вообще выпадают. Длящаяся более 5 с желудочковая асистолия вызывает возникновение синдрома МАС (рис. 2).

Брадикардическая форма МАС встречается при синоаурикулярной блокаде и отказе синусового узла, атриоventрикулярной блокаде II и III степени.

2. Тахисистолическая форма синдрома МАС.

Симптомы при этой форме обычно проявляются при частоте желудочковых сокращений более 200/мин, но это необязательное правило. Появление признаков ишемии головного мозга определяется частотой и длительностью тахикардии, состоянием миокарда и мозговых сосудов (рис. 3, 4).

Тахисистолическая форма синдрома МАС встречается при мерцании или трепетании желудочков, пароксизмальной тахикардии (предсердной или желудочковой), мерца-

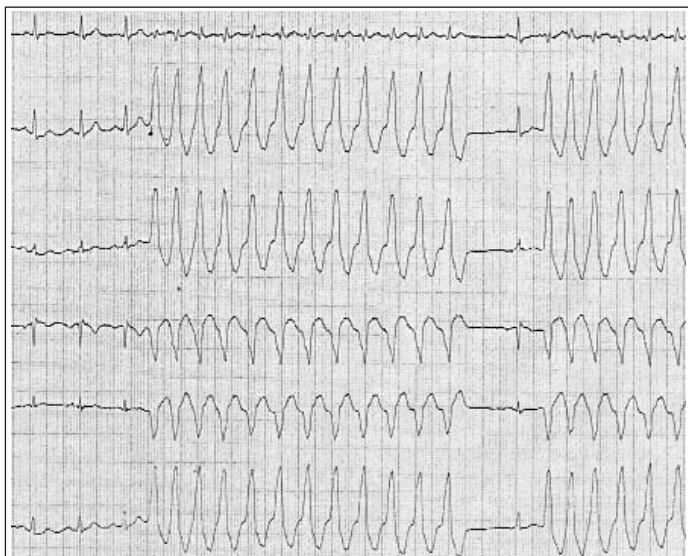


Рис. 3. ЭКГ при тахисистолической форме синдрома МАС. Пробегки неустойчивой желудочковой тахикардии

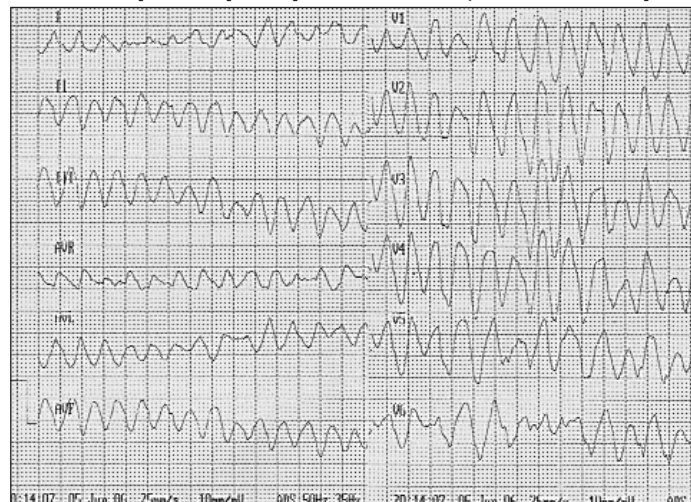


Рис. 4. ЭКГ при тахисистолической форме синдрома МАС. Трепетание желудочков

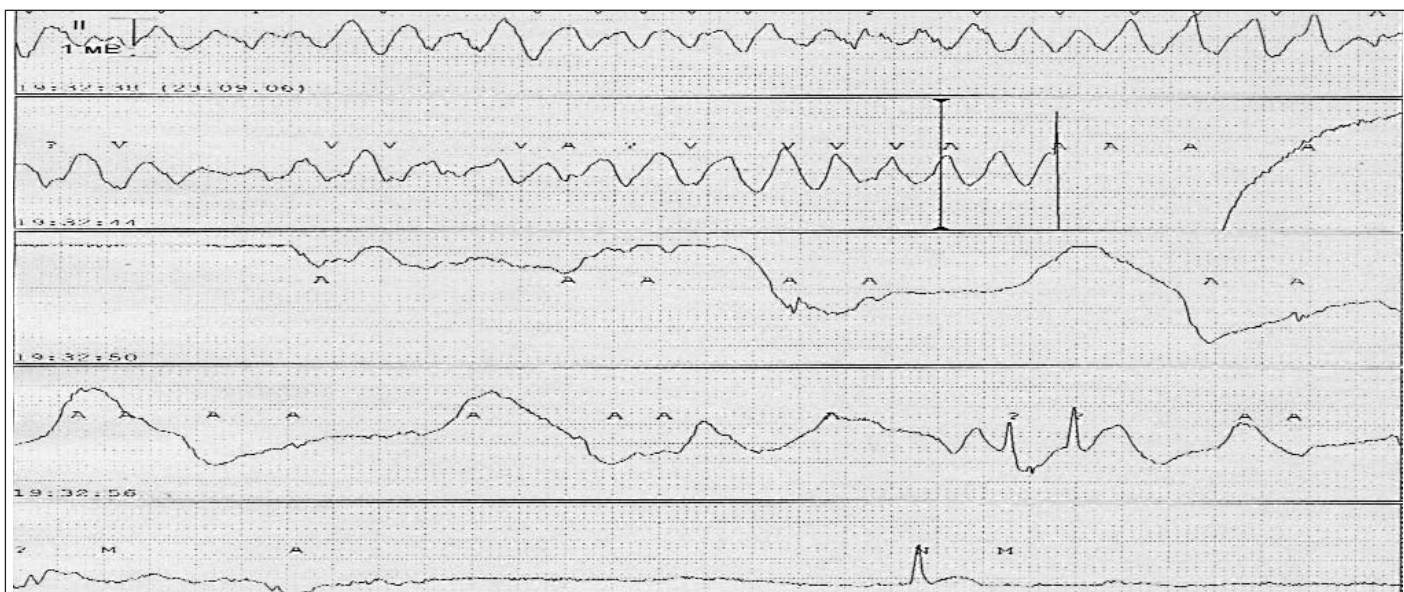


Рис. 5. ЭКГ при смешанной форме синдрома МАС. Трепетание – мерцание желудочков купировано электрической кардиоверсией (300 Дж), далее после тотальной асистолии видна АВ-блокада III ст. с редким узловым ритмом

нии или трепетании предсердий с высокой частотой желудочковых сокращений.

3. Смешанная форма синдрома МАС.

При этой форме периоды желудочковой асистолии чередуются с периодами желудочковой тахикардии, трепетанием и мерцанием желудочков. Обычно это наблюдается у больных с предшествующей полной атриовентрикулярной блокадой, у которых сравнительно часто наступает мерцание или трепетание желудочков (рис. 5).

Дифференциальный диагноз синдрома МАС

1. Рефлекторные обмороки: вазовагальный (обыкновенный обморок, злокачественный вазовагальный синдром), висцеральный (при кашле, глотании, приеме пищи, мочеиспускании, дефекации), синдром каротидного синуса, ортостатическая гипотензия (первичная вегетативная недостаточность, вторичная ортостатическая гипотензия при нейропатии, гиповолемии, длительном постельном режиме, приеме гипотензивных препаратов).

2. Кардиогенные обмороки: обструктивные (стеноз устья аорты, гипертрофическая кардиомиопатия, миксома левого предсердия, легочная гипертензия, ТЭЛА, врожденные пороки), аритмогенные.

3. Обмороки при стенозирующих поражениях прецеребральных артерий (болезнь Такаясу, синдром подключичного обкрадывания, двусторонняя окклюзия прецеребральных артерий).

4. Эпилепсия.

5. Истерия.

Клинический диагноз:

Основное заболевание: ИБС: постинфарктный кардиосклероз (2014 г.).

Фоновые заболевания: Гипертоническая болезнь 3 ст. Артериальная гипертензия 3 ст. 4 риск.

Осложнение: Постоянная форма фибрилляции предсердий. Постоянный ЭКС (2015 г.), истощение источника питания ЭКС. Синдром Фредерика. ХСН II А, II ФК (NYHA). Синдром Морганьи – Адамса – Стокса (брадисистолический вариант).

Сопутствующие заболевания: ЦВБ: ДЭП II ст., декомпенсация. ХОБЛ II ст., вне обострения. Язвенная болезнь желудка, вне обострения. Хронический панкреатит, вне обострения. Хронический геморрой, вне обострения. Ожирение II ст. Дислипидемия.

Литература

1. Болезни сердца: Руководство для врачей / под ред. Р.Г. Оганова, И.Г. Фоминой. М.: Литтерра, 2006. 1328 с.
2. Исаков И.И., Кушаковский М.С., Журавлева Н.Б. Клиническая электрокардиография. Л.: Медицина, 1984.
3. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Шикота А.М. Руководство по электрокардиографии / под ред. Задонченко В.С. Saarbrücken, Germany: LAP LAMBERT Academic Publishing GmbH & Co. KG, 2011. с. 323.



Министерство здравоохранения Российской Федерации
Европейское общество по артериальной гипертензии
Российское медицинское общество по артериальной гипертензии
ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава РФ

XII Всероссийский конгресс «АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНИЯ»

Тезисы принимаются до 1 февраля 2016 г.

*E-mail: rsh@gipertonik.ru
www.rsh@gipertonik.ru*

**23-25 марта 2016 года
г. Москва**



Тестовое задание по теме: «Дислипидемия» А.

К.м.н. А.А. Ялымов, к.м.н. Г.Г. Шехян, к.м.н. А.М. Щикота

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

ТЕСТЫ

1. Кто впервые предложил термин «атеросклероз»:

- а) Lobstein J.;
- б) Thompson G.;
- в) Marchand F.;
- г) Аничков Н.Н.;
- д) Мясников А.Л.

2. Назовите авторов инфильтрационной теории атеросклероза:

- а) Fredrickson D., соавторы;
- б) Thompson G., Page J.;
- в) Rokitansky K., Virchow R.;
- г) Аничков Н.Н., Халатов С.С.;
- д) Климов А.Н., Никуличева Н.Г.

3. Назовите основной источник эндогенного холестерина:

- а) печень;
- б) тонкий кишечник;
- в) почки;
- г) артерии и вены;
- д) головной мозг.

4. Назовите основной источник хиломикронов (ХМ):

- а) печень;
- б) тонкий кишечник;
- в) почки;
- г) артерии и вены;
- д) поперечно-полосатая мускулатура.

5. Назовите основной источник липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП):

- а) печень;
- б) тонкий кишечник;
- в) почки;
- г) миокард;
- д) головной мозг.

6. Назовите основной источник липопротеидов промежуточной плотности (ЛППП):

- а) печень;
- б) тонкий кишечник;
- в) почки;
- г) поперечно-полосатая мускулатура;
- д) все верно.

7. Назовите основной источник липопротеидов низкой плотности (ЛПНП):

- а) печень;
- б) тонкий кишечник;
- в) почки;
- г) поперечно-полосатая мускулатура;
- д) все верно.

8. Назовите основной источник липопротеидов высокой плотности (ЛПВП):

- а) печень;
- б) тонкий кишечник;
- в) поперечно-полосатая мускулатура;
- г) артерии и вены;
- д) все верно.

9. Назовите основных потребителей ЛПОНП:

- а) печень, эндокринные органы;
- б) тонкий и толстый кишечник;
- в) почки, головной мозг;
- г) печень, эндотелий;
- д) скелетная мускулатура, миокард.

10. Назовите основных потребителей ЛППП:

- а) печень;
- б) тонкий и толстый кишечник;
- в) почки, головной мозг;
- г) эндотелий;
- д) скелетная мускулатура, миокард.

11. Назовите основных потребителей ЛПНП:

- а) печень, эндокринные органы;
- б) тонкий и толстый кишечник;
- в) почки, головной мозг;
- г) печень, эндотелий;
- д) скелетная мускулатура, миокард.

12. Назовите основных потребителей ХМ:

- а) печень, эндокринные органы;
- б) тонкий и толстый кишечник;
- в) почки, головной мозг;
- г) печень, эндотелий;
- д) скелетная мускулатура, миокард.

13. Назовите основных потребителей ЛПВП:

- а) печень, эндокринные органы;
- б) тонкий и толстый кишечник;
- в) почки, головной мозг;
- г) печень, эндотелий;
- д) скелетная мускулатура, миокард.

14. Выберите липидный спектр, характерный для I типа гиперлипидемии (по Фридрихсену):

- а) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
- б) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ;
- в) ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;
- г) ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;
- д) ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
- е) ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ.

15. Выберите липидный спектр, характерный для IIa типа гиперлипидемии (по Фридрихсену):

- а) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
- б) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ;
- в) ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;

- г) ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;
 д) ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
 е) ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ.

16. Выберите липидный спектр характерный для IIв типа гиперлипидемии (по Фридриксену):

- а) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
 б) ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;
 в) ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ;
 г) ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
 д) ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;
 е) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ.

17. Выберите липидный спектр, характерный для III типа гиперлипидемии (по Фридриксену):

- а) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
 б) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ;
 в) ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;
 г) ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;
 д) ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
 е) ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ.

18. Выберите липидный спектр, характерный для IV типа гиперлипидемии (по Фридриксену):

- а) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
 б) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ;
 в) ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;
 г) ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;

- д) ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
 е) ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ.

19. Выберите липидный спектр, характерный для V типа гиперлипидемии (по Фридриксену):

- а) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑↑ТГ;
 б) ↑ОХС, ↑↑ХМ, ↑↑ЛПОНП, ↑↑ТГ;
 в) ↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ЛПНП-N, ↑↑ТГ;
 г) ↑↑ОХС, ЛПОНП-N, ↑↑ЛПНП, ТГ-N;
 д) ↑↑ОХС, ↑ХМ, ↑ЛПОНП, ↑↑ЛППП, ↑↑ТГ;
 е) ↑↑ОХС, ↑↑ЛПОНП, ↑ЛППП, ↑↑ЛПНП, ↑↑ТГ.

20. Какой тип гиперлипидемии (по Фридриксену) с высокой атерогенностью наиболее часто встречается:

- а) I;
 б) IIa;
 в) IIв;
 г) III;
 д) IV.

Этапы правильных ответов

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
А	Г	А	Д	Г	Г	А	А	Д	А
11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
А	Д	Г	А	Г	В	Д	В	Б	В

Новости

События

Комментарии

Новости

События

Комментарии

Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2016»



Уважаемые коллеги!
8-9 июля 2016 года в Москве будет проходить
IX Всероссийский конгресс «Детская кардиология 2016»



Организатором конгресса «Детская кардиология 2016» является Всероссийская общественная организация «Ассоциация детских кардиологов России» при поддержке Научно-исследовательского клинического института педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Комитета общественных связей Правительства Москвы, Министерства здравоохранения Российской Федерации и Департамента здравоохранения города Москвы.

Целью проведения конгресса является объединение специалистов на основе профессионального роста, освещение и широкое внедрение передовых медицинских технологий, обобщение опыта российской и мировой детской кардиологии в диагностике, лечении и профилактике сердечно-сосудистых заболеваний детского возраста, обсуждение приоритетных направлений развития детской кардиологии, организационных вопросов помощи детям с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, основной стратегии развития детской кардиологической службы на современном этапе.

Тематика конгресса «Детская кардиология 2016»:

1. Современные методы диагностики в детской кардиологии
2. Клиническая и интервенционная аритмология детского возраста
3. Врожденные пороки сердца
4. Легочная гипертензия
5. Болезни миокарда у детей
6. Синкопальные состояния у детей
7. Проблема внезапной сердечной смерти у лиц молодого возраста
8. Молекулярная генетика поражений сердца
9. Имплантированные антиаритмические устройства
10. Профилактическая медицина и реабилитация
11. Организационные вопросы в детской кардиологии

В рамках конгресса «Детская кардиология 2016» будут проведены II Всероссийский педиатрический съезд «Легочная гипертензия» и Всероссийская научно-практическая конференция молодых ученых «Молекулярная биология и клиническая медицина в решении проблемы внезапной сердечной смерти у молодых».

Оргкомитет конгресса «Детская кардиология 2016»

Адрес: 125412, Москва, Талдомская ул., д. 2, НИКИ педиатрии имени академика Ю.Е. Вельтищева ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Телефон: (495) 483-21-01
Сайт: www.cardio-rus.ru
E-mail: cardio-congress-2016@mail.ru

Новости

События

Комментарии

Новости

События

Комментарии

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Кардиология»

Журнал «Кардиология» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам кардиологии, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в п. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины: федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте www.legmed.ru. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт – Times New Roman, размер шрифта – 12, объем оригинальной статьи – до 10 страниц, обзора литературы – до 15 страниц.

Во **введении** следует кратко обозначить состояние проблемы, актуальность исследования, сформулировать цель работы и обосновать необходимость проведения исследования или наблюдений.

При описании **материала и методов** исследования следует изложить, каким образом был осуществлен набор пациентов (в т. ч. в контрольные группы), указать их возраст, пол и другие характеристики, влияющие на результат, описать методы, аппаратуру (в скобках указать ее производителя и страну или город), а также все процедуры в деталях. Торговое наименование лекарственного препарата и фирму-производителя можно привести в этом разделе в скобках после его международно-го непатентованного наименования.

Необходимо изложить **результаты** исследования в тексте, таблицах и на рисунках в логической последовательности, не повторять в тексте данные из таблиц или рисунков. На все приводимые рисунки и таблицы должна быть ссылка в тексте статьи. Следует указывать статистическую достоверность различий полученных результатов.

При **обсуждении** результатов выделяют новые и важные аспекты данного исследования, возможность применения полученных результатов, в т. ч. в дальнейших исследованиях, а также их ограничения. Результаты исследования критически сравнивают с другими исследованиями в данной области.

Заключение и/или выводы работы нужно связать с целями исследования, при этом следует избегать необоснованных заявлений, не подтвержденных фактами.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно ГОСТ Р 7.0.5.-2008. Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводят в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке

оригинала (русском), но и быть транслитерированы. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Статью из журнала следует оформлять по образцу:

Фамилия, инициалы автора. Название статьи // Название журнала. 2001. Т. 5, № 7. С. 11–23.

Authors Name. Article Title // Journal Title. 2007. Vol. 5(7). P. 21–54.

Если статья написана коллективом авторов (более 4 человек), ее следует помещать в списке литературы по фамилии первого автора, при этом указывают еще двух авторов, а далее ставить «и др.» (et al.). Если авторов всего 4, то перечисляют все фамилии.

Ссылку на книгу следует оформлять следующим образом: имя автора (имена авторов), название работы, место издания, издательство, год издания, количество страниц.

Для коллективных монографий и сборников добавляется имя редактора (имена редакторов). Монографию, написанную коллективом авторов (более 4 человек), помещают в списке по заглавию книги. Через косую черту после заглавия указывают фамилии трех авторов, а дальше ставят «и др.».

Если описывается фрагмент более крупного документа и имеется указание на конкретный выпуск, том, часть и т. п., то они следуют после года издания. В конце описания – диапазон страниц.

Вид документа (дис., материалы конф., энцикл., сб. ст., избр. тр. и т. п.) помещается после названия, отделяясь двоеточием. Пробела перед двоеточием нет. Одно слово не сокращается («справочник», но «справ. пособие»; «учебник», но «учеб. для вузов»).

Электронные публикации, которым международной организацией International DOI Foundation (<http://www.doi.org>) присвоен цифровой идентификатор объекта (Digital Object Identifier, или doi), описываются аналогично печатным изданиям, с указанием doi без точки после него. В этом случае URL не приводится, поскольку doi позволяет однозначно идентифицировать объект в базах данных, в отличие от сетевого адреса, который может измениться.

Например:

D'Addato A.V. Secular trends in twinning rates // J Biosocial Sci. 2007. Vol. 39 (1). P. 147–151. doi:10.1017/s0021932006001337.

Если такого цифрового идентификатора нет, то следует указывать обозначение материалов для электронных ресурсов [Электронный ресурс].

Электронный адрес и дату обращения к документу в сети Интернет приводят всегда.

Например:

Белоус Н.А. Прагматическая реализация коммуникативных стратегий в конфликтном дискурсе [Электронный ресурс] // Мир лингвистики и коммуникации: электрон. научн. журн. 2006. № 4. URL: http://www.tverlingua.by.ru/archive/005/5_3_1.htm (дата обращения: 15.12.2007).

Таблицы должны быть наглядными, компактными и содержать статистически обработанные материалы. Для создания таблиц следует использовать стандартные средства MS Word или Excel. Каждую таблицу нужно набирать через 1,5 интервала на отдельной странице и нумеровать последовательно в порядке первого ее упоминания в тексте. Каждая таблица должна иметь короткое название, а каждый столбец в ней – короткий заголовок (можно использовать аббревиатуры, расшифрованные в сносках). Все разъяснения следует помещать в примечаниях (сносках), а не в названии таблицы. Указать, какие статистические параметры использовались для представления вариабельности данных, например, стандартное отклонение или средняя ошибка средней арифметической. В качестве рекомендуемой альтернативы таблицам с большим числом данных следует применять графики. Название таблицы и приведенные сноски должны быть достаточными для понимания представленной в таблице информации без чтения текста статьи.

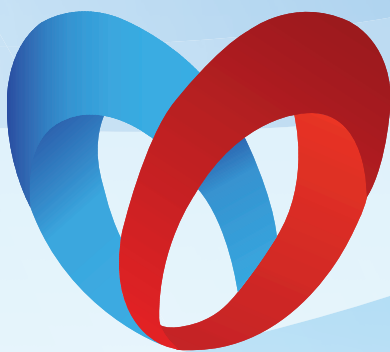
Рисунки должны быть представлены и в тексте, и самостоятельными файлами и удовлетворять следующим требованиям: расширение файла *.tif, *.jpg, *.png, *.gif; разрешение – не менее 300 dpi (пиксели на дюйм); рисунок должен быть обрезан по краям изображения; ширина рисунка – от 70 до 140 мм, высота – не более 200 мм.

Диаграммы и графики должны быть редактируемыми, черно-белыми или цветными. В гистограммах допустимо чередовать сплошную заливку и узор (штриховка, ромбики и т. п.), в графиках – использовать хорошо различимые маркеры и пунктиры. Все цифровые данные и подписи должны быть хорошо различимыми. Каждый рисунок следует сопровождать краткой подрисунковой подписью, которая вместе с приведенными на рисунке обозначениями должна быть достаточной для того, чтобы понять представленную на рисунке информацию без чтения текста статьи.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: simbirtseva@doctormedia.ru.



**РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО**

**РОССИЙСКИЙ
НАЦИОНАЛЬНЫЙ
КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ**

**20-23 сентября 2016 года
Екатеринбург**

www.scardio.ru

