

КАРДИОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

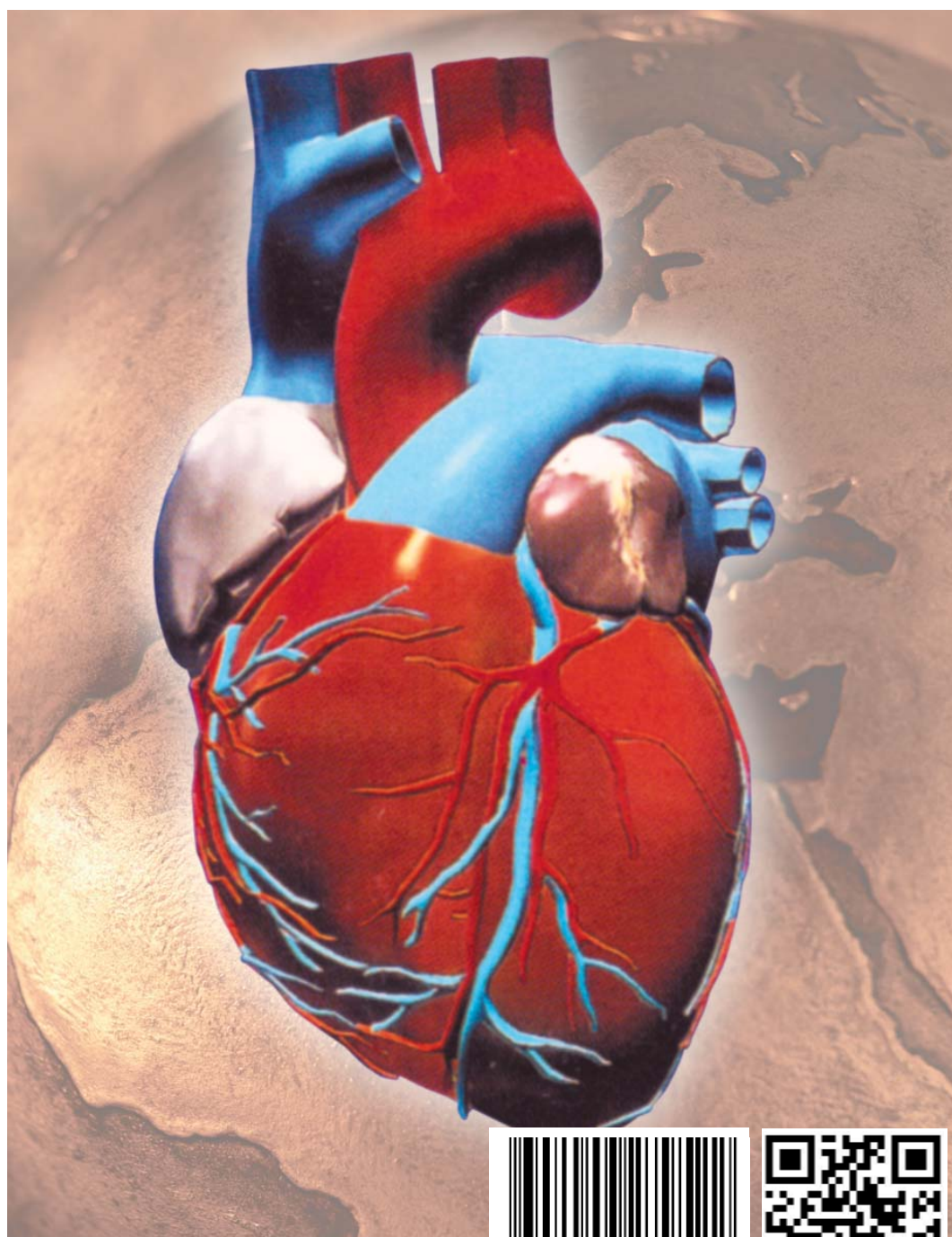
Ведение пациентов с относительной коронарной недостаточностью, хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда, недостаточностью митрального клапана неревматической этиологии со сниженной фракцией выброса

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Диагностический алгоритм при одышке на амбулаторном этапе: оценка возможных причин и факторов риска, клиническое значение анамнеза, дифференциальный диагноз; алгоритм выбора оптимального гипотензивного лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии, в т. ч. у пациентов с высокой коморбидностью, возможности немедикаментозной терапии

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Подходы к терапии артериальной гипертензии у пациентов с разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений, а также с сопутствующей патологией; первичный затяжной инфекционный эндокардит нативного аортального клапана: возможности постановки данного диагноза у спорных больных с нетипичными проявлениями



РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ



САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, КОНГРЕССНО-ВЫСТАВОЧНЫЙ ЦЕНТР
«ЭКСПОФОРУМ» (ПЕТЕРБУРГСКОЕ ШОССЕ, 64)

24–27 ОКТЯБРЯ, 2017



www.scardio.ru

РМЖ

№ 4, 2017

ООО «ПРАЙМ-МЕДИА»

105082, г. Москва,

ул. Бакунинская, д. 23–41

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

В.П. Смирнов

исполнительный директор

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

А.С. Симбирцева

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Ю.В. Перевиспа

Е.В. Тестова

отдел распространения

М.В. Казаков

П.А. Пучкова

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка

и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО ПО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50000 экз. Заказ № 210144

Распространяется по подписке

Свидетельство о регистрации средства

массовой информации

ПИ № 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

Цена свободная

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор – 0,603

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

30.03.2017

Содержание:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Улучшение трансмитрального кровотока и проаритмических маркеров у пациентов с относительной коронарной недостаточностью на фоне терапии триметазидином
Ю.Н. Федулаев, О.Н. Андреева, В.В. Ломайчиков, А.В. Бабаев, А.Г. Билич, А.Г. Родичкина

243

Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией
Е.А. Рябихин, М.Е. Можейко, Ю.А. Красильникова

247

Сравнение клинической эффективности петлевых диуретиков в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности
М.Л. Горбунова, Т.В. Власова

252

ОБЗОРЫ

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда: современный взгляд на старую проблему
А.А. Скворцов

257

Использование сартанов в кардиологической практике
М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

265

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (литературный обзор)
А.А. Чернова, Г.В. Матюшин,

С.Ю. Никулина, И.И. Лебедева

269

Клиническая эффективность оротата магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний
Г.Г. Шехян, А.А. Ялымов, А.М. Щикота, В.С. Задионченко, С.А. Терпигорев, Т.Г. Кабанова, Е.Б. Широкова

273

Недостаточность митрального клапана неревматической этиологии: вопросы патогенеза, клинической и инструментальной диагностики
М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

279

Клинико-экономический анализ применения инновационного лекарственного препарата сакубитрил/валсартан в лечении пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса
М.В. Журавлева, В.Г. Кукес, А.Б. Прокофьев, С.Ю. Сереброва, Г.И. Городецкая

282

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Одышка у пациента на амбулаторном приеме
А.Л. Вёрткин, А.В. Тополянский, Г.Ю. Кнорринг, А.У. Абдуллаева

290

Алгоритм выбора препарата для лечения артериальной гипертензии
В.С. Задионченко, А.М. Щикота, А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, Н.Ю. Тимофеева, Л.Г. Оганезова, С.А. Терпигорев, Т.Г. Кабанова, А.М. Никишенков

296

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

Комбинация или монотерапия? Лечение артериальной гипертензии у пациентов с разной степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений
С.С. Давыдова

302

Клинический случай вероятного инфекционного эндокардита аортального клапана, вызванного внутриклеточной инфекцией
Д.П. Покусаева, И.А. Аниховская

307

Главный редактор

Каприн А.Д., академик 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., член-корр. РАН, 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., член-корр. РАН, 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. Ивановского 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., академик 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

Улучшение трансмитрального кровотока и проаритмических маркеров у пациентов с относительной коронарной недостаточностью на фоне терапии триметазидином

Профессор Ю.Н. Федулаев¹, к.м.н. О.Н. Андреева¹, В.В. Ломайчиков¹, А.В. Бабаев²,
к.м.н. А.Г. Билич², А.Г. Родичкина²

¹ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

²ГБУЗ «Городская клиническая больница № 13» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Опыт применения триметазида у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) доказал его эффективность в отношении не только показателей болевой и безболевой ишемии миокарда, но и повышения толерантности к физической нагрузке, а также увеличения глобальной сократимости левого желудочка (ЛЖ) и уменьшения аритмических проявлений. Однако недооцененной остается эффективность цитопротекторной терапии у пациентов с относительной коронарной недостаточностью.

Цель исследования: оценить влияние триметазида (Депренорм МВ 70 мг) на объемные и скоростные характеристики заполнения ЛЖ, количество желудочковых экстрасистол у пациентов с относительной коронарной недостаточностью на фоне ГЛЖ.

Материал и методы: 66 пациентов с гипертонической болезнью (ГБ), у которых по данным эхокардиографии были выявлены умеренно выраженная ГЛЖ и полностью сохраненная его систолическая функция, а по показателям трансмитрального кровотока — диастолическая дисфункция ЛЖ в виде нарушенной релаксации и псевдонормализации. Проводилось холтеровское мониторирование ЭКГ с оценкой проаритмических маркеров (турбулентности сердечного ритма и микроальтернции зубца Т). Базовую терапию ГБ дополняли 3-месячным применением триметазида в дозе 70 мг 1 р./сут (Депренорм МВ 70 мг, ЗАО «Канонфарма продакшн»). Контрольную группу составили 59 пациентов с ГБ с сопоставимыми показателями гипертрофии миокарда и систолической функции ЛЖ, а также сходными характеристиками трансмитрального кровотока, которым проводилась антигипертензивная терапия в соответствии с Национальными рекомендациями диагностики и лечения пациентов с артериальной гипертензией.

Результаты: выявлена сильная корреляция между характеристиками трансмитрального кровотока, количественными характеристиками желудочковой экстрасистол и проаритмическими маркерами в виде турбулентности сердечного ритма и микроальтернции зубца Т. Доплеровские показатели у больных на фоне традиционной терапии достоверно не изменились.

Выводы: включение препарата триметазида (Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут) в терапию ГБ привело к достоверному улучшению большинства амплитудных и временных характеристик трансмитрального кровотока у пациентов с нарушенной релаксацией.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, гипертрофия миокарда левого желудочка, относительная коронарная недостаточность, диастолическая дисфункция левого желудочка, турбулентность сердечного ритма, микроальтернция зубца Т, триметазидин, Депренорм МВ.

Для цитирования: Федулаев Ю.Н., Андреева О.Н., Ломайчиков В.В. и др. Улучшение трансмитрального кровотока и проаритмических маркеров у пациентов с относительной коронарной недостаточностью на фоне терапии триметазидином // ПМЖ. 2017. № 1. С. 243–246.

ABSTRACT

Improvement of transmittal blood flow and proarrhythmic markers in patients with relative coronary insufficiency during trimetazidine therapy.

Fedulaev Yu. N.¹, Andreeva O.N.¹, Lomajchikov V.V.¹, Babayev A.V.², Bilich A.G.², Rodichkina A.G.²

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

²City Clinical Hospital №13, Moscow

Introduction. Experience in the use of trimetazidine in patients with coronary heart disease has proven its effectiveness not only by influencing the indicators of pain and painless myocardial ischemia, but also by increasing exercise tolerance, as well as increasing global contractility of the left ventricle and reducing arrhythmic manifestations. However, the effectiveness of cytoprotective therapy in patients with relative coronary insufficiency remains underestimated.

The aim of the study was to evaluate the effect of Trimetazidine (Daredorm MV 70 mg) at a volume and speed of filling of the left ventricle, the number of ventricular extrasystoles in patients with relative coronary insufficiency on the background of left ventricular hypertrophy.

Patients and methods. 66 patients with hypertensive disease who, according to echocardiography, had moderate left ventricular hypertrophy and fully preserved systolic function, and diastolic dysfunction of the left ventricle in the form of impaired relaxation and pseudonormalization was revealed in terms of transmittal blood flow. Holter monitoring of the electrocardiogram with evaluation of proarrhythmic markers (cardiac rhythm turbulence and T wave microalternations) was performed. The basic therapy of hypertension was supplemented with a 3-month application of trimetazidine 70 mg once a day (Depenorm MB 70 mg of CJSC "Canonpharma Production"). The control group consisted of 59 hypertensive patients with comparable parameters of myocardial

hypertrophy and left ventricular systolic function, as well as similar characteristics of transmitral blood flow. The patients took an antihypertensive therapy in accordance with the National Recommendations for diagnosis and treatment of patients with arterial hypertension.

Results. A strong correlation was found between the characteristics of transmitral blood flow, quantitative characteristics of ventricular extrasystole and proarrhythmic markers in the form of turbulence of the heart rhythm and microalternations of the T wave. Doppler indices in patients with traditional therapy did not change significantly.

Conclusions. The inclusion of trimetazidine (Deprenorm MG 70 mg once daily) in the treatment of hypertension led to a significant improvement in the majority of amplitude and temporal characteristics of transmitral blood flow in patients with impaired relaxation.

Key words: hypertension, myocardial hypertrophy of the left ventricle, the relative coronary insufficiency, diastolic dysfunction of the left ventricle, the heart rate turbulence, microalternation of T wave, trimetazidine, Deprenorm MV 70 mg.

For citation: Fedulaev Yu. N., Andreeva O.N., Lomajchikov V.V. et al. Improvement of transmitral blood flow and proarrhythmic markers in patients with relative coronary insufficiency during trimetazidine therapy. //RMJ. 2017. № 1. P. 243–246.

Повышение эффективности утилизации кислорода при его недостаточной доставке в рамках как абсолютной, так и относительной коронарной недостаточности происходит за счет изменений качественных и количественных характеристик внутриклеточных метаболических превращений, что лежит в основе действия триметазидина [1, 2]. Многолетний опыт применения триметазидина у пациентов с ИБС, а соответственно, с абсолютной коронарной недостаточностью, доказал его высокую эффективность в отношении качественно-количественных показателей болевой и безболевой ишемии миокарда, повышения толерантности к физической нагрузке, увеличения глобальной сократимости ЛЖ, уменьшения аритмических проявлений как в рамках стабильно текущей коронарной патологии, так и при ее острых формах [3–12].

По нашему мнению, эффективность цитопротекторной терапии у пациентов с относительной коронарной недостаточностью является недооцененной. Целый ряд факторов, таких как структурные изменения сосудистой стенки коронарных артерий мышечного типа, несоответствие массы миокарда и возможностей коронарного русла, снижение градиента давления между ЛЖ и аортой, нарушенная пространственная ориентация кардиомиоцитов в гипертрофированном миокарде, гиперконтрактильность гипертрофированного миокарда являются основой формирования относительной коронарной недостаточности [13–16].

Наиболее распространенными и достоверными характеристиками для оценки состояния диастолической функции ЛЖ до настоящего времени являются амплитудные и скоростные показатели трансмитрального кровотока (рис. 1) [17].

Развитие систем холтеровского мониторирования ЭКГ в настоящее время позволяет наряду с традиционными оценками ишемического и аритмического синдромов выявлять целый ряд прогностических показателей (временные и спектральные показатели вариабельности сердечного ритма, дисперсия интервала QT, турбулентность сердечного ритма, микроальтернация зубца Т), что, безусловно, расширяет диагностические, лечебные и прогностические возможности ведения пациентов [1].

Материал и методы

В исследование, проведенное в 2013–2016 гг., было включено 125 пациентов с ГБ (75 женщин и 50 мужчин, средний возраст – 58,4±6,3 года), находившихся на стационарном лечении в терапевтическом и 2-м кардиологическом отделениях ГКБ № 13 ДЗ г. Москвы. В период 2010–2016 гг. всем пациентам, включенным в исследование, в различных лечебных учреждениях на основании

клинической картины, положительной или сомнительной ЭКГ-нагрузочной пробы или выявления преходящей ишемии миокарда при проведении холтеровского мониторирования ЭКГ были проведены либо мультиспиральная компьютерная томография коронарных артерий, либо коронароангиография, по результатам которых не было выявлено признаков диагностически значимого коронарного поражения. В дальнейшем, через 3–3,5 мес. лечения, проводилась амбулаторная динамическая клиническая и инструментальная оценка эффективности проведенной терапии. Среди обследуемых больных были выделены 2 группы. В основную группу были включены 66 пациентов, получавших базовую терапию бета-адреноблокаторами, ингибиторами АПФ / блокаторами рецепторов ангиотензина II, блокаторами кальциевых каналов, мочегонными препаратами, дезагрегантами и триметазидином в дозировке 70 мг 1 р./сут (Депренорм МВ 70 мг, ЗАО «Канонфарма продакшн»). Контрольную группу составили 59 пациентов с сопоставимыми анамнестическими, возрастными, нозологическими, инструментальными характеристиками, получавших базовую терапию.

Критериями включения в исследование были: наличие клинических и инструментальных признаков ГБ; фракции выброса ЛЖ (ФВЛЖ) выше 55%; толщины задней стенки левого желудочка (ТЗСЛЖ) и межжелудочковой перепо-



Рис. 1. Диастолическая сердечная недостаточность (17)

Таблица 1. Динамика показателей трансмитрального кровотока, характеризующих состояние диастолической функции левого желудочка

Показатели	Основная группа Базовая терапия + Депренорм МВ 70 мг, n=66		Контрольная группа Базовая терапия, n=59	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
E, м/с	0,54±0,08	0,63±0,08*	0,58±0,09	0,57±0,09
A, м/с	0,74±0,09	0,69±0,07	0,73±0,07	0,72±0,08
E/A	0,74±0,09	0,91±0,08*	0,81±0,07	0,79±0,09
IVRT, мс	108,2±22,6	101,6±18,3	106,5±19,9	107,9±2,5

* - p<0,05

родки (ТМЖП) от 12 до 14 мм; наличие доплеровских критериев диастолической дисфункции ЛЖ в виде замедленного расслабления или псевдонормализации трансмитрального потока; наличие поздней частой монотопной желудочковой экстрасистолы, соответствующей 2 градации по B. Lown.

В исследование не включали пациентов: с клинической картиной ИБС, признаками обструкции выходного тракта ЛЖ, некорригируемой артериальной гипертензией (АГ) (с повышением систолического АД свыше 220 мм рт. ст., диастолического АД – свыше 110 мм рт. ст.); нарушением сердечного ритма и проводимости (постоянная форма фибрилляции – трепетания предсердий, желудочковая экстрасистолия выше 2 градации по B. Lown, полные блокады ножек пучка Гиса, наличие искусственного водителя ритма). В основной и контрольной группах выделяли подгруппы пациентов в зависимости от типа нарушения диастолической функции ЛЖ. При первичном обследовании в стационаре и через 3–3,5 мес. оценивали следующие показатели: эхокардиографические показатели ТЗСЛЖ (мм), ТМЖП (мм), конечного диастолического размера левого желудочка (КДРЛЖ, мм), ФВЛЖ (%), индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ, г/м²); доплеровские показатели трансмитрального потока E (см/с), A (см/с), E/A, IVRT (мс). По результатам холтеровского мониторинга ЭКГ в динамике оценивали: количество желудочковых экстрасистол, микроальтернацию зубца Т (мкВ), динамику количества пациентов с патологическими показателями турбулентности сердечного ритма.

Статистическая обработка материала проводилась согласно общепринятой методике при использовании программы Statistica v.7.0. Количественные признаки с нор-

Таблица 2. Динамика показателей трансмитрального кровотока у пациентов основной группы (базовая терапия + Депренорм МВ 70 мг) в зависимости от варианта диастолической дисфункции левого желудочка

Показатели	Замедленное расслабление, n=37		Псевдонормализация, n=29	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
E, м/с	0,48±0,05	0,59±0,09*	0,61±0,07	0,60±0,07
A, м/с	0,79±0,07	0,65±0,09*	0,52±0,05	0,54±0,09
E/A	0,61±0,08	0,91±0,16**	1,20±0,09	1,20±0,22
IVRT, мс	119,1±18,0	102,3±8,9	89,9±10,1	94,7±16,6

* - $p<0,05$; ** - $p<0,001$

Таблица 3. Межгрупповая и внутригрупповая динамика количества желудочковых экстрасистол

Показатели	Основная группа Базовая терапия + Депренорм МВ 70 мг, n=66		Контрольная группа Базовая терапия, n=59	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
ЖЭ	205,5±19,6	148,3±17,3**	194,6±20,2	211,1±18,4
	Замедленное расслабление, n=37		Псевдонормализация, n=29	
	Исходно	Через 3 месяца	Исходно	Через 3 месяца
ЖЭ	189,4±20,1	130,9±18,1**	208,8±31,6	204,3±44,7

** - $p<0,001$

Депренорм® МВ 70_{мг}

100%
СУТОЧНАЯ НОРМА



Добавьте энергию сердцу!



Применяется
один раз в сутки¹



Снижает риск приступов²
стенокардии в 2 раза



Улучшает энергопродуктивность¹
при недостатке O₂



¹ Инструкция к применению препарата Депренорм МВ 70

² Ж.М. Сизова, С.К. Владириков Медицинский совет №13 2016

мальным распределением представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение). Проводили корреляционное сопоставление некоторых показателей по критерию g (по К. Пирсону).

Результаты

На протяжении 3-месячного динамического наблюдения достоверного изменения толщины задней стенки ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки, конечного диастолического размера ЛЖ, фракции изгнания ЛЖ, индекса массы миокарда ЛЖ как в основной, так и в контрольной группе не отмечено.

При оценке динамики амплитудных и скоростных показателей трансмитрального кровотока у пациентов основной группы на фоне терапии препаратом Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут произошло достоверное увеличение периода раннего наполнения ЛЖ на 14,3% ($p < 0,05$), увеличилось соотношение обеих фаз заполнения ЛЖ на 18,7% ($p < 0,05$). В контрольной группе пациентов ни один из показателей достоверно не изменился (табл. 1).

При динамической оценке показателей трансмитрального кровотока у пациентов основной группы в зависимости от типа диастолической дисфункции (нарушенная релаксация и псевдонормализация) на фоне лечения триметазидином достоверное изменение показателей было отмечено только в подгруппе пациентов с нарушенной релаксацией. Так, фаза раннего наполнения ЛЖ увеличилась на 18,6% ($p < 0,05$), фаза позднего наполнения уменьшилась на 17,7% ($p < 0,05$), а соотношение обеих фаз увеличилось на 33,0% ($p < 0,001$) (табл. 2).

Исходное количество желудочковых экстрасистол (их качественная характеристика соответствовала 2 градации по В. Lown) в основной и контрольной группах пациентов достоверно не различалось. На фоне терапии препаратом Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут количество желудочковых экстрасистол достоверно уменьшилось на 27,8% ($p < 0,001$). При внутригрупповом сопоставлении в основной группе отмечено, что у пациентов с замедленным расслаблением на фоне терапии препаратом Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут достоверно уменьшилось количество желудочковых экстрасистол на 30,9% ($p < 0,001$) (табл. 3).

Оценивая количественные значения проаритмогенного маркера в виде микроальтернации зубца Т, мы отметили, что его исходные значения и в основной, и в контрольной группе достоверно не различались, а их абсолютные значения составили соответственно $94,5 \pm 14,8$ и $97,3 \pm 17,6$ мкВ ($p > 0,05$). В динамике отмечено достоверное уменьшение микроальтернации зубца Т на 26,4% ($p < 0,05$) только в основной группе пациентов, получавших терапию препаратом Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут, в контрольной группе этот показатель уменьшился лишь на 7,9% ($p > 0,05$). При сопоставлении внутригрупповой динамики в основной группе, получавшей Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут, отмечено, что на фоне терапии пациентов с псевдонормализацией достоверно снизились показатели микроальтернации зубца Т со $102,4 \pm 12,1$ до $76,1 \pm 7,3$ мкВ (26,7%; $p < 0,05$).

Обсуждение

Опыт клинического применения триметазидина у пациентов с относительной коронарной недостаточностью на фоне гипертрофии миокарда ЛЖ минимален. Более активно использовался триметазидин в дозе 60 мг/сут в течение 2-х мес. у пациентов с сочетанием низкой ФВЛЖ (менее

33%) и диастолической сердечной недостаточностью в виде рестрикции, что привело к увеличению участков жизнеспособного миокарда по данным стресс-эхокардиографии на 8% от исходного уровня. И только последующий прием препарата в течение 6 мес. способствовал достоверному увеличению ФВЛЖ до 44,1% ($p < 0,05$) и улучшению диастолической дисфункции от рестрикции до псевдонормализации ($p < 0,05$) [18]. У пациентов с систолической и диастолической ХСН на фоне сахарного диабета 2-го типа терапия триметазидином в дозе 60 мг/сут в течение 6 мес. привела к достоверному увеличению ФВЛЖ и улучшению диастолического расслабления ЛЖ (увеличение отношения Е/А) [19].

Наш опыт изучения влияния препарата Депренорм МВ 70 мг на показатели трансмитрального кровотока у пациентов с изолированной диастолической сердечной недостаточностью на фоне достоверно доказанного отсутствия диагностически значимого коронарного атеросклероза в значительной степени указывает на возможность обратимости изменений в жизнеспособном миокарде [1, 6]. Трехмесячное применение препарата Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут позволило нам получить достоверное улучшение важнейших показателей трансмитрального кровотока, характеризующих более адекватное заполнение ЛЖ в раннюю фазу.

Мы не получили значимого изменения изучаемых показателей у пациентов с псевдонормализацией трансмитрального потока. По нашему мнению, в основе недостаточной эффективности триметазидина у пациентов с «тяжелыми» диастолическими характеристиками трансмитрального потока лежит целый ряд причин: имеющиеся признаки интерстициального миокардиального фиброза, изменения в стенке коронарных артерий мышечного типа у пациентов с псевдонормализацией (а тем более с рестрикцией) более выражены и, в определенной степени, необратимы, что лишает триметазидин морфофункционального субстрата его действия.

Эффективность терапии триметазидином у пациентов с сочетанием систолической и диастолической сердечной недостаточности в определенной степени зависит от ее длительности (до 6–8 мес.).

Заключение

Включение в комплексную терапию 3-месячного приема препарата Депренорм МВ 70 мг (триметазидин однократного приема) у пациентов с относительной коронарной недостаточностью на фоне ГЛЖ показало его высокую эффективность у пациентов с диастолической дисфункцией в виде нарушенной релаксации: улучшились объемные и скоростные характеристики заполнения ЛЖ, достоверно уменьшилось количество желудочковых экстрасистол и таких проаритмических маркеров, как микроальтернация зубца Т и турбулентность сердечного ритма.

Важным аспектом данной работы мы считаем выявленные антиаритмические и антипроаритмические эффекты препарата Депренорм МВ 70 мг 1 р./сут у пациентов с нарушенной релаксацией, что, безусловно, диктует необходимость максимально раннего его назначения пациентам с признаками относительной коронарной недостаточности на фоне ГЛЖ.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией

К.м.н. Е.А. Рябихин, д.м.н. М.Е. Можейко, Ю.А. Красильникова

Ярославский областной клинический госпиталь ветеранов войн
Международный центр «Здоровое долголетие», г. Ярославль

РЕЗЮМЕ

Цель: изучить влияние никорандила на эластичность магистральных сосудов, функциональные показатели сердца и качество жизни у больных ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы: в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании никорандила приняли участие 154 пациента со стабильной стенокардией III функционального класса (ФК), разделенные на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы. Длительность исследования составила 12 мес.

Результаты: в группе, получавшей никорандил, по сравнению с плацебо достоверно уменьшилось количество приступов стенокардии и потребляемых короткодействующих нитратов, улучшились эластические свойства крупных артерий, повысилось качество жизни. В когорте больных ИБС с фракцией выброса левого желудочка менее 45% добавление никорандила к стандартной терапии позволило улучшить систолическую функцию сердца и уменьшить ремоделирование левого желудочка.

Заключение: применение никорандила в добавление к стандартной терапии позволяет не только улучшить качество жизни пациентов с ИБС, но и положительно повлиять на состояние эластичности сосудов и морфофункциональные параметры сердца.

Ключевые слова: жесткость сосудов, ишемическая болезнь сердца, качество жизни, никорандил.

Для цитирования: Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Оценка влияния терапии никорандилом на показатели качества жизни и прогноза у больных стабильной стенокардией // РМЖ. 2017. № 4. С. 247–251.

ABSTRACT

Assessment of the Impact of Nicorandil on the Quality of Life and Prognosis Indicators in Patients With Stable Angina

Ryabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A.

Yaroslavl Regional Clinical Hospital of Wars Veterans
International Center for Elderly Problems «Zdorovoe Dolgoletie», Yaroslavl

Objective. To study the effect of nicorandil on the elasticity of the great vessels, cardiac functional parameters and quality of life in patients with coronary heart disease (CHD).

Patients and methods. In a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of nicorandil was attended by 154 patients with stable angina III functional class (FC), divided into 2 comparable age and sex group. Study duration was 12 months.

Results. In the group treated with nicorandil compared with placebo, the number of angina attacks and nitrate intake of short-significantly reduced, improved elastic properties of large arteries, improved quality of life. In a cohort of patients with CHD and left ventricular ejection fraction less than 45% nicorandil addition to standard therapy has improved the systolic function of the heart and reduce left ventricular remodeling.

Conclusion. The use of nicorandil in addition to standard therapy can not only improve the quality of life in patients with coronary artery disease, but also a positive impact on the state of elasticity of blood vessels and morpho-functional parameters of the heart.

Key words: vascular stiffness; CAD, quality of life, nicorandil.

For citation: Ryabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. Assessment of the Impact of Nicorandil on the Quality of Life and Prognosis Indicators in Patients With Stable Angina // RMJ. 2017. № 4. P. 247–251.

В данной работе показаны безопасность и эффективность лечения новым для России антиангинальным препаратом — никорандилом, который пациенты получали на фоне назначенной оптимальной медикаментозной терапии [1, 2]. Антиангинальный и антиишемический препарат никорандил одновременно обладает свойствами органических нитратов и активирует АТФ-зависимые калиевые каналы. Прием никорандила эффективно уменьшает ишемию миокарда, обеспечивает одновременное снижение пред- и посленагрузки на левый желудочек (ЛЖ) при минимальном влиянии на гемодинамику. Открывая АТФ-зависимые калиевые

каналы митохондрий, никорандил воспроизводит защитный эффект ишемического прекодиционирования [3]. При однократном приеме никорандила в дозе 10 или 20 мг за 2 ч до процедуры коронарной ангиопластики у больных с острым коронарным синдромом по сравнению с контрольной группой снижались частота повышения уровня тропонина I, а также частота увеличения уровня тропонина в 3 и 5 раз по сравнению с верхней границей нормы [4]. Доказано также, что никорандил способен уменьшать риск тромбообразования [5], стабилизировать коронарную бляшку [6, 7], нормализовать функцию эндотелия [8] и симпатическую нервную активность в сердце [9, 10].

Никорандил не вызывает развития толерантности, не влияет на артериальное давление (АД), частоту сердечных сокращений, проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы. Рекомендуются для лечения больных с микроваскулярной стенокардией (при неэффективности β -адреноблокаторов и антагонистов кальция). Препарат может также использоваться для купирования приступов стенокардии [2].

В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании IONA добавление никорандила к оптимальной медикаментозной терапии снизило риск развития сердечно-сосудистых осложнений у больных со стабильной стенокардией напряжения [11]. С учетом сопутствующей патологии и лучшей переносимости при длительном приеме никорандил можно использовать в качестве препарата первой линии в лечении больных со стабильной стенокардией. В этом случае назначение никорандила имеет максимальный уровень доказанности и соответствует первому классу, т. е. улучшает прогноз пациента [1]. В исследовании JCAD подтвердилась возможность снижения частоты инфаркта миокарда с зубцом Q у лиц, принимающих никорандил [12]. В других исследованиях [13, 14] у пациентов с острым инфарктом миокарда при хирургическом вмешательстве на коронарных сосудах препарат снижал риск развития осложнений. Эффекты обусловлены возможностью уменьшать контрактильность кардиомиоцитов после эпизодов ишемии, оказывая preconditionирующее действие, улучшать функцию эндотелия коронарных сосудов [15]. Рандомизированные клинические исследования с использованием никорандила отечественного производства (кординик, компания «ПИК-ФАРМА», Россия) выявили дополнительные клинические эффекты у больных со стабильной формой ИБС по отношению к изосорбида-5-мононитрату: увеличение скорости мозгового кровотока, улучшение эректильной функции [16]. Добавление никорандила к стандартной терапии стабильной стенокардии напряжения сопровождалось достоверным снижением концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ($p=0,003$) и уровня фибриногена ($p=0,042$) на фоне приема розувастатина, что подтверждает положительное влияние никорандила на процессы системного воспаления [17]. Показана возможность применения никорандила для коррекции коронарного резерва и дисфункции эндотелия у больных ИБС [18], для улучшения эластичности артериальной стенки [19, 20].

Цель исследования: изучить влияние никорандила на эластичность магистральных сосудов, функциональные показатели сердца и качество жизни (КЖ) больных ИБС.

Материал и методы

Исследование проводилось с 2013 по 2015 г. как двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое. Протокол исследования был одобрен на заседании этического комитета ЯОКГБВ МЦ «Здоровое долголетие». За период наблюдения в течение 48 нед. пациенты совершили 5 визитов к врачу: визит включения, контрольные визиты через 2, 12, 24 и 48 нед. В течение этого времени каждому пациенту в дополнение к его стандартной терапии добавляли исследуемый препарат никорандил или плацебо по 10 мг 3 р/сут.

Критерии включения: пациенты, подписавшие информированное согласие, в возрасте старше 40 лет с диагнозом «стабильная стенокардия напряжения III функцио-

нального класса (ФК)», установленным не позднее чем за 6 мес. до включения в исследование, среднее число приступов стенокардии в неделю не меньше 3.

Критерии исключения: прием никорандила в последние 3 мес., повышенная чувствительность к препарату, нестабильная стенокардия, кардиохирургическое вмешательство в последние 6 мес., инфаркт миокарда в последние 3 мес., инсульт в последние 6 мес., тяжелые нарушения ритма сердца и проводимости, госпитализации по поводу сердечно-сосудистой патологии в последние 6 мес., хроническая сердечная недостаточность IIБ и III стадии согласно классификации Н.Д. Стражеско и В.Х. Василенко, период беременности и лактации у женщин, выраженные нарушения функции почек и печени, онкологические заболевания, сахарный диабет, требующий приема препаратов сульфонилмочевины; прием препаратов, которые могут повлиять на результаты исследования, таких как: глибенкламид, амиодарон, ипидакрин, метаболические препараты: триметазидин, мельдоний, левокарнитин, ацетил-левокарнитин, открыватели (активаторы) калиевых каналов.

Все пациенты в качестве базовой терапии получали ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или сартаны, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция, статины, антиагреганты, при необходимости – короткодействующие нитраты. Статистически значимых различий в лечении между группами выявлено не было. В таблице 1 представлена медикаментозная терапия пациентов препаратами основных групп.

Эффективность терапии определяли на основе анализа влияния терапии на ФК стабильной стенокардии, среднее число приступов стенокардии и потребление короткодействующих нитратов в неделю, КЖ пациента. Пациентам проводили стандартное обследование, включавшее трансторакальную эхокардиографию (ЭхоКГ) в М- и В-режимах. Прибор «ТензиоКлиник» типа TL1 вместе с программой «ТензиоМед™» применяли для измерения АД и жесткости артерий. Эластические свойства артерий исследовали методом сфигмографии, оценивали скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) и индекс аугментации на аорте. В артериографе реализован метод, основанный на идентификации пульсовой волны, отраженной от бифуркации аорты. За время распространения пульсовой волны принимают время запаздывания отраженной волны. Индекс аугментации (Aix, %) характеризует соотношение ам-

Таблица 1. Медикаментозная терапия обследованных пациентов (n=150)*

Класс препаратов	Группа плацебо	Группа никорандила
Ингибиторы АПФ	44 (58,7)	48 (64)
АРА II	21 (28)	27 (36)
β -адреноблокаторы	75 (100)	75 (100)
АМКР	15 (10)	14 (9,3)
Диуретики	38 (50,6)	36 (48)
Ацетилсалициловая кислота	75 (100)	75 (100)
Статины	75 (100)	75 (100)

Примечание. * — $p>0,05$ для всех различий при сравнении между группами. Данные представлены в виде абсолютного числа больных (%). АПФ — ангиотензинпревращающий фермент; АРА II — антагонисты рецепторов ангиотензина II; АМКР — антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

плитуды прямой и отраженной от бифуркации аорты составляющих пульсовой волны. Определяется по формуле $A_{ix} = [(B - A)/\text{ПАД}] \times 100\%$,

где А и В — амплитуды, соответственно, прямой и отраженной составляющих,

ПАД — пульсовое артериальное давление.

В норме отраженная компонента всегда меньше прямой, индекс аугментации — отрицательный. В случае высокой ригидности артерий отраженная компонента может превышать прямую, величина A_{ix} становится положительной. Для оценки КЖ использовали Сизтловский опросник

Таблица 2. Характеристика обследованных пациентов

Параметр	Группа плацебо	Группа никорандила
Всего	75 (100)	75 (100)
Мужчины	18 (24)	21 (28)
Женщины	57 (76)	54 (72)
Возраст, годы	71,9±8,2	73,1±7,6
Индекс массы тела (ИМТ), кг/м ²	31,1±4,9	31,1±5,2
Норма ИМТ	7 (9,2)	4 (5,3)
Избыточная масса тела	9 (12)	8 (10,6)
Ожирение I степени	27 (36,0)	29 (38,6)
Ожирение II степени	24 (32)	27 (36,0)
Ожирение III степени	8 (10,6)	7 (9,2)
Курящие	2 (2,6)	3 (4,0)
Артериальная гипертензия в анамнезе	75 (100)	75 (100)
Недостаточность кровообращения	75 (100)	75 (100)
Недостаточность кровообращения с низкой фракцией выброса	20 (26,6)	19 (25,2)
Предшествующий инфаркт миокарда	22 (29,2)	31 (41,2)
Мозговой инсульт	8 (10,6)	10 (13,2)
Сахарный диабет 2-го типа	16 (21,2)	18 (24,0)
Стабильная стенокардия III ФК	75 (100)	75 (100)
Длительность стенокардии	11,7±5,2	11,4±4,9
Число приступов стенокардии за неделю	25,1±8,1	27,2±7,9
Число потребляемых таблеток нитроглицерина/спрея в неделю	11,0±5,6	10,8±5,7

Примечание. Здесь и в табл. 2–6: данные представлены в виде абсолютного числа больных (%) или $M \pm \sigma$. ФК — функциональный класс.

для больных стенокардией. Переносимость определяли на основе анализа жалоб пациентов за время терапии.

Статистическую обработку полученных данных выполняли с использованием программного обеспечения SAS (версия 6.12), предусматривающего возможность параметрического и непараметрического анализа. Оценку динамики показателей на фоне лечения осуществляли с применением парного непараметрического метода анализа по Вилкоксоу. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm \sigma$.

Всего в исследование были включены 154 пациента. Четыре пациента выбыли в ходе исследования: 1 пациент — по причине переезда, 3 — в связи с низкой приверженностью лечению. Характеристика 150 пациентов, разделенных на 2 сопоставимые по возрасту и полу группы, завершивших исследование, представлена в таблице 2.

Результаты и обсуждение

Нами проанализированы частота приступов стенокардии и количество принимаемых короткодействующих нитратов у 150 пациентов обследуемых групп. На фоне терапии в обеих группах достоверно уменьшились количество приступов стенокардии и число случаев использования короткодействующих нитратов. Динамика эффективности терапии и ее влияния на КЖ пациентов в исследуемых группах представлена в таблице 3.

К 6-му мес. терапии в группе плацебо отмечались большее число приступов стенокардии ($12,9 \pm 6,2$ против $7,4 \pm 6,9$ в группе никорандила; $p < 0,0001$) и большее количество приемов короткодействующих нитратов ($4,6 \pm 2,8$ против $3,9 \pm 3,0$; $p < 0,01$). К 12-му месяцу терапии положительная динамика сохранялась в обеих группах. Межгрупповые различия носили достоверный характер, начиная с 24-й нед., и сохранялись до завершения исследования. Положительные эффекты терапии никорандилом заключались в достоверно меньшем количестве приступов стенокардии и потребляемых короткодействующих нитратов (см. табл. 3).

Выраженный и стойкий антиангинальный эффект никорандила объясняется двумя механизмами коронаролитического действия препарата: эффектами органических нитратов и активацией АТФ-зависимых калиевых каналов [21]. Являясь донатором NO, никорандил приводит к внутриклеточному накоплению гуанидилмонофосфата, что способствует увеличению продукции эндотелийзависимо-

Таблица 3. Частота приступов стенокардии и количество принимаемых короткодействующих нитратов для купирования приступов в исследуемых группах больных стенокардией напряжения III ФК

Показатель (в неделю)	Группа плацебо (n=75)			Группа никорандила (n=75)		
	Исходно	24 нед.	48 нед.	исходно	24 нед.	48 нед.
Число приступов стенокардии	24,8±7,6	12,9±6,2	13,5±6,1	27,0±8,1	7,4±6,9*	6,6±5,8*
Число таблеток нитроглицерина/доз нитроспрея	10,6±6,0	4,6±2,8	4,7±2,5	11,1±5,8	3,9±3,0**	2,9±2,8**

Примечание. * — $p < 0,0001$, ** — $p < 0,05$ — для межгрупповых различий.

Таблица 4. Показатели эластичности сосудистой стенки в исследуемых группах больных стенокардией напряжения III ФК

Показатель	Группа плацебо (n=75)			Группа никорандила (n=75)		
	Исходно	24 нед.	48 нед.	исходно	24 нед.	48 нед.
СРПВ, м/с	12,1±2,3	11,9±2,3	11,6±2,0	11,9±2,1	10,5±2,3*	10,9±2,3*
A_{ix} , %	31,1±6,2	31,2±7,2	30,8±7,1	33,6±8,2	29,9±7,8*	29,5±8,1*

Примечание. * — $p < 0,01$ для межгрупповых различий. СРПВ — скорость распространения пульсовой волны; A_{ix} — индекс аугментации.

го фактора релаксации и приводит к преимущественно дилатации крупных сосудов, т. е. снижению преднагрузки на ЛЖ. Усиление проводимости ионов калия через мембраны гладких мышечных клеток вызывает гиперполяризацию последних и приводит к усилению расслабления гладких мышц сосудов, включая мелкие артерии, т. е. снижается посленагрузка на ЛЖ.

Исходно у пациентов обеих групп зарегистрированы выраженные изменения эластичности крупных артерий. Достоверные позитивные изменения СРПВ и A_{1x} отмечены в группе никорандила, начиная с 6-го мес. терапии ($p < 0,01$), что позволяет предполагать дополнительное снижение риска развития сердечно-сосудистых осложнений [22, 23]. Динамика эффективности влияния терапии на эластичность крупных артерий отражена в таблице 4.

В группе плацебо динамика СРПВ и A_{1x} носила положительный характер, но изменения не достигли достоверности за все время исследования.

При проведении ЭхоКГ у 39 пациентов, включенных в исследование, была выявлена низкая фракция выброса (ФВ) – менее 45% (стенокардия напряжения при низкой фракции выброса (СН-нФВ)). У этой когорты пациентов был проведен анализ влияния никорандила на ремоделирование и функцию ЛЖ. Изменение эхокардиографических параметров у лиц с СН-нФВ представлено в таблице 5.

По окончании исследования в подгруппе пациентов, получавших никорандил, ФВ ЛЖ возросла на 5,6% ($p < 0,05$), конечный систолический объем уменьшился на 12,3% ($p < 0,05$). Достоверно увеличилось отношение пиковых скоростей трансмитрального диастолического потока Е/А на 12,5% ($p < 0,05$). В группе плацебо показатели ЭхоКГ не претерпели достоверных изменений (см. табл. 5). У паци-

ентов с сохраненной ФВ изменений размеров сердца и функции не зарегистрировано. Объяснить влияние никорандила на морфофункциональные параметры сердца можно доказанным у него эффектом улучшать функцию эндотелия и эластичность артерий у больных ИБС. Кроме того, никорандил без непосредственного влияния на сократимость миокарда, возможно, за счет дополнительных кардиопротективных свойств, обусловленных воспроизведением эффекта ишемического preconditionирования, привел к положительному влиянию на систолическую функцию ЛЖ. Таким образом, все описанные механизмы привели к быстрому и стойкому антиангинальному эффекту, способствовали положительному воздействию на ремоделирование и сократительную функцию ЛЖ.

В группе плацебо необходимость в госпитализации за 12 мес. исследования в связи с нестабильной стенокардией составила 11 (14,6%) случаев, в группе никорандила – лишь 2 (2,6%) ($p = 0,016$), что свидетельствует о положительном влиянии никорандила на течение ИБС. В ряде исследований отмечена способность никорандила модифицировать течение ИБС [11–13]. Одним из возможных механизмов такого действия является механизм ишемического preconditionирования, повышающий устойчивость кардиомиоцитов к эпизодам ишемии. Защита кардиомиоцитов от некроза или апоптоза происходит за счет открытия АТФ-зависимых калиевых каналов внутренней мембраны митохондрий, что уменьшает перегрузку последних ионами кальция. Таким образом, с одной стороны, никорандил вызывает адаптацию кардиомиоцитов к условиям длительной ишемии, с другой – улучшает кровоснабжение миокарда, оказывая вазодилатирующие эффекты [22].

Таблица 5. Динамика эхокардиографических параметров в исследуемых подгруппах больных стенокардией напряжения III ФК, осложненной СН-нФВ

Показатель	Группа плацебо (n=20)		Группа никорандила (n=19)	
	Исходно	48 нед.	исходно	48 нед.
КДО, мл	141,9±56,6	146,8±53,6	144,4±59,9	139,5±56,1
КСО, мл	83,1±66,6	90,5±63,7	88,6±53,7	77,7±54,2*
УО, мл	58,8	56,3	55,8	61,8*
КДР, см	5,41±0,6	5,49±0,5	5,45±0,6	5,37±0,5
КСР, см	4,30±0,5	4,46±0,5	4,42±0,5	4,18±0,5*
ФВ ЛЖ, %	41,5±3,5	38,4±3,5	38,7±3,1	44,3±3,7*
FS, %	20,5	19,0	19,1	22,2*
ЛП, см	4,3±0,6	4,3±0,6	4,5±0,6	4,4±0,6
Е/А	0,82±0,06	0,83±0,04	0,72±0,04	0,81±0,03*

Примечание. * – $p < 0,05$ для различий между визитами в группе. СН-нФВ – стенокардия напряжения при низкой фракции выброса; КДО – конечный диастолический объем; КСО – конечный систолический объем; УО – ударный объем; КДР – конечный диастолический размер; КСР – конечный систолический размер; ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка; ЛП – левое предсердие; Е/А – отношение пиковых скоростей трансмитрального диастолического потока.

Таблица 6. Динамика показателей КЖ в исследуемых группах больных стенокардией напряжения III ФК

Шкала, %	Группа плацебо (n=75)			Группа никорандила (n=75)		
	Исходно	24 нед.	48 нед.	исходно	24 нед.	48 нед.
Ограничение физической активности	23,9±3,5	29,7±3,0*	33,9±2,5*	23,9±3,1	32,0±2,8*	35,3±3,2*
Стабильность стенокардии	54,1±7,4	59,4±7,3	60,5±7,5	53,9±6,6	69,7±7,0*	68,8±7,1*
Удовлетворенность лечением	65,9±7,5	70,2±7,3	72,8±7,2	67,5±6,9	84,8±5,1*	85,4±5,1*
Уровень восприятия болезни	67,0±5,8	70,6±6,6	75,2±6,6	66,2±6,2	77,1±6,4	77,0±6,4

Примечание. * – $p < 0,01$ для межгрупповых различий. КЖ – качество жизни; ФК – функциональный класс.



Терапия в обеих группах оказалась высокоэффективной по влиянию на КЖ. Исходно отмечалось выраженное снижение показателей КЖ всех пациентов. При анализе КЖ с использованием Сизтловского опросника для больных стенокардией отмечалась положительная динамика показателей в обеих группах (табл. 6).

В исследуемых группах отмечено увеличение оценок по шкалам «ограничения физической активности», «стабильность стенокардии» и «удовлетворенность лечением» (лучшее качество). Лучшая динамика этих показателей отмечалась в группе никорандила, где в ходе исследования значения возросли с $23,9 \pm 3,1$ до $35,3 \pm 3,2\%$, с $53,9 \pm 6,6$ до $68,8 \pm 7,1\%$ и с $67,5 \pm 6,9$ до $85,4 \pm 5,1\%$ соответственно ($p < 0,01$). Межгрупповые различия по этим трем показателям были достоверными с 6-го мес. терапии ($p < 0,01$). В группе плацебо отмечена лишь тенденция к увеличению оценки по шкале «удовлетворенность лечением».

В ходе исследования не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений. Из нежелательных реакций отмечались головная боль в группе плацебо у 5 (6,6%) больных, в группе никорандила — у 6 (8%). Снижение до 90 мм рт. ст. систолического АД с появлением головокружения в группе плацебо отмечалось у 3 (4%), в группе никорандила — у 4 (5,3%) пациентов с последующей нормализацией АД, не приведшей к отмене препаратов.

Заключение

В обеих группах на фоне стандартного лечения больных со стабильной формой ИБС было достигнуто улучшение состояния: урежение приступов стенокардии, уменьшение потребности в приеме короткодействующих нитратов, положительное влияние терапии на физическую и психологическую составляющие качества жизни пациентов на фоне хорошей переносимости. При межгрупповом сравнении отмечены достоверные положительные эффекты: в группе, принимавшей никорандил, по сравнению с плацебо сократилось число госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии, уменьшилось количество приступов стенокардии и потребляемых короткодействующих нитратов, улучшились эластические свойства крупных артерий, повысилось качество жизни. В когорте больных ИБС, осложненной СН-нФВ, добавление никорандила к стандартной терапии позволило улучшить систолическую функцию сердца и уменьшить ремоделирование ЛЖ.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что никорандил (кординик, компания «ПИК-ФАРМА», Россия) является важной составляющей комплексной терапии у больных ИБС: оказывает многоплановое корригирующее воздействие на КЖ и течение ИБС, что в сочетании с его хорошей переносимостью обеспечивает высокую приверженность больных лечению при длительной терапии.

Статья впервые была опубликована в журнале «Кардиология». 2016. №11. С. 12–17

Литература

1. Montalescot G., Sechtem U., Achenbach S. et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2013. Vol. 34(38). P. 2949–3003.
2. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение хронической ишемической болезни сердца // Кардиологический вестник. 2015. № 3. С. 3–33 [Clinical recommendations. Diagnostics and treatment of chronic coronary heart disease // Cardiological messenger. 2015. № 3. С. 3–33 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



**Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство**

**Европейский
стандарт
здоровья**

- 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 B;
- ✓ "Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика"

Сравнение клинической эффективности петлевых диуретиков в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности

К.М.Н. М.А. Горбунова, к.м.н. Т.В. Власова

ГБОУ ВПО «Нижегородская ГМА» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

В статье рассматриваются особенности механизма действия диуретиков. Проводятся сравнительный анализ мочегонных средств в зависимости от точки приложения действия, а также сравнение фармакологических свойств препаратов одного класса (петлевые диуретики – фуросемид и торасемид). Авторами проведено наблюдение за пациентами с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности применения торасемида (Лотонел, «Вертекс») у больных с ХСН.

Материал и методы: в исследовании участвовали 48 пациентов с ХСН, которые были рандомизированы на 2 группы: 20 пациентов получали торасемид (Лотонел, «Вертекс») в дополнение к основной терапии в течение 3-х мес., а 18 пациентов – фуросемид. Пациенты, включенные в исследование, имели клинические признаки ХСН II-III стадии. Обследование пациентов включало определение ФК ХСН по NYHA, тяжести клинического состояния с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС), регистрацию ЭКГ в 12 отведениях, выполнение ЭхоКГ, забор крови для определения показателей электролитного обмена и креатинина, а также тест с 6-минутной ходьбой.

Результаты и заключение: исходно и через 3 мес. терапии всем больным проводилась оценка клинического состояния, гемодинамического статуса, качества жизни и функционального состояния левого желудочка (ЛЖ), определялись уровни показателей электролитного обмена, креатинина. Действие обоих диуретиков на массу тела, отеки, одышку было сопоставимо. В обеих группах по данным ЭхоКГ через 3 мес. отмечались уменьшение конечно-диастолического объема (КДО), а также достоверное увеличение ФВ ЛЖ. В группе торасемида отмечался достоверный прирост дистанции 6-минутной ходьбы, торасемид в меньшей степени влиял на экскрецию калия. Были подтверждены безопасность и эффективность использования торасемида и фуросемида для улучшения клинического состояния, повышения качества жизни больных с умеренной компенсированной ХСН. Однако клинико-гемодинамические характеристики торасемида превосходили таковые фуросемида.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, петлевые диуретики, торасемид, фуросемид.

Для цитирования: Горбунова М.А., Власова Т.В. Сравнение клинической эффективности петлевых диуретиков в комплексной терапии хронической сердечной недостаточности // PMЖ. 2017. № 4. С. 252–256.

ABSTRACT

Comparison of the clinical efficacy of loop diuretics in the treatment of chronic heart failure.

Gorbunova M. L., Vlasova T. V.

Nizhny Novgorod State Medical Academy

Introduction. The article discusses the features of the diuretics action mechanism. There is a comparative analysis of diuretics depending on the action point, as well as a comparison of the pharmacological properties of drugs of the same class (loop diuretics - furosemide and torasemide). The authors conducted monitoring of patients with chronic heart failure (CHF).

Aim. Evaluation of the effectiveness and safety of torasemide (Lotonel, «Vertex») for the patients with CHF.

Patients and methods. 48 patients with heart failure were randomized into 2 groups: 20 patients received torasemide (Lotonel, «Vertex») in addition to the basic therapy for 3 months, and 18 patients received furosemide. Patients included in the study had clinical signs of heart failure of II-III stage. Examination of patients included determination of FC of CHF according to NYHA, severity of the clinical condition, using a rating scale of clinical state (RSCS), the registered ECG in 12 leads, EchoCG, blood sampling to determine electrolyte metabolism and creatinine, as well as a 6-minute walk test.

Results and conclusion: at baseline and after 3 months of therapy all the patients were examined for their clinical condition, hemodynamic status, quality of life and functional status of the left ventricle (LV), the levels of electrolyte metabolism and creatinine were also determined. The effects of both diuretics on body weight, edema, shortness of breath were comparable. After 3 months in both groups the results of EchoCG showed an improved decrease in the end-diastolic volume (EDV), as well as a significant increase in LVEF. There was a significant increase in the distance of a 6-min walk test in the torasemide group, torasemide had less influence on the potassium excretion. The results confirmed the safety and efficacy of the use of torasemid and furosemide in the assessment of the clinical condition severity and improvement of the quality of life of the patients with moderate compensated CHF. However, clinical and hemodynamic characteristics of torasemid were superior to furosemide.

Key words: chronic heart failure, loop diuretics, torasemid, furosemide.

For citation: Gorbunova M. L., Vlasova T. V. Comparison of the clinical efficacy of loop diuretics in the treatment of chronic heart failure // RMJ. 2017. № 4. P. 252–256.

В последние годы во всем мире отмечается рост числа больных с ХСН. Это связано с увеличением продолжительности жизни и коморбидностью заболеваний. К 2050 г. ожидается рост распространенности ХСН на 60% по сравнению с 2010 г. [1, 2].

Основными причинами развития ХСН являются артериальная гипертензия (АГ) (88% случаев), ишемическая болезнь сердца (ИБС) (59% случаев). Сочетание этих заболеваний встречается у каждого второго пациента с ХСН [3]. При этом среди всех больных кардиологического профиля основной причиной госпитализации в 16,8% случаев является декомпенсация ХСН [4]. Особенно важным является тот факт, что смертность среди больных ХСН III-IV ст. очень высока – 50% пациентов погибают в течение 1 года [2].

Клинически декомпенсация ХСН проявляется усилением одышки, застоем в легких и отеками нижних конечностей. Основными направлениями терапии являются нормализация и регулирование объема или состава жидкостей организма, что достигается назначением диуретиков [5]. Выбор диуретиков очень важен, т. к. нерациональное назначение препаратов этой группы является одной из причин декомпенсации ХСН [6].

Диуретики — это многообразная группа препаратов, увеличивающая объем выделяемой мочи. Также диуретики повышают экскрецию натрия и воды, подавляя механизм реабсорбции натрия в разных отделах почечных канальцев. Кроме того, эти препараты влияют на экскрецию калия, магния, хлора, фосфатов и бикарбонатов, что при длительном приеме проявляется возникновением различных побочных эффектов. Диуретики различаются по механизму и силе действия, способности влиять на кислотно-щелочное равновесие, скорости наступления и продолжительности действия. Они используются в комплексной терапии АГ, т. к. обладают гипотензивным действием и усиливают эффективность других гипотензивных препаратов. В терапии ХСН используется свойство диуретиков уменьшать отек легких и венозную легочную гипертензию [7–9].

По механизму действия препараты делятся на 6 классов (табл. 1) [7, 10–12].

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики (ТД) очень распространены в связи со своей эффективностью. При ХСН I ст. их прием не требует слишком строгого ограничения употребления соли [13, 14]. Эта группа состоит из гид-

рохлортиазида и нетиазидных сульфонамидов (хлорталидон, индапамид, клопамид). Основным местом действия ТД является начальный отдел дистального извитого канальца. Проксимальный отдел является дополнительным местом действия [7].

Основными отличиями ТД от петлевых диуретиков являются снижение экскреции кальция и повышение концентрации натрия в дистальном отделе нефрона, что приводит к усилению обмена натрия на калий с повышенным выведением последнего [15].

ТД не изменяют почечный кровоток, снижают скорость клубочковой фильтрации (СКФ) в определенных условиях. Представитель этой группы индапамид увеличивает СКФ и оказывает гипотензивное действие у больных АГ с нормальной и сниженной функцией почек. Способность ТД снижать сосудистое сопротивление и вызывать гипотензивный эффект связана с основным салуретическим действием этих препаратов.

В низких дозах ТД применяют при лечении АГ. Более высокие дозы используют в лечении отечного синдрома и ХСН; при этом наблюдаются заметные сдвиги концентрации в плазме калия, мочевого кислоты, глюкозы и липидов, что формирует противопоказания [7, 16, 17].

Ингибиторы карбоангидразы (ИК). Сейчас препараты этой группы имеют ограниченное применение в качестве диуретиков. Представителем ИК является ацетазоламид, являющийся сульфаниламидным производным. Ацетазоламид ингибирует фермент карбоангидразу, который катализирует образование водородных ионов в эпителиальных клетках канальцев. Водородные ионы в просвете канальца обмениваются на ионы натрия, которые поступают в эпителиальную клетку. В процессе этого обмена с участием карбоангидразы снижается реабсорбция натрия и повышается выведение гидрокарбонатов, что сопровождается развитием метаболического ацидоза. Ацетазоламид блокирует карбоангидразу в области проксимальных канальцев. В терапии ХСН применяют в качестве дополнительного средства при длительном лечении сильными диуретиками для нормализации pH мочи и восстановления чувствительности к петлевым мочегонным при возникновении резистентности. Наиболее частыми показаниями являются отечный синдром в сочетании с алкалозом, глаукома, внутричерепная гипертензия [12, 14, 18].

Калийсберегающие диуретики (КД). По механизму действия КД делятся на 2 группы: средства, блокирующие натриевые каналы эпителиальных клеток почек, и антагонисты минералокортикоидных рецепторов. Наиболее часто применяемыми КД являются верошпирон, спиронолактон, триампур. Эти препараты имеют один серьезный побочный эффект – риск возникновения гиперкалиемии, особенно у больных с сахарным диабетом, почечной недостаточностью или при сочетании приема с ингибиторами АПФ или препаратами калия [19].

Блокаторы натриевых каналов. КД блокируют натриевые каналы эпителия в дистальных канальцах и собирательных трубчатках. Однако диуретический эффект препаратов этой группы выражен слабо, т. к. реабсорбционная способность собирательных трубочек ограничена и составляет примерно 2% всего профильтрованного объема солей [7].

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Спиронолактон усиливает действие диуретиков других групп. Показаниями к применению, кроме ХСН, являются отеки при циррозе печени, первичный гиперальдо-

Таблица 1. Классификация диуретиков (7, 10–12)

Название	Место действия	Сила действия	Механизм действия
Петлевые	Восходящая часть петли Генле	Мощные	Ингибиторы транспорта натрия, калия и хлора
Тиазидные и тиазидоподобные	Дистальный каналец	Умеренные	Ингибиторы транспорта натрия и хлора
Ингибиторы карбоангидразы	Проксимальный каналец	Слабые	Ингибиторы карбоангидразы
Калийсберегающие диуретики	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабые	Блокаторы натриевых каналов эпителия почек
Антагонисты минералокортикоидных рецепторов	Конечная часть проксимального канальца и собирательные трубочки	Слабые	Блокаторы минералокортикоидных рецепторов
Осмотические диуретики	Проксимальные канальцы	Сильные	Осмотические диуретики

стеронизм (болезнь Конна). В связи с возможностью развития гиперкалиемии необходим строгий лабораторный контроль.

Лучшей альтернативой спиронолактону является эплеренон — конкурентный селективный АМКР в дистальных отделах нефрона.

АМКР проявляют максимальный эффект в сочетании с другими нейрогормональными модуляторами (ингибиторы АПФ или сартаны, бета-блокаторы). Эти препараты применяются для тройной нейрогормональной блокады в лечении ХСН. Целью терапии является снижение риска сердечно-сосудистых осложнений и смертности у больных с дисфункцией левого желудочка (ФВ < 40%) и клиническими проявлениями ХСН после недавно перенесенного инфаркта миокарда. При тяжелой декомпенсации и ухудшении течения ХСН КД применяют в высоких дозах в комплексе с петлевыми диуретиками [20–22].

Уровень калия в плазме необходимо определять до начала терапии, далее — через 1 нед., 1 мес.; также при изменении дозы и периодически в процессе лечения (особенно у пожилых, при почечной недостаточности, сахарном диабете). При значениях калия в плазме 5,5–5,9 ммоль/л необходимо уменьшить дозу; более 6 ммоль/л — отменить препарат [7, 11, 15].

Осмотические диуретики (ОД). Представителями этого класса являются маннитол, мочевины, глицерин, изосорбид. Эти диуретики действуют в проксимальных канальцах. Являясь осмотически активными веществами, увеличивают осмолярность плазмы и канальцевой жидкости. Препараты не реабсорбируются, вследствие этого препятствуют перемещению воды в интерстиций, концентрация натрия в канальцах значительно снижается, что приводит к прекращению его реабсорбции. На уровне петли Генле ОД тоже действуют, хотя в меньшей степени, чем петлевые. В результате приема ОД увеличивается объем внеклеточной жидкости, уменьшается вязкость крови, увеличивается почечный кровоток, снижается онкотическое давление в клубочках. Показаниями для назначения диуретиков этой группы являются приступы глаукомы, отек мозга, профилактика снижения СКФ при хирургических вмешательствах [11, 14, 16].

Петлевые диуретики (ПД). Обладают наиболее мощным диуретическим эффектом, именно их применение рекомендовано пациентам с выраженными проявлениями ХСН [5]. ПД вызывают дилатацию почечных и периферических сосудов [23].

Таблица 2. Сравнительная характеристика фуросемида и торасемида

Характеристика	Фуросемид	Торасемид
Биодоступность (%)	50	80–100
Снижение биодоступности при приеме пищи	Есть	Нет
Метаболизм (%)	Почки/печень 50–50	Почки/печень 20–80
Начало действия при пероральном приеме, мин	30–60	30–60
T _{1/2} (ч) при ХСН	2,7	3–6
T _{1/2} (ч) при дисфункции почек	2,8	4–5
T _{1/2} (ч) при дисфункции печени	2,5	8

Одним из широко используемых препаратов данного класса является фуросемид. Однако его постоянное использование вызывает снижение качества жизни у пациентов, что выражается в императивных позывах к мочеиспусканию в первые 2 ч после приема препарата, регистрируется выраженная гипотония. В целом все эти эффекты приводят к снижению комплаентности [8, 24–26]. Известно, что терапия мочегонными (чаще всего фуросемидом) с использованием малых доз препарата и режима «выходного дня» (прием препарата через день либо в выходные) является неоправданной и провоцирует развитие декомпенсации СН [2, 6]. Уникальные свойства торасемида, включая благоприятный для амбулаторного приема фармакокинетический профиль (большее время полувыведения и продолжительности действия, а также более высокая биодоступность по сравнению с таковыми фуросемида), могут позволить преодолеть эти трудности и опасения поддерживающей диуретической терапии.

В последние годы успешно используется ПД торасемид [27].

Торасемид в отличие от фуросемида блокирует также эффекты альдостерона, т. е. в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия. Это снижает риск развития гипокалиемии — одного из главных побочных эффектов. Фармакокинетические свойства торасемида отличаются от таковых фуросемида, отличия представлены в таблице 2 [27–29].

Наиболее крупным исследованием торасемида является открытое рандомизированное исследование TORIC (TORsemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут фуросемида и 10 мг/сут торасемида у более 2 тыс. больных с ХСН. Была доказана достоверно более низкая (p < 0,05) общая и сердечно-сосудистая смертность в группе пациентов, принимавших торасемид. Лечение торасемидом оказалось предпочтительнее в отношении снижения функционального класса и реже вызывало гипокалиемию [30].

Стандартные дозы торасемида при лечении ХСН составляют 10–20 мг/сут. При циррозах печени с асцитом торасемид принимают вместе с антагонистами альдостерона на фоне диеты с низким содержанием соли [15].

Механизм действия торасемида заключается в обратном связывании торасемида с котранспортером ионов натрия/хлора/калия, расположенным в восходящем сегменте петли Генле, в результате этого снижается или полностью ингибируется реабсорбция натрия, воды, уменьшается осмотическое давление внутриклеточной жидкости. Торасемид блокирует альдостероновые рецепторы миокарда, уменьшает прогрессирование фиброза и улучшает диастолическую функцию миокарда [31–33].

Антиальдостероновое действие торасемида вызывает меньшую гипокалиемию, чем таковое фуросемида, при этом торасемид проявляет большую активность, его действие более продолжительно [34].

Диуретический эффект торасемида сохраняется до 18 ч. Отсутствие частого мочеиспускания в первые часы после приема препарата значительно улучшает качество жизни пациента и повышает комплаентность.

В настоящее время широко применяется дженерический торасемид компании «Вертекс» Лотонел.

Целью настоящего исследования было сравнение безопасности длительной терапии и влияния торасемида (Лотонел, «Вертекс», Россия) и фуросемида на течение забо-

ЛОТОНЕЛ®

торасемид таблетки

5 мг и 10 мг №30, №60

Привыкайте жить легко!



Реклама.

✓ Торасемид для длительной терапии и купирования отёчного синдрома*

✓ Снижение общей и сердечно-сосудистой смертности при ХСН*

* J.Cosin, J.Diez, on behalf of the TORIC investigators. Eur. J. Heart Fail. 2002; 4: 507-513 (Дж. Косин, Дж.Диез, на правах исследователей TORIC, ж. Харт фейл, стр.507-513).

левания и качество жизни, функцию ЛЖ и уровень электролитов у пациентов с компенсированной ХСН, не нуждающихся во внутривенном введении ПД.

Материал и методы

Мы наблюдали 38 больных в возрасте старше 40 лет с клиническими признаками ХСН II–III стадии. Получаемая на момент начала исследования терапия ХСН была стабильной в течение последних 4 мес. В исследование не включались больные с клиническими признаками очевидной задержки жидкости в организме, требующими внутривенного введения ПД (отеки нижних конечностей, гепатомегалия, набухание шейных вен, влажные хрипы в легких). Критериями невключения также были: клинические признаки гиповолемии, гипокалиемии, гемодинамически значимые поражения клапанов сердца; легочное сердце; ОКС менее чем за 3 мес. до начала исследования; воспалительные заболевания, креатинин в сыворотке >30 мкмоль/л.

Всем больным проводилось клиническое обследование с определением ФК ХСН по NYHA, тяжести клинического состояния с использованием шкалы оценки клинического состояния (ШОКС). Регистрировалась ЭКГ в 12 отведениях, выполнялась ЭхоКГ по стандартной методике, осуществлялся забор крови для определения показателей электролитного обмена, креатинина. Проводился тест с 6-минутной ходьбой. Все пациенты случайно были разделены на 2 сопоставимые группы: 1-я получала торасемид 10–20 мг/сут ($n=20$), 2-я – фуросемид 10–60 мг/сут ($n=18$). Стартовая доза торасемида выбиралась в зависимости от используемой мочегонной терапии на момент начала терапии. Все больные получали стандартную терапию по поводу ХСН (иАПФ или сартаны, β -адреноблокаторы, антагонисты альдостерона, сердечные гликозиды по показаниям). Оба препарата назначались в комбинации с 50–100 мг/сут верошпирона. При этом на визитах 1 (через 7 дней) и 2 (через 1 мес.) проводилось клиническое обследование и забор крови, а на финальном визите 3 (3 мес.) помимо этого выполнялась ЭхоКГ в покое. Терапия исследуемыми препаратами не сопровождалась клинически значимыми колебаниями АД и ЧСС. Ни у одного из пациентов не было побочных реакций, потребовавших исключения из исследования.

Результаты

Положительная динамика клинического состояния пациентов и тяжести ХСН отмечалась в обеих группах. Эффекты обоих диуретиков на массу тела, отеки, одышку были сопоставимы. Более быстрое уменьшение симптомов одышки, сердцебиения, исчезновение периферических

отеков или пастозности в сочетании с эффективным контролем АД отмечалось среди пациентов из группы торасемида (различия недостоверны). Суточный диурез составил 2,24 и 2,46 л/сут соответственно в группах торасемида и фуросемида (различия недостоверны).

За время исследования в обеих группах произошло достоверное снижение среднего ФК NYHA на 11% в группе торасемида и на 6% в группе фуросемида ($p<0,05$).

По данным ЭхоКГ через 3 мес. в обеих группах отмечалось улучшение функционального состояния левого желудочка в виде уменьшения КДО. В 1-й группе отмечались снижение КДО с 170,1 до 163,4 мл, во 2-й группе – с 168,5 до 164,3 мл ($p<0,05$), а также достоверное улучшение систолической функции (увеличение ФВ ЛЖ с 46,7% до 50,2% в группе торасемида и с 46,2% до 48,7% в группе фуросемида).

В группе торасемида отмечался достоверный прирост в дистанции 6-минутной ходьбы – с 280 до 350 (+70) м, в группе фуросемида – с 270 до 310 (+40) м.

Однако торасемид в меньшей степени влиял на экскрецию калия. За время исследования в группах торасемида и фуросемида отмечалось недостоверное снижение уровня калия плазмы. Средний уровень креатинина в обеих группах также практически не менялся (табл. 3).

На фоне диуретической терапии отмечалось появление экстрасистолии (суправентрикулярная и желудочковая) по данным ЭКГ. В группе торасемида экстрасистолия возникла у 1 (5%) пациента, в группе фуросемида – у 3 (17%) пациентов.

Заключение

Таким образом, фуросемид и торасемид (Лотонел) обладают сильным натрийуретическим и, соответственно, диуретическим эффектом. Однако применение торасемида (Лотонел) является наиболее обоснованным выбором для проведения длительной терапии сердечной недостаточности. Препарат оказывает выраженный диуретический эффект, обладает высокой биодоступностью, более длительной продолжительностью действия, а также оптимальным соотношением стоимости и эффективности. Отмечаются достоверное уменьшение тяжести одышки, увеличение толерантности к физической нагрузке и улучшение качества жизни пациентов с ХСН.

Литература

- Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В.Ю. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА-ХСН (часть 2) // Сердечная недостаточность. 2006. № 3. С. 3–7 [Belenkov Ju.N., Fomin I.V., Mareev V.Ju. i dr. Rasprostranennost' hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii – dannye JePOHA-HSN (chast' 2) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2006. № 3. С. 3–7 (in Russian)].
- Ситникова М.Ю., Юрченко А.В., Лясникова Е.А., Трушкина М.А., Либис Р.А., Кондратенко В.Ю., Дупляков Д.В. Опыт создания и первые результаты работы российского госпитального регистра хронической сердечной недостаточности (RUS-HFR) в 3 субъектах Российской Федерации // Трансляционная медицина. 2014. № 1. С. 73–81 [Sitnikova M.Ju., Jurchenko A.V., Ljasnikova E.A., Trukshina M.A., Libis R.A., Kondratenko V.Ju., Dupljakov D.V. Opyt sozdaniya i pervye rezul'taty raboty rossijskogo gos-pital'nogo registra hronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti (RUS-HFR) v 3 sub#ektah Rossijskoj Federacii // Translacionnaja medicina. 2014. № 1. С. 73–81 (in Russian)].
- Фомин И.В. Артериальная гипертензия в Российской Федерации – последние 10 лет. Что дальше? // Сердце. 2007. № 6. С. 1–6 [Fomin I.V. Arterial'naja gipertonija v Rossijskoj Federacii – poslednie 10 let. Chto dal'she? // Serdce. 2007. № 6. С. 1–6 (in Russian)].
- Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. № 7. С. 379–472 [Mareev V. Ju., Ageev F. T., Arutjunov G. P. i dr. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOТ po diagnostike i lecheniju HSN (4-j pere-smotr) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2013. № 7. С. 379–472 (in Russian)].

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Таблица 3. Влияние диуретической терапии на уровень электролитов и креатинина

Показатель	Фуросемид ($n=18$)		Торасемид (Лотонел) ($n=20$)	
	До	После	До	После
Калий, ммоль/л	4,2	4,0	4,2	4,1
Натрий, ммоль/л	137,2	134,7	134,3	133,6
Креатинин, мкмоль/л	84,6	82,8	89,7	87,4

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда: современный взгляд на старую проблему

Профессор А.А. Сковрцов

ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) используются клиницистами в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении практически 60 лет. Первоначально АМКР применялись исключительно в качестве калийсберегающего диуретика, как средство дополнения активной мочегонной терапии у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Открытие минералокортикоидных рецепторов не только в почках, но и в сердце, эндотелии и гладкомышечных клетках периферических сосудов, других органах и тканях, а также признание альдостерона одним из ключевых гормонов сердечно-сосудистой системы (ССС) легли в основу организации ряда масштабных клинических проектов у больных с ХСН и острым инфарктом миокарда (ОИМ). Исследование RALES впервые показало, насколько важно адекватно контролировать активность альдостерона при ХСН, но это клиническое испытание имело целый ряд ограничений и недостатков, и после его завершения оставалось множество нерешенных вопросов. Исследования EPHESUS и EMPHASIS-HF доказали, что присоединение АМКР к стандартной терапии ингибитором АПФ и бета-адреноблокатором дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН и ОИМ, осложненным явлениями СН, и именно эта комбинация является на сегодняшний день рекомендованной для лечения больных с СН и сниженной фракцией выброса левого желудочка (СН-сНФВЛЖ) II-IV ФК. У пациентов с СН и сохраненной ФВЛЖ (СН-сФВЛЖ) результаты исследования TOPCAT оказались нейтральными, но данные ретроспективных анализов позволяют сделать вывод, что терапия АМКР может быть эффективна в снижении риска смерти и госпитализаций у определенного контингента и этой категории больных.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, острый инфаркт миокарда, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон, спиронолактон.

Для цитирования: Сковрцов А.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении больных с хронической сердечной недостаточностью и инфарктом миокарда: современный взгляд на старую проблему // РМЖ. 2017. № 4. С. 257–264.

ABSTRACT

Antagonists of the mineralocorticoid receptor in the treatment of patients with chronic heart failure and myocardial infarction: a modern approach to an old problem

Skvortsov A. A.

Russian Cardiology Research-and-Production Complex, Moscow

Mineralocorticoid receptors antagonists (MCRA) have been used by clinicians in the treatment of cardiovascular diseases (CVD) for almost 60 years. Initially, MCRA were used exclusively as potassium-sparing diuretics, as a means of supplementing active diuretic therapy in patients with severe chronic heart failure (CHF). The discovery of mineralocorticoid receptors not only in the kidneys, but also in the heart, endothelium and smooth muscle cells of peripheral vessels, other organs and tissues, and the recognition of aldosterone as one of the key hormones of the cardiovascular system (CCC) formed the basis for organizing a number of large-scale clinical projects in patients with CHF and acute myocardial infarction (AMI). The RALES study showed for the first time how important it was to control adequately the activity of aldosterone in CHF, but this clinical study had a number of limitations and shortcomings, and there were many unsolved issues after its completion. EPHESUS and EMPHASIS-HF studies have shown that the addition of MCRA to the standard therapy with an ACE inhibitor and a beta-blocker additionally improves the clinical course and prognosis for the patients with CHF and MI complicated by HF phenomena, and this combination is currently recommended for the treatment of patients with HF and a reduced fraction of the left ventricular ejection (CH-fibrillation) II-IV FC. For the patients with heart failure and preserved LVEF, the results of the TOPCAT study turned out to be neutral, but the data of retrospective analyzes suggest that MCRA therapy can be effective in reducing the risk of death and hospitalizations for a certain contingent and this category of patients.

Key words: chronic heart failure, acute myocardial infarction, mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenone, spironolactone

For citation: Skvortsov A. A. Antagonists of the mineralocorticoid receptor in the treatment of patients with chronic heart failure and myocardial infarction: a modern approach to an old problem // RMJ. 2017. № 4. P. 257–264.

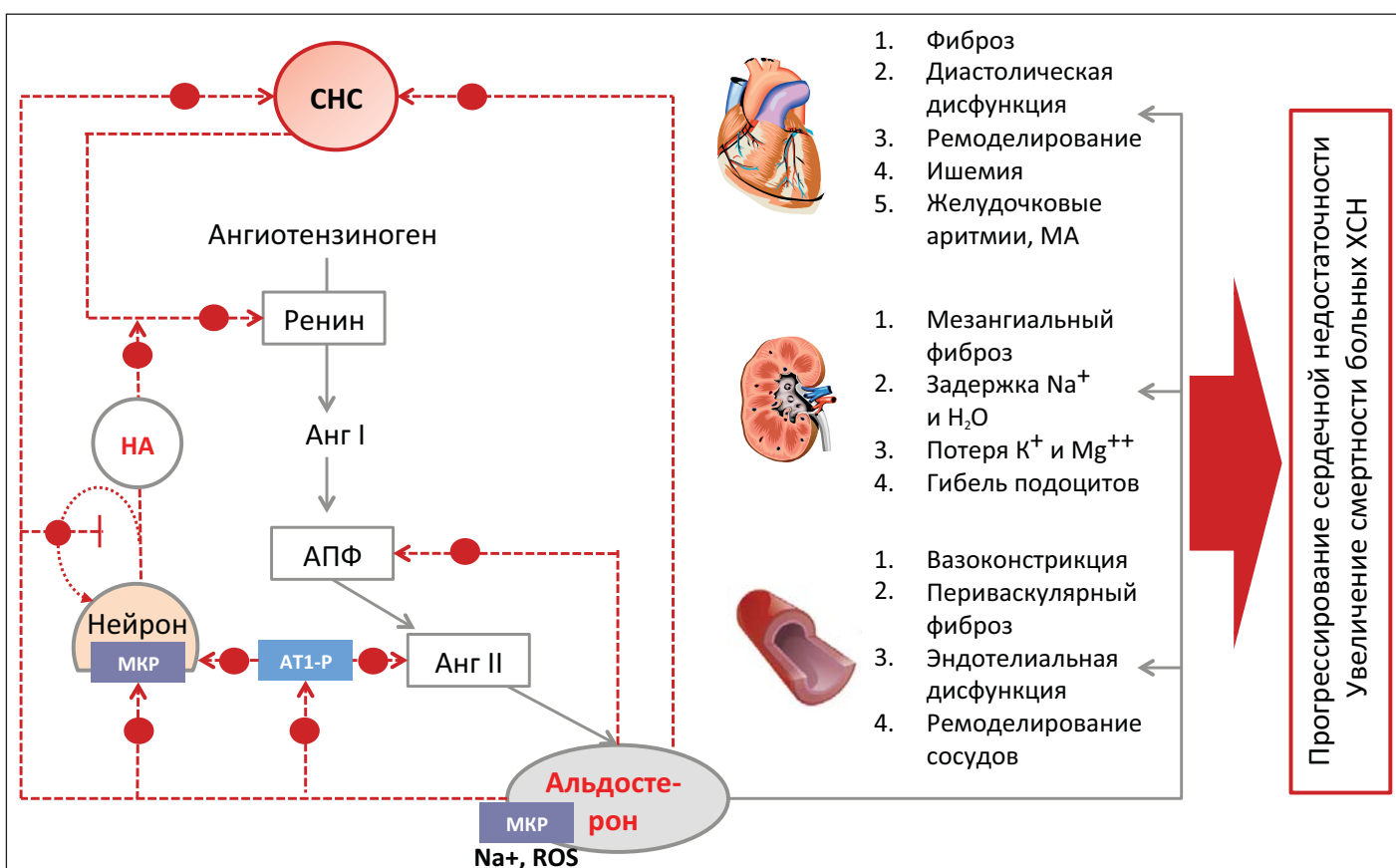
Введение

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) используются клиницистами в лечении ССЗ на протяжении практически 60 лет. В 1957 г. был синтезирован первый АМКР – конкурентный антагонист альдостерона спиронолактон. Первоначально АМКР применялись ис-

ключительно в качестве калийсберегающих диуретиков для коррекции артериального давления у больных артериальной гипертензией (АГ) и как средство дополнения активной мочегонной терапии у больных с тяжелой хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [1–4]. Первоначально считалось, что положительное действие этого тера-

Но важно отметить, что до организации этого исследования произошел ряд событий, благодаря которым АМКР могли исчезнуть из арсенала врачей. С начала 1980-х гг. в комплексной терапии ХСН появились и стали широко использоваться ингибиторы АПФ (иАПФ), способные контролировать ангиотензин-зависимый синтез альдостерона,

Оказалось, что первоначальный эффект применения иАПФ нестабилен, и они теряют способность эффективно контролировать активность альдостерона уже через полгода от начала терапии [13–16]. С течением времени у больных (до 50%) развивается так называемый феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона при длительном применении иАПФ [17]. При развитии этого феномена наблюдается постепенное увеличение активности альдостерона, что связано как с активацией альтернативных сти-



СНС – симпатическая нервная система; МКР – минералокортикоидный рецептор; АТ1-Р – рецептор к ангиотензину II 1 типа; Анг – ангиотензин; Нейрон – терминальный нейрон; НА – норадреналин; МА – мерцательная аритмия

мулов его синтеза, так и с наличием дополнительных путей, обеспечивающих реактивацию образования А-II [18, 19].

Причем актуальность контроля активности альдостерона не теряет своей значимости и в случае комбинированного использования иАПФ и бета-адреноблокатора, и даже применения тройной комбинации иАПФ, бета-адреноблокатора с блокатором рецепторов 1-го типа к А-II (БРА) было недостаточно для эффективного длительного контроля активности альдостерона у больных с ХСН [20, 21].

Таким образом, признание альдостерона одним из ключевых гормонов ССС наряду с открытием феномена «ускользания» блокады синтеза альдостерона легло в основу возрождения интереса к АМКР со стороны клиницистов и организации ряда масштабных клинических проектов у больных с ХСН и ОИМ.

Основные клинические исследования у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Исследование RALES впервые показало, насколько важно адекватно контролировать активность альдостерона при ХСН. В этом клиническом испытании длительное применение (24 мес.) АМКР спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сут дополнительно к иАПФ сопровождалось снижением риска смерти по любой причине на 30%, внезапной смерти – на 29%, госпитализаций из-за СН – на 30% ($p < 0,001$ для всех) у больных с тяжелой ХСН III–IV ФК и сниженной ФВЛЖ [10].

Тем не менее с точки зрения медицины доказательств исследование RALES имело целый ряд ограничений и недостатков, и после его завершения оставалось множество нерешенных вопросов. Во-первых, клиническое испытание RALES подвергалось критике, т. к. в исследовании лишь 10% больных исходно находились на терапии бета-адреноблокаторами, т. е. фактически в этом протоколе были оценены эффекты лечения иАПФ + спиронолактоном. Закономерно вставал вопрос о возможности достижения такого же эффекта в условиях оптимальной терапии, включающей в т. ч. и бета-адреноблокаторы. Во-вторых, оставались вопросы безопасности, связанные с неселективностью спиронолактона, применение которого даже в низкой дозе (средняя доза препарата в исследовании составила 26 мг/сут) сопровождалось развитием гинекомастии у 10% пациентов, что требовало прекращения лечения и отмены исследуемого препарата. В-третьих, не был решен вопрос о целесообразности применения АМКР у стабильных больных с легкой ХСН и систолической дисфункцией ЛЖ, в т. ч. и после перенесенного ОИМ. В-четвертых, отсутствовала какая-либо информация об эффективности АМКР в лечении больных с СН-сФВЛЖ.

Таким образом, исследование RALES, с одной стороны, разрешило чрезвычайно важную проблему сочетанного использования иАПФ и АМКР при ХСН, с другой стороны, поставило множество вопросов, связанных не только с механизмом реализации положительных эффектов АМКР у пациентов с СН-сФВЛЖ, но и с развитием нежелательных эффектов терапии спиронолактоном, большинство из которых было обусловлено неселективностью препарата по отношению к МКР.

В этой связи большим шагом вперед явились создание и появление в клинической практике нового селективного АМКР эплеренона, практически полностью лишённого нежелательных эффектов, обусловленных взаимодействием

с андрогенными и прогестероновыми рецепторами (гинекомастия, масталгия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). Аффинность к этим рецепторам у эплеренона 100–1000-кратно ниже, чем у спиронолактона [22]. В отличие от спиронолактона, период полувыведения эплеренона составляет 4–6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется цитохромом P450, изоферментом CYP3A4), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии [23]. Экскреция эплеренона происходит почками и через желудочно-кишечный тракт. Основные эффекты спиронолактона реализуются благодаря наличию активных метаболитов канреноата и канренона (период полувыведения составляет от 17 до 22 ч), которые элиминируются из организма с мочой и желчью (метаболизируются в печени) [24].

Безусловно, такие фармакодинамические и фармакокинетические параметры выгодно отличают эплеренон от спиронолактона не только в отношении значительно меньшей вероятности развития нежелательных эффектов сексуального характера (важно у молодых мужчин), но и более легкого «управления» этим препаратом, что может быть особенно важно при лечении пациентов с тяжелой ХСН. Именно у этих больных при применении интенсивной мочегонной терапии петлевыми диуретиками в сочетании со спиронолактоном, даже при тщательном мониторинге диуреза и веса больного, часто происходит развитие преренальной азотемии с ухудшением функции почек, нарастанием уровня креатинина и калия даже спустя несколько дней после отмены спиронолактона из-за наличия активных метаболитов препарата и длительного периода их полувыведения. В этом случае период выведения спиронолактона из организма может значительно возрастать, т. к. пациенты с тяжелой декомпенсированной ХСН, как правило, имеют нарушение функции не только почек, но и печени. Эплеренон, не имеющий таких активных метаболитов с длительным периодом полувыведения, выглядит более предпочтительно и в отношении этого важного, в первую очередь с точки зрения врача повседневной клинической практики, нежелательного эффекта, который во многом затрудняет ведение больных с этой тяжелой патологией. Безусловно, все вышесказанное относится и к больным с СН с сопутствующим сахарным диабетом (СД) и хронической болезнью почек (ХБП), также имеющим высокий риск развития гиперкалиемии и ухудшения функции почек при назначении АМКР.

Дополнительными доводами в пользу предпочтения эплеренона перед спиронолактоном при лечении больных СД и/или ХБП являются результаты нескольких небольших, но очень важных исследований [25, 26]. Согласно результатам этих работ, в отличие от спиронолактона терапия эплереноном приводила к улучшению эндотелиальной функции у больных СД [25, 27] и не сопровождалась повышением концентрации кортизола и уровня гликированного гемоглобина, что, вероятнее всего, связано с более высокой специфичностью эплеренона. Безусловно, доказательная база нуждается в дальнейшем ее расширении и проведении специально спланированных исследований. Однако уже в настоящее время мы можем делать выбор в пользу эплеренона у большинства больных с систолической дисфункцией ЛЖ после ОИМ и ХСН в сочетании с ХБП и СД, учитывая тот факт, что существовавший еще недавно основной сдерживающий фактор (стоимость лечения!) в назначении этого лекарственного средства остался

в прошлом. На рынке появились дженерики эплеренона, которые дешевле оригинального препарата практически в 3 раза, и они выпускаются в том числе и в России (Эспиро 25–50 мг в таблетке).

Эплеренон был зарегистрирован в 2004 г. для лечения больных с ОИМ, осложненным СН и систолической дисфункцией ЛЖ. С позиции медицины доказательств особого внимания заслуживают результаты 2-х международных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований с эплереноном – EPHESUS и EMPHASIS-HF.

В исследование EPHESUS было введено 6642 пациента на 3–14-й день от появления симптомов ОИМ, осложненного развитием систолической дисфункции ЛЖ и СН [28]. В отличие от протокола RALES больные исходно находились на оптимальной терапии, включавшей иАПФ/БРА (86%), β -адреноблокаторы (75%), диуретики (60%), аспирин (88%) и статины (47%). Средняя доза эплеренона в исследовании равнялась 42,6 мг/сут, а период наблюдения составил 16 мес.

Исследование EPHESUS убедительно доказало, что добавление эплеренона к стандартной терапии в ранние сроки ОИМ приводит к снижению риска смерти по любой причине на 15% ($p=0,008$), риска смерти или госпитализации по СС-причине – на 13% ($p=0,002$). Чрезвычайно важен тот факт, что терапия эплереноном позволяет добиться снижения риска внезапной смерти на 21% ($p=0,03$), госпитализаций из-за нарастания явлений ХСН – на 15% ($p=0,03$). Важно отметить, что эффект от проводимого лечения эплереноном развивается очень быстро – начиная уже с 30-го дня от момента начала терапии АМКР [29].

Особый интерес представляют результаты ретроспективного анализа, в который было включено 2106 пациентов протокола EPHESUS с ФВЛЖ $\leq 30\%$ [30]. В этой подгруппе, более близкой по своим характеристикам больным клинического испытания RALES, эффект от альдостероновой блокады был более выражен, чем у всех пациентов, включенных в исследование. Снижение риска смерти по любой причине, так же как и риска смерти/госпитализации по СС-причине, составило 23%, а риска смерти/госпитализации из-за ХСН – 25%. Наиболее впечатляющим в этой группе больных было уменьшение риска внезапной смерти: 33% к концу периода наблюдения и 58% ($p=0,008$) через 30 дней от начала лечения АМКР, что диктует необходимость назначения терапии эплереноном с самых первых дней развития ОИМ при наличии у пациентов СН и систолической дисфункции ЛЖ.

После завершения протокола EPHESUS открытым оставался вопрос о целесообразности применения АМКР у всех больных с ОИМ. Ответ был получен в недавно завершенных исследованиях REMINDER с эплереноном [31] и ALBATROSS со спиронолактоном [32], которые не были столь однозначными и успешными в сравнении с EPHESUS.

Результаты клинического испытания REMINDER (1012 больных, средний период наблюдения составил 10,5 мес.) показали, что максимально раннее назначение эплеренона больным с ОИМ с подъемом сегмента ST, но без симптомов СН в первые часы появления клинических признаков заболевания безопасно и даже улучшает главную комбинированную конечную точку (ККТ) исследования (смерть по СС-причине, повторная госпитализация / удлинение сроков первичной госпитализации из-за СН, устойчивая желудочковая тахикардия, снижение ФВЛЖ $\leq 40\%$ или повышение концентрации BNP/NT-proBNP через

1 мес. или более после рандомизации). Назначение эплеренона приводило к снижению ККТ (ОР=0,58; ДИ 95%: 0,45–0,76; $p=0,0001$), однако, как оказалось, преимущественно за счет влияния на уровень BNP/NT-proBNP (ОР=0,60; ДИ 95%: 0,45–0,79; $p<0,0003$). В то же время какого-либо достоверного эффекта в отношении заболеваемости и смертности в этом протоколе получено не было [31].

В многоцентровом рандомизированном французском исследовании ALBATROSS [32] (1603 пациента) проводилось изучение эффекта 6-месячной терапии спиронолактоном в дозе 25 мг/сут у больных с ОИМ с подъемом сегмента ST (ОКСпСТ) / ОКС высокого риска без подъема сегмента ST (ОКСбпСТ), назначаемой после как можно более раннего болюсного однократного в/в введения 200 мг канреноата калия. В этом исследовании не было зафиксировано какого-либо влияния спиронолактона на ККТ (ОР=0,97; ДИ 95%: 0,73–1,28; $p=0,81$), несмотря на то, что среди пациентов с ОКСпСТ было зарегистрировано меньшее количество смертельных исходов в группе активного лечения (3 (0,5%) против 15 (2,4%); ОР=0,20 (95% ДИ 0,06–0,69, $p=0,0044$), в отличие от больных с ОКСбпСТ (7 (3,8%) против 2 (1,1%)) ($p=0,01$). Однако этот анализ не был исходно обозначен в протоколе исследования, а уровень смертности был крайне низким (11 (1,4%) и 17 (2,1%) больных соответственно в группе лечения и контроля), что не позволяет сделать на этом основании какие-либо достоверные выводы. В этой связи результаты двух указанных клинических протоколов, несмотря на имевшиеся некоторые положительные моменты, не позволяют нам рекомендовать рутинное назначение АМКР больным с ОИМ без наличия СН или сниженной ФВЛЖ.

Также на сегодняшний день сняты все вопросы о необходимости и целесообразности применения АМКР у больных с легкой СН. Клиническое испытание EMPHASIS-HF [33] показало, что применение эплеренона в средней дозе $39,1 \pm 13,8$ мг/сут даже у больных с легкой ХСН снижает риск смерти по СС-причине и/или госпитализации из-за СН на 37% ($p<0,001$). В исследование EMPHASIS-HF было включено 2737 пациентов со II ФК ХСН и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ (ФВЛЖ $\leq 30\%$, или $\leq 35\%$ при величине комплекса QRS > 130 мсек), при наличии у больного госпитализации в течение ближайших 6 мес. по СС-причине, или повышенной концентрации одного из натрийуретических пептидов (BNP ≥ 250 пг/мл или NT-proBNP ≥ 500 пг/мл у мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин). Важно отметить, что сопутствующая терапия была максимальной: 94% пациентов в группе активного лечения АМКР перед включением принимали иАПФ/БРА и 86,6% – бета-адреноблокатор.

Следует отметить, что эффект применения эплеренона наступал уже через 1 мес. от начала лечения, прослеживался во всех группах больных и не зависел от возраста, пола, расовой принадлежности, этиологии СН, сопутствующей терапии, уровня АД, функции почек и ФВЛЖ (больше или меньше 30%) [33–35]. Причем вклад в достижение ККТ являлся равноценным как по влиянию эплеренона на снижение только риска смерти по СС-причине (24%, $p=0,01$), так и числа госпитализаций из-за прогрессирования ХСН (42%, $p<0,001$). Более того, терапия эплереноном снижает риск смерти больных с ХСН по любой причине и из-за прогрессирования СН соответственно на 24% ($p=0,008$) и 32% ($p=0,05$), а также уменьшает риск развития новых случаев мерцательной аритмии [36].

Одним из принципиальных отличий клинических испытаний с эплереноном от более ранних исследований со спиронолактоном явилась частота применения бета-адреноблокаторов, составлявшая всего лишь 10% у пациентов в протоколе RALES против 75% в исследовании EPHEUS и практически 87% в EMPHASIS-HF. Тем не менее эплеренон был максимально эффективен именно у тех пациентов, которые находились на оптимальной стандартной терапии, включавшей иАПФ/БРА и β -адреноблокаторы. Таким образом, с позиции медицины доказательств на сегодняшний день только на основании исследований EPHEUS и EMPHASIS-HF мы можем констатировать тот факт, что присоединение к стандартной терапии иАПФ/БРА + бета-адреноблокатор АМКР дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз у больных с ХСН и ОИМ, и именно эта комбинация является на сегодняшний день рекомендованной для лечения больных с СН-снФВЛЖ II–IV ФК [37–39]. Какие механизмы лежат в основе такого успеха применения АМКР для лечения СН?

Основные механизмы положительных эффектов терапии АМКР у больных с сердечной недостаточностью

Основные механизмы положительных эффектов терапии АМКР у больных с СН и ОИМ, связанных со снижением заболеваемости и смертности, обусловлены в первую очередь тем, что МКР локализованы в различных органах и тканях, вовлеченных в патогенез этих заболеваний: почках, сердце, эндотелии и гладкомышечных клетках периферических сосудов, кишечнике и т. д. [7–9]. МКР в сердце и сосудах активируются кортизолом и альдостероном при участии натрия и других кофакторов, повышение уровня которых является характерным для СН [40]. Важную роль в этом процессе также могут выполнять различные активные формы кислорода (ROS), вне зависимости от увеличения концентрации натрия в клетке [41]. В свою очередь, активация МКР связана с последующим развитием самых различных эффектов: снижением биодоступности оксида азота (NO), повышением ROS, воспалительных цитокинов, активацией макрофагов и макрофагальной инфильтрацией, поражением органов-мишеней, играющих важнейшую роль в патогенезе СН (рис. 1).

В почках эти эффекты ассоциируются с задержкой натрия и воды, потерей калия, мезангиальным фиброзом и потерей подоцитов, прогрессирующей почечной дисфункцией. В ССС активация МКР приводит к гипертрофии и фиброзу миокарда, апоптозу кардиомиоцитов и ремоделированию сердца, эндотелиальной дисфункции, периваскулярному фиброзу и увеличению сосудистой жесткости [9, 42–49]. Клинические проявления вышеперечисленных изменений в почках, сердце и сосудах многообразны и помимо СН опасны в отношении развития ишемии миокарда, МА, желудочковых аритмий и внезапной смерти.

АМКР блокируют эффекты альдостерона и кортизола, активность ренин-ангиотензиновой системы (РАС) (снижают экспрессию рецепторов к ангиотензину II 1-го типа, активность АПФ) и симпатно-адреналовой системы (САС) (блокада высвобождения норадреналина и повышение его захвата на уровне терминального нейрона), нормализуют электролитный баланс (натрий, калий и магний) [50–53]. Такое многообразие положительных эффектов, связанных с АМКР, безусловно, является основой их терапевтического действия и широкого применения у больных с СН-

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

Эспиро снижает смертность у пациентов с сердечной недостаточностью и перенесших инфаркт миокарда



акрихин

Информация для медицинских и фармацевтических работников

Снижает внезапную смертность на 1/3¹

Снижает количество госпитализаций²

Улучшает функцию миокарда³

1 - Pitt B et al. Eur. J Heart Fail/ 2006; 8: 295-301.

2 - Zannad et al., N Engl J Med. (10.1056/NEJM oa 1009492) November 14, 2010

3 - Udelson JF. Et al., Circ. Heart Fail. 2010;3: 347-353

Производитель - фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша
АО «АКРИХИН», 142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03

снФВЛЖ и ОИМ. Могут ли АМКР быть также успешны в реализации своих положительных эффектов у больных с СН и сохраненной ФВЛЖ?

АМКР у больных с сердечной недостаточностью и сниженной фракцией выброса левого желудочка

Исследование возможности применения АМКР у больных с СН-сФВЛЖ было проведено в клиническом испытании TOPCAT, в которое было включено 3445 пациентов с ФВЛЖ $\geq 45\%$ [54]. Изначально предполагалось введение большого количества пациентов старшей возрастной группы, поэтому для большей безопасности специально для этого исследования таблетки спиронолактона были модифицированы и содержали соответственно 15, 30 и 45 мг препарата. В критерии включения и стратификации входила госпитализация из-за СН за последний год или повышение концентрации натрийуретических пептидов (НУП) (BNP/NT-proBNP). Средний период наблюдения составил 40 мес., и за этот период спиронолактон в сравнении с плацебо оказался неспособен достоверно повлиять на главную ККТ, включающую время до наступления смерти по сердечной причине, остановку сердца с успешной реанимацией или госпитализацию из-за СН (ОР=0,89; ДИ 95%: 0,77–1,04; $p=0,14$). Тем не менее позитивное влияние АМКР на госпитализации из-за СН в исследовании было достигнуто: ОР=0,83; ДИ 95%: 0,69–0,99; $p=0,04$.

Исследование TOPCAT оказалось особенно «знаменательным» тем, что в этом клиническом протоколе были получены прямо диаметрально противоположные результаты в зависимости от географического региона, в котором пациенты были включены в протокол. Результаты были положительными у пациентов из Канады, США, Бразилии, Аргентины и отрицательными у пациентов из России и Грузии: ОР для смертности по СС-причине составлял соответственно 0,74 (ДИ 95%: 0,57–0,97) против 1,31 (ДИ 95%: 0,91–1,90), $p=0,012$. Анализ показал, что уровень смертности среди пациентов группы плацебо в России и Грузии (а это около 50% больных) был крайне низок и составлял лишь 1/5 часть от уровня смертности среди больных, включенных в исследование в странах Американского региона, и был несопоставим с аналогичным показателем в ранее проведенных известных эпидемиологических или рандомизированных исследованиях при СН-сФВЛЖ. Помимо уровня смертности и существенных возрастных различий, пациенты отличались и по уровню диастолического АД (ДАД), значения которого у больных из России и Грузии были существенно выше. Более того, при анализе лабораторных данных в зависимости от исходной функции почек возникли сомнения относительно регулярности приема спиронолактона многими больными в России и Грузии. Основанием для подобного рода суждений послужили следующие факты: регистрация в группе активного лечения значимо меньшей степени повышения уровня калия/креатинина, большего количества эпизодов гипокалиемии и меньшей степени снижения уровня систолического АД у пациентов в России и Грузии, по сравнению с больными из Американского региона [55–57].

В этой связи было сделано предположение, что терапия АМКР может быть эффективна в снижении смертности по СС-причине и госпитализаций из-за СН у определенного контингента больных с СН-сФВЛЖ, и ее целесообразно использовать у пациентов в странах Северной и Южной Америки [58]. Многочисленные анализы исследования в зависимости от ФВЛЖ [59–61], а также от исходной стратифи-

кации пациентов во время рандомизации (в зависимости от имевшейся в течение 1 года госпитализации из-за СН или повышенного уровня BNP ≥ 100 пг/мл или NT-proBNP ≥ 360 пг/мл) в итоге позволили определить круг больных СН-сФВЛЖ, отвечающих на лечение АМКР [62]. Оказалось, что, в отличие от группы больных, имевших госпитализацию из-за СН в анамнезе, у пациентов группы BNP/NT-proBNP было зафиксировано снижение риска развития эпизодов главной ККТ исследования на 35% (ОР соответственно = 0,65 (ДИ 95% 0,49–0,87) против 1,01 (ДИ 95%: 0,84–1,21), $p=0,01$). Безусловно, данный анализ имеет определенные ограничения, и в целом результаты исследования TOPCAT оказались нейтральными. Тем не менее, учитывая всю противоречивость и неоднозначность данного протокола и опираясь на результаты многочисленных ретроспективных анализов, равно как и известную разнородность пациентов с СН-сФВЛЖ, можно заключить, что назначение спиронолактона больным с СН-сФВЛЖ и повышенным уровнем BNP/NT-proBNP может быть вполне оправданным и целесообразным и в настоящее время. Важность такого заключения, на наш взгляд, очевидна, особенно в свете практического отсутствия какой-либо доказательной базы для лечения этой категории пациентов, так же как и перспектив в обозримом будущем относительно получения дополнительных результатов каких-либо масштабных протоколов у больных с СН-сФВЛЖ.

Новые нестероидные антагонисты минералокортикоидных рецепторов

Наиболее изученным препаратом из этой группы на сегодняшний день является финренон [63]. Финренон высокоселективен, прочно связывается с МКР и, так же как эплеренон, лишен побочных эффектов, характерных для спиронолактона. В отличие от неселективных АМКР, терапия финреноном не сопровождается повышением уровня гликированного гемоглобина и кортизола у больных СД. Важными отличиями финренона от стероидных АМКР, действие которых на МКР локализовано преимущественно в почках, являются более равномерное распределение препарата и блокада рецепторов и в сердце, и в почках [64]. Также отличиями у финренона является и механизм связывания с МКР, что реализуется в активации нескольких иных генов. В исследовании ARTS [65] эффект финренона был сопоставим с таковым спиронолактона в дозе 25–50 мг и достоверно превосходил эффект плацебо в отношении снижения концентрации BNP/NT-proBNP и степени микроальбуминурии у больных с СН-снФВЛЖ и ХБП. Важно, что финренон по сравнению со спиронолактоном в меньшей степени повышал уровень калия и снижал уровень АД. Безусловно, данный факт мы можем рассматривать как преимущество этого препарата перед спиронолактоном при его использовании у больных с склонностью к гипотонии и компрометированной функцией почек в условиях многокомпонентной терапии, что является характерным для лечения пациентов с СН-снФВЛЖ.

В исследовании ARTS-HF [66] оценивались дозозависимые эффекты финренона в сравнении с эплереноном. Финренон в дозе 10–20 мг оказался сопоставим с эплереноном (12,5–50 мг/сут) в отношении степени снижения концентрации BNP/NT-proBNP (главная конечная точка), степени микроальбуминурии и гиперкалиемии у больных с СН-снФВЛЖ в сочетании с ХБП и СД. Более того, по сравнению с эплереноном, положительный эффект финренона на

смертность по СС-причине / госпитализации из-за СН был более выражен, что, с одной стороны, могло быть обусловлено преимуществом финренона в блокировании МКР в сердце. Однако, с другой стороны, к этой находке необходимо относиться осторожно, как «к игре случая», т. к. клинический протокол ARTS-HF не являлся масштабным проектом, количество обозначенных эпизодов было очень небольшим, и для подтверждения этой гипотезы требуется проведение специально запланированного исследования.

Перспективы применения АМКР при сердечно-сосудистых заболеваниях и сердечной недостаточности

Наиболее широко в настоящее время АМКР применяются в лечении больных с СН-снФВЛЖ. В случае стабильной СН рекомендации очевидны и строятся на широкой доказательной базе: спиронолактон (12,5–50 мг) и эплеренон (25–50 мг) рекомендованы для снижения риска смерти и госпитализаций больным с СН II–IV ФК [37–39]. До клинического испытания RALES спиронолактон в дозе 100–200 мг/сут широко использовался в клинической практике в качестве калийсберегающего диуретика. Важно подчеркнуть, что и после исследования RALES, и в настоящее время, несмотря на отсутствие какой-либо доказательной базы и известные риски, опытные клиницисты используют АМКР и в более высоких дозах – 150–300 мг/сут для преодоления резистентности к петлевым диуретикам у больных с декомпенсацией СН (ОДЧН). В настоящее время вновь появились единичные исследования, в которых изучаются вопросы безопасности и целесообразности применения высоких доз АМКР (спиронолактон ~ 100 мг/сут) у больных с ОДЧН [67, 68]. В ноябре 2016 г. на ежегодной сессии Американской ассоциации сердца (АНА) были представлены результаты первого многоцентрового рандомизированного исследования ATHENA-HF (n=360) [68–70]. В это клиническое испытание было включено 360 пациентов с острой СН и уровнем BNP/NT-proBNP $\geq$ 260 – 1000 пг/мл соответственно. 182 пациента принимали спиронолактон в дозе 100 мг/сут ~ 96 ч или до выписки из клиники (средний период госпитализации больного с ОЧН в США составляет около 4-х сут), и 178 пациентов находились на стандартной терапии (132 принимали плацебо и 46 больных продолжили лечение низкими дозами спиронолактона). Результаты данного протокола в итоге оказались во всех отношениях нейтральными. Не было различий по степени снижения уровня BNP/NT-proBNP (главная КТ), выраженности одышки (шкала Likert), так же как и не было зафиксировано случаев гиперкалиемии в группе активной терапии. Исследование было подвергнуто справедливой критике по многим позициям, включая неверно выбранную главную КТ, введение в протокол относительно легких пациентов без признаков выраженной задержки жидкости, с относительно сохранной функцией почек (СКФ составила 55 мл/мин /1,73 м² и 58 мл/мин /1,73 м² в группе плацебо и активной терапии соответственно). Принимая во внимание также и тот факт, что только 26% пациентов в группе плацебо исходно находились на терапии АМКР, можно предположить низкий процент участия в исследовании больных с тяжелой ХСН в анамнезе. Также чрезвычайно важным является не вполне удачный выбор дозы спиронолактона, которую высокой для лечения больных с декомпенсацией СН назвать очень сложно, что во многом и определило нейтральность исследования. Таким

образом, для того, чтобы подтвердить или опровергнуть правомочность, целесообразность и безопасность применения АМКР в высоких дозах у больных с ОДЧН, необходимо проведение дальнейших исследований с учетом всех ранее допущенных неверных шагов.

Одним из возможных и многообещающих вариантов проведения такого рода исследований при ОДЧН является назначение действительно высоких доз спиронолактона в комбинации с одним из новых калийснижающих препаратов, таких как патиномер или натриевый циклосиликат циркония, уже доказавших свою эффективность в снижении уровня калия до нормальных значений у больных с исходной гиперкалиемией [71–73]. Применение таких терапевтических агентов может значительно расширить наши возможности в лечении самых тяжелых больных с ХСН, имеющих сопутствующую ХБП или СД, выраженное нарушение функции почек (СКФ <30 мл/мин / 1,73 м²) и наклонность к гиперкалиемии ($K^+ > 5,0$ ммоль/л), которым на сегодняшний день при всем нашем желании назначение АМКР невозможно и противопоказано.

Заключение

Альдостерон является одним из ключевых гормонов CCC, играющим важнейшую роль в патогенезе СН. Исследование RALES впервые показало, насколько важно адекватно контролировать активность альдостерона при ХСН. Исследования EPHESUS и EMPHASIS-HF доказали, что присоединение АМКР к стандартной терапии иАПФ и бета-адреноблокатором дополнительно улучшает клиническое течение и прогноз больных с ХСН и ОИМ, осложненным явлениями СН, и именно эта комбинация является на сегодняшний день рекомендованной для лечения больных с СН-снФВЛЖ II–IV ФК. Результаты клинических испытаний REMINDER и ALBATROSS не показали необходимость рутинного назначения АМКР всем больным с ОИМ без наличия симптомов СН и/или со сниженной ФВЛЖ.

У пациентов с СН-сФВЛЖ результаты исследования TOPCAT оказались нейтральными, но данные ретроспективных анализов позволяют сделать вывод об эффективности терапии АМКР в снижении смертности и госпитализаций у определенного контингента и этой категории больных (особенно имеющих повышенный уровень BNP/NT-proBNP), что требует проведения дополнительных, тщательно спланированных исследований.

Новые нестероидные АМКР имеют благоприятный профиль безопасности, но они также должны доказать свое превосходство перед эплереноном и спиронолактоном. В ближайшие годы нас ожидает расширение возможностей лечения самых тяжелых больных с СН в сочетании с ХБП и СД АМКР в комбинации с калийснижающими препаратами.

Литература

1. Weber K.T., Villarreal D. Aldosterone, and antialdosterone therapy in congestive heart failure // *Am J Cardiol.* 1993. Vol. 71(Suppl A). P. 3–11.
2. Yasky J., Ledesma G.A., Tuter A., Colli L.F. A fixed-dose combination of furosemide and spironolactone in digitalized congestive heart failure patients // *Pharmacotherapy.* 1986. Vol. 4. P. 473–479.
3. Smith A.G.E. Spironolactone in the long-term management of patients with congestive heart failure // *Curr Med Res Opin.* 1980. Vol. 7. P. 131–136.
4. Maller J. Spironolactone in the management of congestive heart failure: a review // *Clin Ther.* 1986. Vol. 9. P. 63–76.
5. Arriza J.L., Weinberger C., Cerelli G. et al. Cloning of human mineralocorticoid receptor complementary DNA: structural and functional kinship with the glucocorticoid receptor // *Science.* 1987. Vol. 237. P. 268–275.
6. Корочкин И.М., Матвеева И.В. Гормональные нарушения и лечение больных с рефрактерными формами застойной сердечной недостаточности // *Кардиология.* 1977. № 8. С. 36–43 [Korochkin I.M., Matveeva I.V. Gormonal'nye narusheniya i lechenie

- bol'nyh s refrakternymi formami zastojnoj serdechnoj nedostatochnosti // Kardiologija. 1977. № 8. S. 36-43 (in Russian)].
7. Golestaneh N., Klein C., Valamanesh F. et al. Mineralocorticoid receptor-mediated signaling regulates the ion gated sodium channel in vascular endothelial cells and requires an intact cytoskeleton // Biochem Biophys Res Commun. 2001. Vol. 280. P. 1300-1306.
 8. Agarwal M.K., Mirshahi F., Mirshahi M., Rostene W. Immunochemical detection of mineralocorticoid receptor in rat brain // Neuroendocrinology. 1993. Vol. 58. P. 575-580.
 9. Weber K.T., Brilla C.G. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system // Circulation. 1991. Vol. 83. P. 1849-1865.
 10. Pitt B., Zannad F., Remme W. et al., for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure // N Engl J Med. 1999. Vol. 341. P. 709-717.
 11. Swedberg K., Eneroth P., Kjekshus J., Wilhelmsen L., for the CONSENSUS Trial Study Group. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality // Circulation. 1990. Vol. 82. P. 1730-1736.
 12. The CONSENSUS Trial Study Group. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure // N Engl J Med. 1987. Vol. 316. P. 1429-1435.
 13. Staessen J., Lijnen P., Fagard P. et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression // J Endocrinol. 1981. Vol. 91. P. 457-465.
 14. Borghi C., Boschi S., Ambrosioni E. et al. Evidence of a partial escape of renin-angiotensin-aldosterone blockade in patients with acute myocardial infarction treated with ACE inhibitors // J Clin Pharmacol. 1993. Vol. 33. P. 40-45.
 15. Lee A.F.C., MacFadyen R.J., Struthers A.D. Neurohormonal reactivation in heart failure patients on chronic ACE inhibitor therapy: a longitudinal study // Eur J Heart Fail. 1999. Vol. 1. P. 401-406.
 16. Мареев В.Ю., Скворцов А.А., Челмакина С.М., Балтаева Р.У., Беленков Ю.Н. Способны ли ингибиторы АПФ эффективно контролировать активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы при длительном лечении хронической сердечной недостаточности? // Кардиология. 1999. № 2. С. 27-34 [Marëev V.Ju., Skvortcov A.A., Chelmakina S.M., Baltaeva R.U., Belenkov Ju.N. Sposobny li ingibitory APF jeffektivno kontrolirovat' aktivnost' renin-angiotenzin-al'dosteronovoj sistemy pri dilit'nom lechenii hronicheskoy serdechnoj nedostatochnosti? // Kardiologija. 1999. № 2. S. 27-34 (in Russian)].
 17. MacFadyen R.J., Lee A.F., Morton J.J. et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? // Heart. 1999. Vol. 82. P. 57-61.
 18. Urata H., Healy B.H., Stewart R. et al. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts // Circ Res. 1990. Vol. 66. P. 883-890.
 19. Maller J. Regulation of aldosterone biosynthesis: physiological and clinical aspects. 2nd ed. // New York, Springer-Verlag. 1988. P. 29. Monographs on Endocrinology.
 20. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н., Сычев А.В., Бакланова Н.А., Масенко В.П., Беленков Ю.Н. Необходима ли тройная комбинация различных групп нейрорегуляторных модуляторов для лечения больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью? (по результатам исследования САДКО-ХСН) // Тер. Архив. 2006. Т. 78. № 9. С. 61-71 [Skvortcov A.A., Mareev V.Ju., Nasonova S.N., Sychjov A.V., Baklanova N.A., Masenko V.P., Belenkov Ju.N. Neobhodima li trojnaja kombinacija razlichnyh grupp nejrogormonal'nyh moduljatorov dlja lechenija bol'nyh so stabil'noj umerennoj hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju? (po rezul'tatam issledovanija SADKO-HSN) // Ter. Arhiv. 2006. T. 78. № 9. S. 61-71 (in Russian)].
 21. Скворцов А.А., Мареев В.Ю., Насонова С.Н., Сычев А.В., Бакланова Н.А., Масенко В.П., Беленков Ю.Н. Необходима ли тройная комбинация различных групп нейрорегуляторных модуляторов для лечения больных со стабильной умеренной хронической сердечной недостаточностью? // Тер. Архив. 2006. Т. 78. № 8. С. 14-19 [Skvortcov A.A., Mareev V.Ju., Nasonova S.N., Sychjov A.V., Baklanova N.A., Masenko V.P., Belenkov Ju.N. Neobhodima li trojnaja kombinacija razlichnyh grupp nejrogormonal'nyh moduljatorov dlja lechenija bol'nyh so stabil'noj umerennoj hronicheskoy serdechnoj nedostatochnost'ju? // Ter. Arhiv. 2006. T. 78. № 8. S. 14-19 (in Russian)].
 22. De Gasparo M., Joss U., Ramjoue H.P. et al. Three new epoxyspironolactone derivatives: characterization in vivo and in vitro // J Pharmacol Exp Ther. 1987. Vol. 240. P. 650-656.
 23. Cook C.S., Berry L.M., Kim D.H. et al. Involvement of CYP3A in the metabolism of eplerenone in humans and dogs: differential metabolism by CYP3A4 and CYP3A5 // Drug Metab Dispos. 2002. Vol. 30. P. 1344-1351.
 24. Sadee W., Dagcioglu M., Schroder R. Pharmacokinetics of spironolactone, canrenoate and canrenoate-K in humans // J Pharmacol Exp Ther. 1973. Vol. 185. P. 686-695.
 25. Struthers A., Krum H., Williams G.H. A comparison of the aldosterone-blocking agents eplerenone and spironolactone // Clin Cardiol. 2008. Vol. 31. P. 153-158.
 26. Davies J.I., Band M., Morris A., Struthers A.D. Spironolactone impairs endothelial function and heart rate variability in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. 2004. Vol. 47. P. 1687-1694.
 27. Zannad F., Gattis Stough W., Rossignol P. et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence into clinical practice // Eur Heart J. 2012. Vol. 33. P. 2782-2795.
 28. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction // N Engl J Med. 2003. Vol. 348. P. 1309-1321.
 29. Pitt B., White H., Nicolau J. et al., EPHEUS Investigators. Eplerenone reduced mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure // J Am Coll Cardiol. 2005. Vol. 46. P. 425-431.
 30. Pitt B., Gheorghide M., Zannad F. et al; On behalf of the EPHEUS Investigators. Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHEUS patients with baseline left ventricular ejection fraction < or =30% // Eur J Heart Fail. 2006. Vol. 8(3). P. 295-301.
 31. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E. et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study // Eur Heart J. 2014. Vol. 35. P. 2295-2302.
 32. Beygui F., Cayla G., Roule V. et al. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction The ALBATROSS Randomized Clinical Trial // J Am Coll Cardiol. 2016. Vol. 67. P. 1917-1927.
 33. Zannad F., McMurray J.J.V., Henry Krum H. et al. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in Patients with Systolic Heart Failure and Mild Symptoms // N Engl J Med. 2011. Vol. 364. P. 11-21.
 34. Collier T.J., Pocock S.J., McMurray J.J. et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms: insight from a novel risk score for prognosis derived from the EMPHASIS-HF trial // Eur Heart J. 2013. Vol. 34. P. 2823-2829.
 35. Gierd N., Collier T., Pocock S. et al. Clinical benefits of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms when initiated shortly after hospital discharge: analysis from the EMPHASIS-HF trial // Eur Heart J. 2015. Vol. 36. P. 2310-2317.
 36. Swedberg K., Zannad F., McMurray J.J. et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study // J Am Coll Cardiol. 2012. Vol. 59. P. 1598-1603.
 37. Терешенко С.Н., Жиров И.В., Нарусов О.Ю., Мареев Ю.В., Затеишников Д.А. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронической и острой сердечной недостаточности // Кардиологический Вестник. 2016. № 2. С. 3-33 [Tereshenko S.N., Zhirov I.V., Narusov O.Ju., Mareev Ju.V., Zatejshnikov D.A. i dr. Klinicheskie rekomendacii po diagnostike i lecheniju hronicheskoy i ostroj serdechnoj nedostatochnosti // Kardiologicheskij Vestnik. 2016. № 2. S. 3-33 (in Russian)].
 38. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Коротеев А.В., Мареев Ю.В. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (4-й пересмотр) // Сердечная недостаточность. 2013. № 81(7). С. 379-472 [Marëev V.Ju., Ageev F.T., Arutjunov G.P., Koroteev A.V., Mareev Ju.V. i dr. Nacional'nye rekomendacii OSSN, RKO i RNMOt po diagnostike i lecheniju HSN (4-j peresmotr) // Serdechnaja nedostatochnost'. 2013. № 81(7). S. 379-472 (in Russian)].
 39. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // European Heart Journal. 2016. Vol. 37. P. 2129-2200.
 40. Frey F.J., Odermatt A., Frey B.M. Glucocorticoid-mediated mineralocorticoid receptor activation and hypertension // Curr Opin Nephrol Hypertens. 2004. Vol. 13. P. 451-458.
 41. Hirata A., Maeda N., Nakatsuji H. et al. Contribution of glucocorticoid-mineralocorticoid receptor pathway on the obesity-related adipocyte dysfunction // Biochem Biophys Res Commun. 2012. Vol. 419. P. 182-187.
 42. Weber K.T., Brilla C.G., Janicki J.S. Myocardial fibrosis: functional significance and regulatory factors // Cardiovasc Res. 1993. Vol. 27. P. 341-348.
 43. Brilla C.G., Zhou G., Matsubara L., Weber K.T. Collagen metabolism in cultured adult rat cardiac fibroblasts: response to angiotensin II and aldosterone // J Moll Cell Cardiol. 1994. Vol. 26. P. 809-820.
 44. Rocha R., Rudolph A.E., Friedrich G.E. et al. Aldosterone induces a vascular inflammatory phenotype in the rat heart // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002. Vol. 283. P. 1802-1810.
 45. Rocha R., Stier C.T. Jr, Kifer I. et al. Aldosterone: a mediator of myocardial necrosis and renal arteriopathy // Endocrinology. 2000. Vol. 141. P. 3871-3878.
 46. Gerling I.C., Sun Y., Ahokas R.A. et al. Aldosteronism: an immunostimulatory state precedes proinflammatory/fibrogenic cardiac phenotype // Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2003. Vol. 285. P. 813-821.
 47. Sun Y., Zhang J., Lu L. et al. Aldosterone-induced inflammation in the rat heart. Role of oxidative stress // Am J Pathol. 2002. Vol. 161. P. 1773-1781.
 48. MacFadyen R.J., Barr C.S., Struthers A.D. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients // Cardiovasc Res. 1997. Vol. 35. P. 30-34.
 49. Hayashi M., Tsutamoto T., Wada A. et al. Relationship between transcatheter extraction of aldosterone and left ventricular remodeling in patients with first acute myocardial infarction: extracting aldosterone through the heart promotes ventricular remodeling after acute myocardial infarction // J Am Coll Cardiol. 2001. Vol. 38. P. 1375-1382.
 50. Ramires F.J.A., Mansur A., Coelho O. et al. Effect of spironolactone on ventricular arrhythmias in congestive heart failure secondary to idiopathic dilated or to ischemic cardiomyopathy // Am J Cardiol. 2000. Vol. 85. P. 1207-1211.
 51. Barr C.S., Lang C.C., Hanson J. et al. Effects of adding spironolactone to an angiotensin-converting enzyme inhibitor in chronic congestive heart failure secondary to coronary artery disease // Am J Cardiol. 1995. Vol. 76. P. 1259-1265.
 52. Kasama S., Toyama T., Sumino H. et al. Effects of mineralocorticoid receptor antagonist spironolactone on cardiac sympathetic nerve activity and prognosis in patients with chronic heart failure // Int J Cardiol. 2013. Vol. 167. P. 244-249.
 53. Farguhamson C.A.J., Struthers A.D. Spironolactone increase nitric oxide bioactivity, improves endothelial vasodilator dysfunction, and suppresses vascular angiotensin I/angiotensin II conversion in patients with chronic heart failure // Circulation. 2000. Vol. 101. P. 594-597.
 54. Pitt B., Pfeffer M.A., Assmann S.F. et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction // N Engl J Med. 2014. Vol. 370. P. 1383-1392.
 55. Pfeffer M.A., Claggett B., Assmann S.F. et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial // Circulation. 2015. Vol. 131. P. 34-42.
 56. Rossignol P., Zannad F. Regional differences in heart failure with preserved ejection fraction trials: when nephrology meets cardiology but east does not meet west // Circulation. 2015. Vol. 131. P. 7-10.
 57. Ferreira J.P., Gierd N., Rossignol P., Zannad F. Geographic differences in heart failure Trials // Eur J Heart Fail. 2015. Vol. 17. P. 893-905.
 58. Pfeffer M., Braunwald E. Treatment of heart failure with preserved ejection fraction: reflections on its treatment with an aldosterone antagonist // JAMA Cardiol. 2016. Vol. 1. P. 7-8.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Использование сартанов в кардиологической практике

Профессор М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

ФУВ «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящее время во всех странах сохраняется высокая распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), которые остаются основной причиной инвалидизации. В связи с этим оптимизация лечения ССЗ с целью снижения числа нетрудоспособных лиц является важной задачей для практикующих врачей. Одной из групп препаратов, способных положительно влиять на течение и прогноз ССЗ, являются блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). Эффективно снижая артериальное давление, они обладают целым рядом дополнительных плеiotропных эффектов и меньшей выраженностью побочного действия. В статье приведены фармакологические свойства, клиническая эффективность БРА II у пациентов с артериальной гипертензией (АГ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек с точки зрения доказательной медицины и собственного опыта применения. В целом число крупных успешных рандомизированных клинических исследований (РКИ) по оценке эффективности БРА II относительно небольшое. Однако среди всех сартанов, пожалуй, наиболее успешную «доказательную историю» имеет кандесартан, эффективность которого изучена при различных степенях выраженности патологического процесса. Кандесартан оказывает выраженное и длительное антигипертензивное и органопротективное действие благодаря высокому родству и прочности связывания его с рецепторами ангиотензина 1-го типа. Терапевтическая эффективность кандесартана эквивалентна таковой других основных классов антигипертензивных препаратов. Применение кандесартана высокоэффективно при ХСН с систолической дисфункцией.

Ключевые слова: блокаторы рецепторов к ангиотензину, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, кандесартан, систолическая дисфункция левого желудочка.

Для цитирования: Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Использование сартанов в кардиологической практике // РМЖ. 2017. № 4. С. 265–268.

ABSTRACT

Use of sartans in cardiological practice

Gurevich M.A., Kuzmenko N.A.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute

Currently, in all countries there is a high prevalence of cardiovascular diseases (CVD), which remain the main cause of disability. That's why an important task for practicing doctors is to optimize the treatment of CVD in order to reduce the number of people with disabilities. Angiotensin receptor blockers (ARB) are the group of drugs that can positively influence the course and prognosis of CVD. Effectively reducing blood pressure, they have a number of additional pleiotropic effects and less adverse effects. The article presents the pharmacological properties and clinical efficacy of angiotensin II receptor blockers in patients with arterial hypertension, chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease from the point of view of evidence-based medicine and treatment experience. In general, the number of large successful randomized clinical trials (RCTs) to evaluate the effectiveness of angiotensin II receptor blockers is relatively small. However, among all the Sartans, candesartan has perhaps the most successful "evidence-based history" and its effectiveness has been studied at various intensities of pathological process. Candesartan, has a strong and prolonged antihypertensive and organ-protective effect due to its high affinity and strength of binding to the receptors of angiotensin type I. The therapeutic efficacy of candesartan is equivalent to other major classes of antihypertensive drugs. The use of candesartan is highly effective in heart failure with systolic dysfunction.

Key words: angiotensin receptor blockers, arterial hypertension, chronic heart failure, candesartan, left ventricular systolic dysfunction.

For citation: Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. Use of sartans in cardiological practice // RMJ. 2017. № 4. P. 265–268.

Блокаторы рецепторов ангиотензина (сартаны, БРА) оказывают действие через специфические рецепторы – наиболее изучены функции 3 типов рецепторов AT II. Они оказывают воздействие через ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) на рецепторном уровне, селективно действуют только на AT₁-рецепторы, блокируя негативные эффекты AT II. В таблице 1 приведены основные БРА.

Показания к назначению БРА (АГ) для пациентов:

- с наличием АГ;
- с признаками гипертрофии миокарда левого желудочка (ГМ ЛЖ);
- с сопутствующей ХСН или бессимптомной дисфункцией ЛЖ;

Таблица 1. Основные БРА, используемые дозировки

Международное название	Дозировка в табл., мг
Азилсартан	40; 80
Валсартан	40; 80; 160; 320
Ирбесартан	150; 300
Кандесартан	8; 16; 32
Лозартан	12,5; 25; 50; 100
Олмесартан	10; 20; 40
Телмисартан	40; 80
Эпросартан	400; 600

- с микроальбуминурией (МАУ) диабетического и не-диабетического генеза;
- с признаками нарушения функции почек (снижение клиренса креатинина < 60 мл/мин);
- с постинфарктным кардиосклерозом;
- с метаболическим синдромом;
- с сахарным диабетом (СД);
- с ХСН и непереносимостью иАПФ.

Комбинация БРА в комплексной терапии показана при:

- ХСН;
- диабетической и недиабетической нефропатии;
- МАУ;
- ГМ ЛЖ;
- СД;
- метаболическом синдроме;
- изолированной систолической АГ;
- надсадном кашле при приеме иАПФ;
- у больных пожилого возраста.

Фармакодинамическими эффектами БРА являются: системная вазодилатация; снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС); натрийуретический эффект; антипролиферативное действие; органопротективный эффект.

Приблизительно одинаковая антигипертензивная эффективность всех сартанов – в среднем 56–70% при монотерапии возрастает до 80–85% при комбинировании с другими антигипертензивными препаратами (АГП) (чаще с диуретиками: гидрохлортиазидом, индапамидом). Блокаторы кальциевых каналов (БКК) также потенцируют антигипертензивное действие БРА (комбинация БРА с БКК амлодипином).

БРА по антигипертензивной эффективности не уступают диуретикам (25 мг/сут гидрохлортиазида), БАБ (50–100 мг/сут атенолола), БКК (5–10 мг/сут амлодипина или 20 мг/сут нифедипина ретард), иАПФ (10–20 мг/сут эналаприла или 10–40 мг/сут лизиноприла).

Не все БРА действуют равномерно в течение 24 ч. Канесартан обладает длительным антигипертензивным действием – до 36–48 ч. Максимальный антигипертензивный эффект большинства БРА достигается через 4–8 нед.

БРА показаны больным с ХСН при наличии АГ и ГЛЖ. Дозу удваивают через 3–5 дней при хорошей переносимости и отсутствии осложнений. Для канесартана целевая доза при ХСН – 32 мг/сут, для валсартана – 320 мг/сут, для лозартана – 100 мг/сут. Возможно присоединение БРА (канесартана или азилсартана) к иАПФ при лечении больных с ХСН и частыми декомпенсациями для снижения частоты повторных госпитализаций.

Все БРА обладают высокой избирательностью действия на AT_1 -рецепторы по сравнению с их влиянием на AT_2 -рецепторы. Показатель селективности к AT_1 -рецепторам у канесартана составляет более 10000:1, лозартана – 1000:1, телмисартана – 3000:1 и ирбесартана – более 1000:1.

Органопротективные эффекты БРА

В крупном метаанализе 80 двойных слепых клинических исследований показано, что наибольшая степень снижения массы миокарда ЛЖ имеется у БРА – 13%, у антагонистов кальция пролонгированного действия – 11%, у иАПФ – 10%, у диуретиков – 8%, у β -адреноблокаторов (БАБ) – 6%.

БРА приводят к высокой активации ангиотензиновых рецепторов 1-го типа в процессе развития ГМ ЛЖ [1]. Канесартан при длительном применении вызывает обратное развитие ГМ ЛЖ, что сопровождается улучшением диастолической функции [2, 3]. Убедительные доказательства антидиабетогенного действия БРА были получены в рандомизированных исследованиях ALPINE [4], SCOPE [5], CHARM [6, 7], в которых оценивались длительные эффекты канесартана. БРА канесартан способен предотвращать развитие СД (и, возможно, его прогрессирование). Поэтому препарат может считаться показанным для длительного лечения АГ у больных с метаболическим синдромом или СД.

В случаях необходимости комбинированной терапии успешно используется канесартан в сочетании с гидрохлортиазидом, что осуществляет воздействие на два основных патофизиологических механизма АГ: задержку натрия и воды, активацию РААС.

Канесартан наряду с выраженным антигипертензивным действием обладает органопротективными свойствами (обратное развитие ГМ ЛЖ, нефропротекция, антидиабетогенное действие, предупреждение мозгового инсульта). Канесартан отличается высокой эффективностью, хорошим спектром безопасности у разных категорий больных с АГ, СД, ХСН, ожирением.

Отличия и схожие черты БРА и иАПФ

Принципиальные отличия БРА от иАПФ:

- воздействуют на РААС на рецепторном уровне;
- не влияют на систему брадикинина и других пептидов;
- селективно воздействуют только на AT_1 -рецепторы и тем самым блокируют негативные эффекты AT_2 , не подавляя функции AT_2 -рецепторов.

Прямой механизм антигипертензивного действия БРА связан с блокадой AT_1 -рецепторов, а косвенно – со стимуляцией AT_2 -рецепторов.

Общим для этих классов препаратов являются антигипертензивное действие и органопротективные эффекты, уменьшение продукции альдостерона корой надпочечников, снижение выработки адреналина и норадреналина. Имеются и отличия: для иАПФ показателны подавление активности АПФ, снижение содержания AT_2 и повышение содержания брадикинина и простагландинов в плазме крови, для БРА – влияние на рецепторы AT_2 и отсутствие влияния на брадикининую систему.

Отсутствие влияния на брадикининую систему является причиной несколько меньшей антигипертензивной эффективности БРА. При этом отсутствие влияния на метаболизм брадикинина способствует отсутствию специфического побочного эффекта иАПФ – сухого надсадного кашля [8].

При длительном применении БРА вызывают обратное развитие ГЛЖ у больных АГ, увеличивают почечный плазматок, не оказывают существенного влияния на скорость клубочковой фильтрации (СКФ). Они уменьшают экскрецию альбуминов с мочой у больных АГ при диабетической нефропатии. БРА не оказывают неблагоприятного влияния на обмен пуринов, метаболизм глюкозы и липиды крови.

БРА улучшают в первую очередь выживаемость больных АГ осложненного течения – с выраженной ГМ ЛЖ, нарушением почечной функции, СД, СН, цереброваскулярным поражением.

36

Кандесартан блокирует АТ1
рецепторы более 36 часов^{1,2}

Чтобы больше времени
не думать о давлении

Ордисс® (кандесартан) удерживает
целевое артериальное давление
дольше других препаратов^{1,3,4}

Ордисс®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002127 от 05.07.2013. Торговое название: Ордисс®. МНН: кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: ангиотензина II рецепторов антагонист. Показания к применению: артериальная гипертензия; хроническая сердечная недостаточность и нарушение систолической функции левого желудочка (фракция выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 40%) в качестве дополнительной терапии с АПФ ингибиторами или при непереносимости АПФ ингибиторов. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану и другим компонентам препарата; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; тяжелое нарушение функции печени и/или холестаза; беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с прямыми ингибиторами ренина — препаратом алискирен или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи, 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): часто — головокружение, головная боль, слабость; часто — респираторные инфекции, фарингит, ринит; часто — выраженное снижение АД; часто — нарушение функции почек (см. раздел «Особые указания»). Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

Ордисс Н®. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Регистрационный номер: ЛП-002097 от 10.06.2013. Торговое название: Ордисс Н®. МНН: гидрохлоротиазид + кандесартан. Лекарственная форма: таблетки. Фармакотерапевтическая группа: гипотензивное средство комбинированное (диуретик + ангиотензина II рецепторов антагонист). Показания к применению: лечение артериальной гипертензии у пациентов, которым показана комбинированная терапия. Противопоказания: повышенная чувствительность к кандесартану, гидрохлоротиазиду, другим компонентам препарата и к другим производным сульфонамидов; беременность; период грудного вскармливания; непереносимость лактозы; дефицит лактазы; синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции; первичный гиперальдостеронизм; подагра; тяжелое нарушение функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); тяжелые нарушения функции печени; холестаза; рефрактерная гипокалиемия, гиперкальциемия; состояние после трансплантации почки; детский возраст до 18 лет; одновременное применение с алискиреном или алискиренсодержащими препаратами у пациентов с сахарным диабетом и/или нарушением функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела). Способ применения и дозы (Полная информация — см. Инструкцию по применению): внутрь, независимо от приема пищи. Рекомендуемая доза — 1 таблетка 1 раз в сутки. Побочное действие (Полная информация — см. Инструкцию по применению): головокружение; гиперурикемия, гиперурикемия, гипонатриемия, гипокалиемия; головноекружение, вертиго; слабость; повышение концентрации холестерина, триглицеридов в плазме крови, глюкозурия. Срок годности: 2 года. Условия отпуска из аптек: по рецепту. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению.

1. Minatoguchi S et al. Blood Pressure. 2013; 22 (Suppl 1): 29–37. 2. Kiyu Y et al. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2012 March; 13(1): 76–83. 3. Essier B, Gerve M, Braun M, Funken C. Arzneimittelforschung 2005; 55 (9): 505–13. В сравнении с другими сартанами (лосартан, валсартан, телмисартан, олемсартан) и амлодипином. 4. Hasegawa H et al. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.
Необходимо ознакомиться с инструкцией по медицинскому применению препарата.
CAN-RU-00022-DOK-PHARM

Реклама



Общество с ограниченной ответственностью «Тева»

Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35
Тел. +7 495 644 22 34, Факс +7 495 644 22 35

TEVA

www.teva.ru

Показана эффективность БРА у больных с различными формами ХСН и острым инфарктом миокарда (ИМ). Лечение диуретиками и БАБ ассоциировалось со значительно большей частотой развития СД. Ассоциация АГП с риском развития СД – самая низкая для БРА и иАПФ.

Антигипертензивные препараты, блокирующие эффекты РААС, такие как иАПФ и БРА, могут оказывать церебропротективное действие независимо от их влияния на уровень АД [9]. Предположительно это может быть обусловлено тем, что БРА, проникая через гематоэнцефалический барьер, косвенным образом усиливают стимуляцию AT_2 -рецепторов при помощи AT_1 , который в избытке образуется в головном мозге в условиях блокады AT_1 -рецепторов.

Дополнительные возможности антигипертензивной терапии кандесартаном

Эффективность БРА во многом зависит от силы связывания их с AT_1 -рецепторами [10].

Кандесартан прочно связывается с AT_1 -рецепторами и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество AT_2 не может вытеснить кандесартан из связи с AT_1 -рецепторами – возникает необратимая блокада AT_1 -рецепторов [11, 12]. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с AT_1 -рецепторами. Сродство кандесартана к AT_1 -рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем у лозартана, и в 10 раз выше, чем у его активного метаболита (EXP-3174) [13]. По способности вытеснять AT_2 из связи с AT_1 -рецепторами человека кандесартан также превосходит другие БРА, при переводе с других сартанов на кандесартан доказано достоверное снижение АД. P. Vanderheyden et al. [14] установили, что диссоциация полувыведения из AT_1 -рецепторов составляет 152 мин для кандесартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP-3174.

В лечении больных АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что тоже является целью терапии. В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 р./сут) и иАПФ эналаприла (10–20 мг 1 р./сут) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками ГЛЖ. В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического и диастолического АД, при этом нормализация массы миокарда ЛЖ отмечена у большего числа пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [15].

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ. Кроме того, количество новых случаев СД было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [16].

Заключение

Класс БРА обладает хорошим профилем безопасности и переносимости. Частота развития побочных эффектов примерно соответствует таковой при использовании плацебо. Сухой кашель при приеме БРА возникает у 0,5–0,8% больных, БРА обычно не вызывают клинически значимой задержки калия (развитие гиперкалиемии <1,5%).

Кандесартан доказал свою эффективность при осложненных формах АГ. Кроме того, он с несомненным клиническим эффектом применяется при целом ряде urgentных состояний в кардиологии и нефрологии.

Кандесартан доказательно используется у больных с ИМ, дисфункцией ЛЖ, ГЛЖ, ХСН. Чрезвычайно ценна возможность его применения при СД 2-го типа с нефропатией и протеинурией другой этиологии, риском ССО, для снижения риска возникновения инсульта при АГ и ГЛЖ.

Литература

1. Klingbeil A.U., Schneider M., Martus P. et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension // *Am J Med.* 2003. Vol. 115. P. 41–46.
2. Spratt J., Shiels A., Williams B. et al. On behalf of the LVH study group. Effects of candesartan cilexetil on left ventricular and arterial structure and function in hypertensive patients // *J Hypertens.* 2000. Vol. 18(2). P. 188.
3. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy (CATCH) study // *J Hypertens.* 2002. Vol. 20. P. 2293–2300.
4. Lindholm L.H., Persson M., Alaupovic P. et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive treatment and Lipid Profile in a North of Sweden efficacy Evaluation (ALPINE) study // *J Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 1563–1567.
5. Lithell H., Hansson L., Elmfeldt D. et al. The Study of Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) // *J Hypertens.* 2003. Vol. 21. P. 875–886.
6. Pfeffer M.F., Swedberg K., Granger C.B. et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: CHARM-overall program // *Lancet.* 2003. Vol. 362. P. 759–766.
7. Yusuf S., Ostergren J.B., Gerstein H.C. et al. Effect of candesartan on the development of a new diagnosis of diabetes mellitus in patients with heart failure // *Circulation.* 2005. Vol. 112. P. 48–53.
8. Ольбинская Л.И. Блокаторы рецепторов ангиотензина II при лечении артериальной гипертензии // *Consilium medicum. Системные гипертензии.* 2005. №07(2). Интернет-ресурс: http://old.consilium-medicum.com/media/system/05_02/27.shtml [Ol'binskaja L.I. Blokatory receptorov angiotenzina II pri lechenii arterial'noj gipertonii // *Consilium medicum. Sistemnye gipertenzii.* 2005. №07(2). Internet-resurs: http://old.consilium-medicum.com/media/system/05_02/27.shtml (in Russian)].
9. Avila-Funes J.A., Amieva H., Barberger-Gateau P. et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study // *J Am Geriatr Soc.* 2009. Vol. 57. P. 453–461.
10. Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов AT_2 : особенности валсартана // *Медицинский совет.* 2014. № 17. С. 66–71 [Leonova M.V. Klinicheskaja farmakologija antagonistov receptorov AT_2 : osobennosti valsartana // *Med. sovet.* 2014. №17. С. 66–71 (in Russian)].
11. Inada Y., Ojima M., Kanagawa R. et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil possible mechanisms of long-term antihypertensive action // *J Hum Hypertens.* 1999. Vol. 13(1). P. 75–80.
12. McClellan K.J., Goa K.L. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension // *Drugs.* 1998. Vol. 56. P. 847–869.
13. Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil // *Blood Pressure.* 2000. Vol. 9(1). P. 14–18.
14. Van der Heyden P.M.L., Fierens F.L.P., De Backer J.P., Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type 1 receptors // *Biochem Pharmacol.* 2000. Vol. 59. P. 927–935.
15. Cuspidi C., Muiesan M.L., Valagussa L. et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study // *J Hypertens.* 2002. Vol. 20. P. 2293–2300.
16. Ogihara T., Fujimoto A., Nakao K., Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE // *J trial. Exp Rev Cardiovasc Ther.* 2008. Vol. 6(9). P. 1195–1201.

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (литературный обзор)

Д.м.н. А.А. Чернова, профессор Г.В. Матюшин, профессор С.Ю. Никулина, И.И. Лебедева

ФГБОУ ВО «Красноярский ГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ

РЕЗЮМЕ

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (WPW) – предвозбуждение желудочков сердца, проходящее по дополнительному проводящему пути и обуславливающее различные нарушения сердечного ритма. В детском возрасте манифестация данной патологии встречается чаще, чем во взрослом. В большинстве случаев первое проявление синдрома WPW возникает в молодом возрасте (от 10 до 20 лет). Особенно важным является то, что вероятность развития внезапной сердечной смерти составляет от 0,15 до 0,39%, что выше общепопуляционного риска (менее 0,1%). Данное заболевание проявляется разными формами – от постоянных клинических и электрофизиологических проявлений при манифестной форме до отсутствия каких-либо субъективных и объективных симптомов при латентной форме. Дебют синдрома WPW также разный – от незначительной тахикардии до угрожающих жизни аритмий. Именно поэтому важны ранняя диагностика и наблюдение данных пациентов. На сегодняшний день ученые все больше обращают внимание на генетические аспекты различных сердечно-сосудистых заболеваний, в т. ч. синдрома WPW, что успешно используется при прогнозировании и диагностике скрытых форм заболевания. В статье представлен краткий обзор литературы по синдрому WPW: определение, классификация, «золотые стандарты» диагностики, лечения, а также генетические аспекты.

Ключевые слова: синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта, WPW, предвозбуждение желудочков, аритмия.

Для цитирования: Чернова А.А., Матюшин Г.В., Никулина С.Ю., Лебедева И.И. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (литературный обзор) // РМЖ. 2017. № 4. С. 269–272.

ABSTRACT

Wolff-Parkinson-White syndrome (literature review)

Chernova A.A., Matyushin G.V., Nikulina S.Yu., Lebedeva I.I.

The Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetsky

Wolff-Parkinson-White syndrome - pre-excitation of the ventricles of the heart, passing along an additional conducting path, causing various disturbances of the heart rhythm. The manifestation of this pathology is more common in childhood, than in the adult. In most cases, the first manifestation of WPW syndrome occurs at a young age (10 to 20 years). Especially important is that the probability of a sudden cardiac death ranges from 0.15 to 0.39%, which is above the general population risk (less than 0.1%). This disease has different forms of manifestation: from persistent clinical and electrophysiological manifestations in the overt form, to the absence of any subjective and objective symptoms in a latent form. The onset of the Wolff-Parkinson-White syndrome also varies from a mild tachycardia, to life-threatening arrhythmias. It makes important the early diagnosis and monitoring of these patients. Today scientists pay more attention to the genetic aspects of various cardiovascular diseases, including WPW syndrome, that has been used successfully in the prediction and diagnostics of latent forms of the disease. The article presents a brief review of literature on Wolff-Parkinson-White syndrome: definition, classification, "gold standards" in diagnosis, treatment, as well as genetic aspects.

Key words: Wolff-Parkinson-White syndrome, WPW, ventricular pre-excitation, arrhythmia.

For citation: Chernova A.A., Matyushin G.V., Nikulina S.Yu., Lebedeva I.I. Wolff-Parkinson-White syndrome (literature review) // RMJ. 2017. № 4. P. 269–272.

Определение синдрома Вольфа – Паркинсона – Уайта

Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта (ВПУ либо WPW) – сочетание электрокардиографического феномена, иллюстрирующего предвозбуждение желудочков сердца по дополнительному (аномальному) атриовентрикулярному соединению (ДАВС) и пароксизмальной атриовентрикулярной реципрокной (re-entry) тахикардии (АВРТ), возникающей в результате реализации механизма повторного входа электрического возбуждения, структурными составляющими компонентами которого являются врожденное добавочное атриовентрикулярное соединение, атриовентрикулярное соединение, миокард предсердий и миокард желудочков. Возникновение реципрокной тахикардии при синдроме WPW возможно при наличии не менее двух различных путей проведения. В структуре данной тахикардии должны присутствовать

2 компонента: предсердие (atrium) и желудочек (ventriculum), что отражается в названии – «атриовентрикулярная» тахикардия. Термин «реципрокная» является синонимом термина «re-entry». Распространение электрических импульсов может быть антероградным (от предсердий к желудочкам), ретроградным (от желудочков к предсердиям) или проводиться в обоих направлениях [1–6]. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1980 г. выделяют феномен WPW и синдром WPW. О феномене WPW говорят в том случае, если у пациента на фоне синусового ритма на поверхностной электрокардиограмме (ЭКГ) имеются признаки антероградного (от предсердия к желудочкам) проведения по ДАВС (предвозбуждение желудочков), но в анамнезе нет указаний на клинические проявления АВРТ [7].

Формы синдрома WPW

Клинически выделяются следующие формы синдрома WPW [8]:

- 1) манифестирующая форма – характеризуется постоянным наличием Δ -волны, имеющейся у 0,15–0,20% общей популяции, антеградным и ретроградным проведением по добавочным проводящим путям (ДПП);
- 2) интермиттирующая форма – выявляется в основном по клиническим данным, и ей присущи преходящие признаки предвозбуждения;
- 3) латентная форма – проявляется признаками предвозбуждения только при стимуляции предсердий (чаще всего левого) через коронарный синус при инвазивном электрофизиологическом исследовании (ЭФИ) или замедлении проведения по атриовентрикулярному узлу (АВУ) в результате массажа каротидного синуса, введения верапамила или пропранолола;
- 4) скрытая форма – характеризуется только ретроградным предвозбуждением предсердий. Поэтому пароксизмов антидромной тахикардии или мерцания предсердий с проведением через ДПП не развивается. При синусовом ритме признаков синдрома WPW на электрокардиограмме не выявляется.

Значительно реже – лишь у 5–10% пациентов с синдромом WPW наблюдается вариант антидромной re-entry тахикардии. При обнаружении двух и более ДАВС, которые участвуют в re-entry при АВРТ, говорят о множественном синдроме WPW [1–3, 9]. Обычное течение синдрома WPW делится на 3 стадии [7]:

- 1-я стадия – кратковременные (менее 30 мин) приступы ортодромной тахикардии, купирующиеся рефлексорно;
- 2-я стадия – повышение частоты и длительности (от 30 мин до 3 ч) приступов, купирующихся одним антиаритмическим препаратом, иногда в сочетании с вагусными пробами. Для профилактики тахикардии применяют медикаментозное лечение;
- 3-я стадия – частые и длительные (более 3 ч) приступы ортодромной тахикардии, появление приступов желудочковой тахикардии, фибрилляции предсердий или желудочков, нарушения проводящей системы (синдром слабости синусового узла, блокада ножек пучка Гиса, атриовентрикулярные блокады), толерантности к антиаритмическим препаратам.

Дополнительные проводящие пути

M.S. Arruda et al. (1998), модифицировав более раннюю классификацию, предложили подразделять ДПП по их локализации в 3-х главных областях на септальные, правой свободной стенки и левой свободной стенки [10]. Септальные ДПП: переднесептальные, передние парасептальные, средне-септальные – вдоль кольца трикуспидального клапана (ТК), заднесептальные – вдоль кольца ТК и кольца митрального клапана (МК). ДПП правой свободной стенки: правый передний, правый переднебоковой, правый боковой, правый заднебоковой, правый задний. ДПП левой свободной стенки: левый переднебоковой, левый боковой, левый заднебоковой, левый задний.

Синдром WPW в популяции

Синдром WPW встречается у 0,1–3,1% из 1000 ЭКГ, а у больных с врожденными пороками сердца – в 0,5%; во всех возрастных группах и выявляется у 1–30 на 10 тыс.

человек. Соотношение между мужчинами и женщинами составляет 3:2 [1, 2, 9, 11]. В детском возрасте синдром WPW встречается чаще (7–10%), чем во взрослом (3–6%) [12, 13]. В большинстве случаев клиническая манифестация синдрома WPW возникает в молодом возрасте (от 10 до 20 лет). Вероятность развития внезапной смерти (ВСС) в течение 10 лет составляет от 0,15 до 0,39%, что выше общепопуляционного риска ВСС (менее 0,1%) [14, 15].

При исследовании пациентов с синдромом WPW, перенесших остановку сердца, ретроспективно определили ряд критериев, с помощью которых можно выявить больных с повышенным риском ВСС. К ним относятся: укороченный интервал R–R (менее 250 мс) при предвозбуждении желудочков во время спонтанной или индуцированной ФП, анамнез симптомной тахикардии, множественные дополнительные пути проведения, аномалия Эбштейна.

В Тайваньском национальном университетском госпитале были проведены обширные исследования. Отобраны случаи синдрома WPW у людей моложе 50 лет с 2000 по 2010 гг. Выявлено 6086 пациентов (61% – мужчины, 39% – женщины). По полученным данным, распространенность составила 0,36 на 1000 и 0,61 на 1000 в группе людей от 20–24 лет. Риск ВСС составил 0,071% в общей группе и 0,02% в группе лиц 20–24 лет. За исследуемый период времени случилось 42 ВСС у пациентов в среднем в возрасте 29 лет. Сопутствующие ССЗ были отмечены у 158 пациентов (2,6%), включая 42 пациентов с аномалией Эбштейна, которая повышает риск ВСС. Радиочастотная абляция (РЧА) проведена у 2527 пациентов в среднем возрасте 25,7 года, у 11 пациентов в возрасте 5 лет и у 2231 человека в возрасте после 15 лет; из общего числа – 6% повторных РЧА [16].

В литературе встречаются описания семейных вариантов синдрома WPW [9, 17]. Эти формы редки, но именно при семейном синдроме WPW говорят о более высокой частоте ВСС [18, 19]. У пациентов с семейной формой синдрома WPW фибрилляция предсердий (ФП) наблюдалась в 38–44% случаев, в отличие от 15–20% при спорадических формах заболевания [17].

В работах по изучению синдрома преждевременного возбуждения желудочков (ПВЖ) авторами проведены медико-генетическое консультирование и проспективное наблюдение 36 пациентов с синдромом WPW и 222 их кровных родственников, а также 40 пациентов с синдромом Клерка – Леви – Критеско (КЛК) и 227 их родственников. Синдром или феномен ПВЖ, т. е. наличие ДПП, впервые были диагностированы у 32% (n=72 из 222) обследованных родственников I–IV степеней родства: среди них синдром WPW отмечался у 4 (1,8%), синдром КЛК – у 12 (5,4%), феномен КЛК – у 56 (25%) родственников. В семьях больных с синдромом КЛК синдром и феномен ПВЖ были выявлены впервые у 36% (n=82 из 227) обследованных родственников I–IV степеней родства; у 17 (7%) обнаружен синдром КЛК, у 60 (26%) – феномен КЛК, а у 5 (2%) – феномен WPW [20].

Структура аритмий

В структуре всех наджелудочковых тахикардий (НЖТ), исключая ФП, удельный вес аритмий достигает 54–75%. Из них АВРТ при манифестирующем синдроме WPW составляют 39,4%, АВРТ со скрытыми ретроградными ДАВС – 24,1% [15–17]. Атриовентрикулярная re-entry тахикардия – наиболее распространенная тахикардия (70%) среди

аритмий с узким QRS у детей и вторая по распространенности у взрослых [21, 22]. Замечено, что у молодых пациентов течение тахикардий при синдроме WPW более агрессивное, чем у пожилых [23]. В контексте синдрома WPW ФП имеет иное значение. Наличие ФП у пациента с синдромом WPW способно гораздо быстрее привести к желудочковой аритмии вследствие наличия ДПП. У пациентов с синдромом WPW существуют 2 механизма возникновения ФП: связанный с ДПП или не связанный с ДПП [24]. В ряде случаев при возникновении трепетания предсердий (ТП) или ФП у больных с синдромом WPW появляется возможность развития желудочковой тахикардии и фибрилляции желудочков (ФЖ). При этом ФЖ может стать первым проявлением болезни. В одном из зарубежных исследований ФЖ стала первым проявлением у 8 из 15 пациентов (53%) [25]. Летальность от аритмии при синдроме WPW составляет 1,5% [14]. Стоит упомянуть о медикаментозно индуцированном трепетании предсердий (или 1С-индуцированном) у пациентов со «злокачественным» пучком Кента. Это редкая форма прогностически неблагоприятного проаритмогенного действия антиаритмических препаратов. В зависимости от возможности записи ЭКГ частота встречаемости 1С-индуцированного пароксизма мерцательной аритмии колеблется от 3,5% до 20% [26]. Р.Р. Маматказина и соавт. в своей статье описывают такой редкий случай [27].

Диагностика

По стандартной ЭКГ возможно определение локализации ДПП.

Тип А характеризуется положительной Δ -волной в отведениях V_1 – V_2 . ДПП между предсердием и желудочком располагается с левой стороны перегородки, раньше возбуждается ЛЖ.

Тип В проявляется отрицательной Δ -волной в отведениях V_1 – V_2 , но положительной – в отведениях V_4 – V_6 . ДПП располагается справа, и, соответственно, раньше возбуждается правый желудочек.

Тип С имеет положительную Δ -волну в отведениях V_1 – V_4 и отрицательную в V_5 – V_6 . ДПП располагается в латеральной стенке ЛЖ и соединяет субэпикардиальный участок левого предсердия с боковой стенкой ЛЖ [28].

Интересный подход для повышения точности диагностики локализации ДПП по ЭКГ был предложен Л.А. Бокерией и соавт. [29]. С помощью регрессионного анализа была выявлена зависимость расположения ДПП от амплитуды Δ -волны в 12 отведениях ЭКГ. Точность локализации ДПП по 11 сегментам АВ-борозды составила 100% при ретроспективном и 88% при проспективном анализе, что значительно выше, чем при помощи других алгоритмов. Но на сегодняшний день внутрисердечное электрофизиологическое исследование (ЭФИ) остается «золотым стандартом» и, по мнению большинства авторов, обязательным этапом предоперационной топической диагностики ДПП. Рекомендации Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и кардиостимуляции (ВНОА) по проведению ЭФИ у пациентов с аритмиями сердца (2005 г.) [30].

Стоит отметить также, что описаны случаи, когда диагноз «синдром WPW» ставят интраоперационно, при выполнении операций по причине другой, не связанной с сердцем патологии. Зарубежными авторами описан случай, когда у мужчины 32 лет, готовившегося к урологической операции,

был выявлен интермиттирующий синдром WPW. После премедикации и проведения спинальной анестезии, на мониторе во время операции и в раннем послеоперационном периоде постоянно фиксировался синдром WPW. Авторы пишут о необходимости проведения ЭФИ перед операцией и в случае установления синдрома WPW, по возможности, выполнения РЧА до плановой операции. В литературе описаны случаи, когда синдром WPW находили уже в процессе операции при спинальной анестезии [31].

Радиочастотная абляция в лечении синдрома WPW

Катетерная абляция постоянным током и радиочастотная энергия сравнительно недавно были применены для лечения пациентов с хроническими АВ-тахикардиями, идиопатическими желудочковыми тахикардиями и различными видами предсердных тахикардий с многообещающими результатами [32].

Эффективность процедуры РЧА в лечении атриовентрикулярных re-entry и атриовентрикулярных узловых re-entry тахикардий составляет более 95%. С другой стороны, исследователи отмечают, что риск рецидивирования ФП после катетерной абляции положительно коррелирует с возрастом пациента и повышается при других структурных заболеваниях сердца или дилатации левого предсердия [33]. У пациентов в возрасте до 50 лет это происходит в 10–12% случаев, старше 50 лет – у 35–40%, старше 60 лет – более чем у 55% [34, 35]. В таких случаях РЧА ДПП проводят повторно. Даже после проведения эффективной радиочастотной абляции ДПП у 25% пациентов продолжает рецидивировать ФП, и специалисты [36–38] предполагают, что ФП может возникать в результате сопутствующих электрофизиологических изменений в предсердиях, не связанных с наличием добавочного пути.

Предрасположенность к развитию ФП при синдроме WPW может объясняться уменьшением продолжительности рефрактерного периода клеток миокарда предсердий и нарушением внутри- и межпредсердной проводимости [39, 23]. Также есть предположения [40, 41], что возникновение ФП после РЧА связано и с гемодинамическими нарушениями, развивающимися во время тахикардии и приводящими к повышению тонуса симпатической нервной системы, гипоксемии миокарда предсердий.

В 6–10% случаев РЧА сопровождается развитием осложнений: повреждением сердца (тампонада) и сосудов (гематомы), развитием тромбозов [39, 42], экссудативного перикардита [43]. Поэтому некоторые специалисты [44, 45] предпочитают использовать метод открытой электродеструкции ДПП.

В настоящее время осложнения при проведении эндокардиального ЭФИ и РЧА ДПП можно разделить на 4 группы: обусловленные лучевой нагрузкой; связанные с пункцией и катетеризацией сосудов (гематома, тромбоз глубоких вен, перфорация артерий, артериовенозная фистула, пневмоторакс); осложнения при катетерных манипуляциях (повреждение клапанов сердца, микроэмболия, перфорация коронарного синуса или стенки миокарда, диссекция коронарных артерий, тромбоз); обусловленные РЧ-воздействием (АВ-блокада, перфорация миокарда, спазм или окклюзия коронарных артерий, транзитное нарушение мозгового кровообращения, цереброваскулярные осложнения).

Наиболее частыми серьезными осложнениями являются полная АВ-блокада и тампонада сердца. Частота возникновения необратимой полной АВ-блокады колеблется

от 0,17 до 1%. Чаще всего данное осложнение возникает в ходе РЧА септальных ДПП, расположенных рядом с АВ-узлом и пучком Гиса. Частота тампонады сердца варьирует от 0,13 до 1,1%. Летальность, связанная с процедурой аблации ДПП, не превышает 0,2% [30, 46].

В 2005 г. разработаны рекомендации ВНОА по лечению ФП и синдрома предвозбуждения желудочков [30]. У детей РЧА не является методом выбора, поскольку имеет очень высокий риск осложнений. По мнению G. Vignati et al. [45], РЧА следует проводить детям не младше 12 лет, т. к. с увеличением возраста пациента существует вероятность развития фиброза в зоне присоединения ДПП и утраты им проводящей способности.

Генетика

Семейная форма синдрома WPW наследуется по ауто-сомно-доминантному типу и обусловлена мутацией в гене PRKAG2 (7q3) [47]. PRKAG2 – важнейший фермент, влияющий на выработку внутриклеточной энергии и мутации в гене, кодирующем этот фермент, может вызывать гипертрофическую кардиомиопатию (ГКМП), синдром WPW, нарушения проводимости, мышечную дистрофию и болезни накопления гликогена.

Стоит отметить, что у пациентов с ГКМП также обнаруживается мутация гена LAMP2 [48]. LAMP-2 – X-сцепленный ген, который кодирует белки, регулирующие интеграцию и функционирование лизосом. Мутация этого гена приводит к болезни Данона, которая включает в себя такие проявления, как синдром WPW, гипертрофическая кардиомиопатия, мышечная дистрофия, умственная отсталость [49].

Возвращаясь к уже известному гену PRKAG – предиктору синдрома WPW, следует отметить, что его секвенирование у пациентов с WPW выявляет миссенс-мутации в 6 позициях. Зарубежные исследования показали, что мутация гена PRKAG2 характерна не только при синдроме WPW, но и при синусовой брадикардии, блокаде правой ножки пучка Гиса и коротком интервале PQ [50]. В литературе описаны случаи изолированного семейного синдрома WPW (синдром WPW, ассоциированный с гипертрофией сердца и/или с поражением АВУ) с отсутствием мутации в гене PRKAG2 у всех членов семьи. Мутация гена PRKAG2 также не обнаружена у пациентов с несемейной формой синдрома WPW [51]. В одной из статей зарубежных авторов описан случай синдрома WPW у 3-х родных сестер [52]. Более того, у всех девушек найден леволатеральный ДПП. Родители девушек и другие ближайшие родственники оказались здоровы. Что примечательно, несмотря на одинаковое расположение ДПП, лишь у одной из сестер имелось антеградное проведение, и болезнь манифестировала со стойкой тахикардией, другие же отмечали лишь редкие сердцебиения в подростковом возрасте, которые их не беспокоили. Тем не менее авторы отмечают, что, возможно, со временем и у других двух сестер болезнь могла проявиться [53].

Другие зарубежные исследователи наблюдали 2 семьи (всего 70 человек): 57 и 13 человек. Всем пациентам были выполнены ЭКГ с 12 отведениями и эхокардиография. Был секвенирован ген – предиктор синдрома WPW (PRKAG2) у здоровых и больных членов обеих семей. По результатам исследования было выявлено в первой семье 23 человека с синдромом WPW, а во второй – 8. У пациентов были обнаружены преждевременное возбуждение желудочков и гипертрофия сердца [54].

Заключение

Учитывая мировой опыт наблюдения пациентов с синдромом WPW, можно заключить, что на сегодняшний день стандартное обследование должно включать 12-канальную ЭКГ, ЭхоКГ, холтеровское мониторирование и обязательно генетический тест [55].

При подозрении на скрытую или латентную форму, не проявившуюся на одномоментном и суточном ЭКГ, и при положительном генетическом тесте проводится ЭФИ.

ЭхоКГ на первом этапе также позволяет заподозрить скрытые формы синдрома WPW по наличию таких патологий, как пролапс МК и дополнительные хорды, которые часто сопутствуют синдрому WPW.

Что касается лечения синдрома WPW, то на сегодняшний день все большую распространенность получает РЧА. Хотя стоит отметить, что данная методика не имеет 100% эффективности и абсолютных показаний. При выборе данного метода лечения необходимо учитывать множество факторов: показания и противопоказания по рекомендации ВНОК.

Литература

1. Ардашев В.Н., Ардашев А.В., Стеклов В.И. Лечение нарушений сердечного ритма. М.: Медпрактика-М, 2005. 240 с. [Ardashev V.N., Ardashev A.V., Steklov V.I. Lechenie narushenij serdechnogo ritma. M.: Medpraktika-M, 2005. 240 s. (in Russian)].
2. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, 1998. 640 с. [Kushakovskij M.S. Aritmii serdca. SPb.: Foliant, 1998. 640 s. (in Russian)].
3. Abott J., Eldar M., Seger J. et al. Combined Mahaim and Kent pathways // Circulation. 1985. Vol. 72. P. 269–275.
4. Ward D., Benett O., Camm J. et al. Mechanism of junctional tachycardia showing ventricular preexcitation // Br Heart J. 1984. Vol. 52. P. 369–375.
5. Klein G.J., Gulamhusein S.S. Intermittent preexcitation in the Wolff-Parkinson-White syndrome // Am J. Cardiol. 1983. Vol. 52. P. 292–296.
6. McClelland J.H., Wang X., Beckman K.J. et al. Radiofrequency catheter ablation of right atriofascicular (Mahaim) accessory pathways guided by accessory pathway activation potentials // Circulation. 1994. Vol. 89. P. 2655–2666.
7. Ардашев А.В., Рыбаченко М.С., Желяков Е.Г., Шаваров А.А., Волошко С.В. Синдром Вольфа – Паркинсона – Уайта: классификация, клинические проявления, диагностика и лечение // Кардиология. 2009. № 10. С. 84–94 [Ardashev A.V., Rybachenko M.S., Zheljakov E.G., Shavarov A.A., Voloshko S.V. Sindrom Vol'fa – Parkinsona – Uajta: klassifikacija, klinicheskie projavlenija, diagnostika i lechenie // Kardiologija. 2009. № 10. С. 84–94 (in Russian)].
8. Бокерия Л.А. Тахикардии. Л.: Медицина, 1989. 296 с. [Bokerija L.A. Tahikardii. L.: Medicina, 1989. 296 s. (in Russian)].
9. Munger T.M., Packer D.L., Hammill S.C. et al. A population study of the natural history of Wolff-Parkinson-White syndrome in Olmsted County, Minnesota, 1953–1989 // Circulation. 1993. Vol. 87. P. 866–873.
10. Arruda M. S., McClelland J. H., Wang X. et al. Development and validation of an ECG algorithm for identifying accessory pathway ablation site in Wolf-Parkinson-White syndrome // J. Cardiovasc. Electroph. 1998. Vol. 9. P. 212.
11. Timmermans C., Smeets J.L., Rodriguez L.M. et al. Aborted sudden death in the Wolff-Parkinson-White syndrome // Am J Cardiol. 1995. Vol. 76. P. 492–494.
12. Миклашевич И.М., Школьников М.А., Сыркин А.Л. и др. Естественное течение суправентрикулярных тахикардий, манифестировавших в детском возрасте // Вестник аритмологии. 2002. № 29. С. 60–65 [Miklashevich I.M., Shkol'nikova M.A., Syrkin A.L. i dr. Estestvennoe techenie supraventrikuljarnyh tahikardij, manifestirovavshih v detskom vozraste // Vestnik aritmologii. 2002. № 29. С. 60–65 (in Russian)].
13. Huttin O., Brembilla-Perrot B. Relationships between age and accessory pathway location in Wolff-Parkinson-White syndrome // Ann. Cardiol. Angeiol. (Paris). 2008. Vol. 57. P. 225–230.
14. Голицын С.П., Малахов В.И., Бокалов С.А. и др. Диагностика и возможности противоритмического лечения злокачественных желудочковых нарушений ритма сердца // Тер. Аpx. 1991. № 9. С. 38–44 [Golitsyn S.P., Malahov V.I., Bokalov S.A. i dr. Diagnostika i vozmozhnosti protivoritmicheskogo lechenija zlokachestvennyh zheludochkovykh narushenij ritma serdca // Ter. Arh. 1991. № 9. С. 38–44 (in Russian)].
15. Ардашев А.В., Ардашев В.Н., Желяков Е.Г. и др. Показатели внутрисердечной гемодинамики у больных с синдромом WPW до и после операции РЧА // Анналы аритмологии. 2007. № 3. С. 37 [Ardashev A.V., Ardashev V.N., Zheljakov E.G. i dr. Pokazateli vnutriserdechnoj gemodinamiki u bol'nyh s sindromom WPW do i posle operacii RChA // Annaly aritmologii. 2007. № 3. С. 37 (in Russian)].
16. Lu C.-W., Wu M.-H., Chen H.-C. et al. Epidemiological profile of Wolff-Parkinson-White syndrome in a general population younger than 50 years of age in an era of radiofrequency catheter ablation // International Journal of Cardiology. 2014. Vol. P. 530–534.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Клиническая эффективность оротата магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний

К.м.н. Г.Г. Шехян¹, к.м.н. А.А. Ялымов¹, к.м.н. А.М. Щикота¹, профессор В.С. Задюченко¹, профессор С.А. Терпигорев², к.м.н. Т.Г. Кабанова², к.м.н. Е.Б. Широкова²

¹ФГБУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова», Москва

²ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлено описание перорального препарата магния – магния оротата. Магний является регулятором обменных процессов в организме, участвуя в пластическом, энергетическом и электролитном обмене. Дефицит магния в популяции встречается в 16–42% случаев, что может клинически проявляться нарушениями со стороны работы сердечно-сосудистой системы. В статье дано определение гипомagneмизма, описаны причины развития состояния (не только низкое содержание магния в продуктах и питьевой воде, но и замедление моторики ЖКТ у пожилых людей, дисбактериоз, синдром мальабсорбции, злоупотребление алкоголем, беременность, лактация, стресс, синдром хронической усталости и т. д.). Подробно описаны эффекты ионов магния и оротовой кислоты, входящих в состав препарата Магнерот®. Представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований оротата магния у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) (пролапсом митрального клапана, артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и сердечной недостаточностью, нарушениями сердечного ритма). Результаты исследований дают основание считать, что дополнительное назначение оротата магния к основной терапии способствует повышению эффективности проводимого лечения и улучшению качества жизни больных. Таким образом, препарат Магнерот® может быть рекомендован пациентам кардиологического профиля.

Ключевые слова: магния оротат, калий, магний, гипомagneмизм, дисплазия соединительной ткани, пролапс митрального клапана, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, удлинённый интервал QT, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Шехян Г.Г., Ялымов А.А., Щикота А.М. и др. Клиническая эффективность оротата магния в терапии сердечно-сосудистых заболеваний // РМЖ. 2017. № 4. С. 273–278.

ABSTRACT

Clinical efficacy of magnesium orotate in the therapy of cardiovascular diseases

Shehyan G.G.¹, Yalymov A.A.¹, Schikota A.M.¹, Zadyonchenko V.S.¹, Terpigorev S.A.², Kabanova T.G.², Shirokova E.B.²

¹Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

²M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute

The article describes the oral preparation of magnesium - magnesium orotate. Magnesium regulates the metabolic processes in the body, participating in the plastic, energy and electrolyte metabolism. The magnesium deficiency in the population is found in 16–42%, which can be clinically manifested in cardiovascular disorders. The article gives the definition of hypomagnesemia and describes its reasons (not only the low magnesium content in foods and drinking water, but also the slow gastrointestinal motility in the elderly, dysbacteriosis, malabsorption syndrome, alcohol abuse, pregnancy, lactation, stress, chronic fatigue syndrome, etc.). The article describes in detail the effects of magnesium ions and orotic acid, which are included into the drug Magneroth®. The article presents the results of multicenter randomized studies of magnesium orotate in patients with cardiovascular diseases (mitral valve prolapse, arterial hypertension, myocardial infarction and heart failure, heart rhythm disturbances). The results of studies suggest that administration of magnesium orotate in addition to the basic therapy contributes to an increase in the efficiency of the treatment and improves the quality of life of the patients. Thus, the drug Magneroth® can be recommended to the patients with cardiac diseases.

Key words: magnesium orotate, potassium, magnesium, hypomagnesemia, connective tissue dysplasia, mitral valve prolapse, arterial hypertension, heart failure, prolonged QT interval, myocardial

For citation: Shehyan G.G., Yalymov A.A., Schikota A.M. et al. Clinical efficacy of magnesium orotate in the therapy of cardiovascular diseases // RMJ. 2017. № 4. P. 273–278.

Введение

Проблема дефицита магния в патогенезе ССЗ, таких как пролапс митрального клапана (ПМК), артериальная гипертензия (АГ), нарушения сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и, в частности, инфаркт миокарда (ИМ), хроническая сердечная недостаточность (ХСН), вновь привлекает внимание исследователей и врачей. Необходимость коррекции гипомagneмизма обусловлена высокой физиологической активностью магния, который снижает агрегацию тромбоцитов, участвует в расслаблении мышечного волокна сосудистой стенки, поддерживает

нормальный трансмембранный потенциал кардиомиоцитов и т. д. Появление в клинической практике оротата магния значительно повысило эффективность лечения ССЗ и расширило возможность коррекции дефицита магния [1].

Магний является одним из основных микроэлементов в организме человека, по удельному весу занимает 4-е место после натрия, калия и кальция. Он служит кофактором для более чем 300 ферментов, в т. ч. регулирующих синтез АТФ. К настоящему времени физиологическая активность магния изучена достаточно хорошо. Являясь универсальным регулятором обменных процессов в организме, маг-

ний участвует в энергетическом (комплексирование с АТФ и активация АТФ-аз, окислительное фосфорилирование, гликолиз), пластическом (синтез белка, липидов, нуклеиновых кислот), электролитном обмене [2].

Под термином «гипомагниемия» понимают снижение концентрации магния в сыворотке крови ниже 0,7 ммоль/л, но это не всегда соответствует реальному его содержанию в тканях. Несмотря на широкое распространение магния в природе, его дефицит в человеческой популяции встречается в 16–42% случаев. Зачастую это связано либо с составом пищи (низкое содержание магния в продуктах и питьевой воде), либо с наличием в пище веществ, затрудняющих всасывание магния из кишечника (кальций, фосфаты). Также следует отметить среди причин, дополнительно снижающих абсорбцию магния, замедление моторики ЖКТ у пожилых людей, дисбактериоз, синдром мальабсорбции. К другим факторам, способствующим гипомагниемии, относятся пребывание в помещениях с жарким микроклиматом, злоупотребление алкоголем, беременность, лактацию, нерациональную гипокалорийную диету, стресс и синдром хронической усталости [2, 3].

Клинические проявления дефицита магния

Сердечно-сосудистые симптомы, характерные для дефицита магния, включают лабильность сосудистого тонуса, ангиоспазмы, регионарные нарушения кровообращения, аритмии сердца, увеличение продолжительности интервала QT, повышение агрегации тромбоцитов, прогрессирование атеросклероза [3]. Влияние магния на сосудистый тонус исследовано у населения регионов со сниженным содержанием химического элемента в природных источниках. Было показано, что распространенность АГ выше в этих регионах по сравнению с таковой в регионах с нормальным содержанием магния в природных источниках [4]. Применение препаратов магния в течение 4 нед. у больных с гипомагниемией и АГ сопровождалось снижением систолического и диастолического АД, а также секреции альдостерона. Неблагоприятные эффекты дефицита магния отмечают в виде повышения тонуса коронарных сосудов, а также их чувствительности к вазоконстрикторным агентам: серотонину, ангиотензину, норадреналину, ацетилхолину.

Ионы магния регулируют баланс фракций липопротеидов высокой и низкой плотности, триглицеридов. Длительный дефицит магния в организме снижает антиоксидантную защиту и в условиях атерогенной диеты способствует раннему развитию атеросклероза [5, 6]. Поскольку магний является естественным антагонистом кальция, в случае недостатка ионов магния повышается концентрация кальция. Нарушение кальциево-магниевого баланса в организме человека в сторону повышения содержания кальция способствует кальцификации сосудов [6].

Дефицит магния вызывает гемореологические нарушения с повышением риска тромбообразования. Магний действует как мягкий антикоагулянт, ингибируя плазменные факторы свертывания, а также обладает антитромбоцитарными свойствами, которые выражаются в снижении спонтанной и индуцированной агрегации тромбоцитов. Торможение тромбообразования является дозозависимым, ингибирующее действие наблюдают в случае применения препаратов магния в эффективных клинических дозах. Установлено, что магний потенцирует антитромбоцитарные свойства ацетилсалициловой кислоты, пентоксифиллина [5].

Низкий уровень магния в сыворотке крови отмечают при ИМ. На фоне дефицита магния клинические проявления ИМ имеют особенности: часто развиваются безболевые формы, своевременная диагностика которых и раннее оказание помощи вызывают трудности. Кроме того, дефицит магния приводит к снижению скорости расслабления мышечных волокон и кровотока в миокардиальных артериях, развиваются диастолическая дисфункция левого желудочка (ЛЖ), ишемия миокарда и кардиосклероз [5].

Аритмии сердца возникают в первые часы и сутки от начала развития ИМ, поскольку содержание внутриклеточного магния снижается. Магний, являясь естественным антагонистом кальция, способствует фиксации калия в клетке, обеспечивает поляризацию клеточных мембран и контролирует нормальную деятельность кардиомиоцита на всех уровнях субклеточных структур. Наиболее типичными проявлениями аритмического синдрома при недостатке магния являются синусовая тахикардия, пароксизмальная наджелудочковая тахикардия, мономорфная желудочковая тахикардия, а также веретенообразная желудочковая тахикардия [1, 3, 7, 8]. Синдром удлиненного интервала QT сопровождается пароксизмами желудочковой тахикардии типа «пируэт», синкопальными состояниями и внезапной сердечной смертью. Длительность интервала QT отображает процессы реполяризации и деполяризации в кардиомиоцитах, возникающие вследствие движения электролитов из внеклеточного пространства в клетку и обратно, контролируемого калиевыми, натриевыми и кальциевыми каналами сарколеммы, энергетическое обеспечение которых осуществляется магнием-зависимой АТФ-азой. Применение препаратов магния в лечении лиц с удлиненным интервалом QT является патогенетической терапией, нормализующей продолжительность интервала QT и предупреждающей возникновение веретенообразной желудочковой тахикардии [8].

При ХСН гипомагниемия возникает в результате активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и симпатoadренальной системы (САС), недостаточного поступления магния вследствие нарушения абсорбции в ЖКТ, а также при применении сердечных гликозидов и диуретиков [3, 4].

Суточная потребность в магнии составляет 300 мг для женщин, 350 мг для мужчин и возрастает при занятиях спортом и беременности. Наиболее богаты магнием злаковые культуры, бобовые, орехи, шоколад, зелень. Усвояемость магния из пищевых продуктов составляет 30–35% и может увеличиваться в комбинации с витамином В₆, молочной, аспарагиновой, оротовой кислотами [2].

Оротовая кислота (ее называют также витамином В₁₃) необходима для фиксации магния на АТФ в клетке, что приводит к активации АТФ-аз и запуску энергетического обмена. Оротовая кислота обладает собственной метаболической активностью, является одним из метаболических предшественников пиримидиновых нуклеотидов, необходима для нормального хода анаболических процессов. На уровне миокарда терапевтическая активность оротовой кислоты выражается в повышении синтеза белка и АТФ [2]. Анаболическая свойства оротовой кислоты с успехом используются, например, у спортсменов с целью повышения работоспособности. Установлено, что оротовая кислота поддерживает холестерин в коллоидном состоянии, что, возможно, препятствует его накоплению в сосудистой стенке и прогрессированию атеросклероза. Оротовая кислота играет центральную

роль в метаболизме фолиевой кислоты, витамина В₁₂ и может увеличивать транспорт минералов через клеточную мембрану. Являясь ключевым звеном в биосинтезе пиримидинов, оротовая кислота играет протективную роль в соблюдении энергетического баланса поврежденного миокарда, стимулирует синтез гликогена и АТФ.

Препарат Магнерот® (компания Woerwag Pharma, Германия) в 1 таблетке содержит 500 мг магния оротата, данная комбинация магния и оротовой кислоты обеспечивает кумуляцию принципов действия. В настоящее время Магнерот® успешно применяется в составе комплексной терапии и профилактики ССЗ (пролапс митрального клапана (ПМК), АГ, ИБС, нарушения сердечного ритма, ХСН).

Применение препаратов магния при сердечно-сосудистых заболеваниях

Пролапс митрального клапана

Проведено 15-летнее наблюдение за 31 пациентом с ПМК и выраженными диспластическими изменениями, получавшим оротат магния в дозе 1500 мг/сут (98,4 мг элементарного магния) в течение 3 мес. ежегодно (2 курса в год). Клиническую картину оценивали по динамике выраженности 4-х основных синдромов: вегетативной дистонии, сосудистых нарушений, геморрагического синдрома, психопатологических расстройств и их совокупности. Изучали эхокардиографические изменения, представленные в начале исследования в виде ПМК 1-й степени у 80,7% пациентов, 2-й степени – у 19,3%; митральной регургитации 1-й степени – у 25,8%, 2-й степени – у 6,5%, миксоматозной дегенерации – у 32,2%. Исследовали показатели вариабельности суточного АД, ЭКГ, ритма сердца, оценивали качество жизни [9]. Результаты исследования свидетельствовали о высокой эффективности длительной терапии оротатом магния пациентов с ПМК. Под влиянием препарата уменьшились проявления всех синдромов, снизилась частота клинических симптомов, улучшилось общее состояние пациентов, изменились эхокардиографические показатели: уменьшились глубина пролабирования створок МК ($3,4 \pm 0,1$ против $4,7 \pm 0,1$ мм), частота и степень митральной регургитации (1-я степень – 16,1%; 2-я степень – 0%), частота миксоматозной дегенерации створок (19,4%), размеры левого предсердия ($2,9 \pm 0,1$ против $3,1 \pm 0,1$), улучшилась диастолическая функция миокарда ЛЖ. На фоне терапии оротатом магния отмечалась нормализация сосудистого тонуса: отсутствовали эпизоды повышения АД, повысился тонус парасимпатического отдела вегетативной нервной системы и снизилась активность симпатического отдела, снизилась частота эпизодов тахикардии, наджелудочковой и желудочковой экстрасистол, синдрома ранней реполяризации желудочков. По совокупности признаков исследователи отметили эффективность длительного регулярного применения оротата магния у 67,7% пациентов [10].

Оценивалась эффективность лечения оротатом магния в дозе 3,0 г/сут в течение 6 мес. у пациентов молодого возраста с ПМК, геморрагическим и сосудистым синдромом. Результаты исследования показали достоверное уменьшение клинических проявлений тяжести синдромов по сравнению с пациентами, не получавшими препарат магния, клинически значимая эффективность лечения составила 72,1% [10].

В исследовании, проведенном Л.С. Пак и соавт. [11], приняло участие 290 человек с ПМК, в т. ч. 60 (21%) с бессимптомным течением заболевания. Исследование включало

оценку фенотипа, мониторинг ЭКГ и АД, анализ вариабельности ритма сердца, ЭхоКГ, определение качества жизни до и через 6 мес. после лечения оротатом магния. У 11 больных в динамике определяли содержание магния в волосах. У 8 больных с ПМК в динамике было изучено строение кожи внутренней поверхности верхней трети бедра. Эффективность терапии препаратом магния оценивали при уменьшении тяжести синдромов (в баллах) на 50% и более от исходного уровня. Клинически значимая эффективность терапии сосудистых нарушений отмечена у 72,1%, вегетативных нарушений – у 65,1%, геморрагических нарушений – у 81,4%, психопатологических расстройств – у 51,2% пациентов. На фоне терапии препаратом магния были отмечены урежение частоты сердечных сокращений, уменьшение количества предсердных и желудочковых экстрасистол, уменьшение продолжительности интервала QT. Влияние терапии оротата магния на профиль АД проявлялось в нормализации уровня систолического и диастолического АД, уменьшении количества пациентов с нарушением циркадного ритма АД. В результате лечения уменьшилась степень пролабирования створок МК и митральной регургитации, а также сократились размеры левого предсердия. Концентрация магния в волосах нормализовалась у 62,5% человек со сниженным содержанием электролита и не изменилась у больных с его нормальным содержанием до начала лечения. Морфологические признаки в коже при дисплазии соединительной ткани (уменьшение содержания РНК в цитоплазме фибробластов дермы, изменения экстрацеллюлярного матрикса соединительной ткани, периваскулярная лимфоцитарная инфильтрация при васкулите мелких сосудов, нарушения сосудистой проницаемости, дистрофические изменения дермы и изменения биосинтетической активности фибробластов) уменьшились после терапии препаратом магния. Таким образом, длительное применение оротата магния нормализует выработку фибробластами полноценных волокнистых структур соединительной ткани у пациентов с ПМК [11].

Артериальная гипертензия

В ряде исследований у больных АГ был выявлен дефицит магния. Так, в сравнительном исследовании, в которое были включены 15 248 пациентов с наличием или отсутствием АГ, обнаружено достоверное снижение уровня магния в сыворотке крови, эритроцитах и тромбоцитах в группе пациентов с АГ по сравнению с группой пациентов без АГ [12, 13].

Национальным институтом общественного здоровья и защиты окружающей среды (Нидерланды) проведено скрининговое тестирование 20 921 человека, в ходе которого выявлена обратная корреляционная взаимосвязь между уровнем АД и потреблением магния с пищей. Анализ показал, что уровень АД обратно пропорционален потреблению магния и калия [13].

Сходные данные были опубликованы Департаментом медицины Центра ветеранов (США) после опроса 2000 человек. В ходе исследования было установлено, что потребление магния в дозах от 53 до 511 мг/сут приводит к уменьшению уровня диастолического АД (ДАД), причем каждые 100 мг магния с пищей в сутки вызывают снижение ДАД на 3,22 мм рт. ст. [13].

Ряд исследований был посвящен применению магния у больных АГ как в качестве монотерапии, так и в комбинации с гипотензивными средствами. В исследовании J.M. Geleijnse et al. наблюдались 100 пациентов с АГ 1–2 степе-

ни, которые после отмены гипотензивных препаратов в течение 24 нед. вместо поваренной соли употребляли соль с повышенным содержанием калия и магния и пониженным содержанием натрия. У этих пациентов произошло снижение систолического АД (САД) в среднем на 7,6 мм рт. ст. и ДАД на 3,3 мм рт. ст. по сравнению с лицами из контрольной группы, употреблявшими поваренную соль. Через 25 нед. после окончания исследования эти различия нивелировались [13].

Сходные данные получены в рамках двойного слепого плацебо-контролируемого исследования: на фоне 6-недельной терапии оксидом магния (1 г/сут) достоверно снижались САД и ДАД (на 7,6 и 3,8 мм рт. ст. соответственно) по сравнению с АД в группе плацебо [14].

Содержание магния в организме больных АГ может снижаться и под влиянием предшествующей терапии, в т. ч. гипотензивной. В исследованиях изучали воздействие различных гипотензивных препаратов на содержание магния в организме и установили, что его концентрация снижается, в частности, на фоне лечения диуретиками и бета-блокаторами. Так, у 22 пациентов, получавших длительно диуретики по поводу наличия АГ и СН, была предпринята попытка коррекции дефицита магния хлоридом магния в дозе 10 мг/сут на протяжении 4 мес. В группе, получавшей хлорид магния, достоверно более значимо снизились САД и ДАД [13]. В исследовании, включавшем 39 больных АГ, принимающих бета-блокаторы на фоне продолжающейся терапии, пациенты в течение первых 8 нед. получали плацебо, а в течение последующих 8 нед. – аспартат магния в дозе 15 мг/сут. Применение магния привело к достоверному снижению САД [14].

По данным исследования, проведенного О.Д. Остроумовой и соавт. [13], выявлено, что оротат магния эффективно снижает АД в виде монотерапии (у молодых больных АГ низкого и среднего риска), а также повышает эффективность стандартной гипотензивной терапии при назначении в комбинации (у пожилых пациентов с АГ). Динамика показателей суточного мониторинга АД после лечения оротатом магния характеризовалась достоверным снижением через 6 мес. ДАД: максимального (-12%), среднего (-14%) и минимального (-12%), вариабельности ДАД (-13%) и гипертонической нагрузки (-9%).

Ишемическая болезнь сердца

Магний играет ключевую роль в сосудистом гомеостазе, в частности, за счет продукции оксида азота и участия в управлении агрегацией тромбоцитов. Доказано, что дефицит ионов магния увеличивает активность тромбоксана А₂, что сопровождается повреждением сосудистой стенки [5].

В рандомизированном двойном слепом исследовании была изучена эндотелий-зависимая дилатация плечевой артерии на фоне приема препарата магния по сравнению с таковой в группе контроля. В исследовании показано, что через 6 мес. приема препаратов магния этот показатель увеличился на 15% [15].

В условиях атерогенной диеты недостаток в пище магния способствует прогрессированию атеросклеротического поражения сосудов, и, наоборот, назначение магния приводит к регрессу гиперхолестеринемии. При дефиците магния в крови повышено содержание триглицеридов, липопротеидов низкой плотности и очень низкой плотности, и, наоборот, снижен уровень липопротеидов высокой плотности. Согласно результатам исследования The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC), гипомagneмия со-

провождает развитие ИБС. Подобный вывод был сделан на основании наблюдения 13 922 пациентов на протяжении 4–7 лет с учетом вредных привычек, уровня холестерина, фибриногена и других факторов. Известно, что наиболее выраженный дефицит магния имеется у лиц с повышенным содержанием атерогенных липидов [16].

В исследование А.В. Ежова и соавт. [17] были включены больные со стенокардией и АГ, которые дополнительно к антиангинальной и гипотензивной терапии получали оротат магния в дозе 6 табл./сут. Длительность терапии составила 6 нед. В ходе исследования получено статистически достоверное снижение уровня АД с 157,8/88,3 до 125,6/82,8 мм рт. ст., что также сочеталось с урежением частоты сердечных сокращений. Эффективность оротата магния была продемонстрирована в лечении пожилых пациентов обоего пола со стенокардией III функционального класса и АГ 2-й степени в комплексной терапии с основными препаратами. Назначение оротата магния в течение 5 нед. данным пациентам привело к уменьшению частоты приступов стенокардии в среднем с 11,2 до 1,9 в неделю и снижению потребности в изосорбиде динитрате с 80 до 32 мг/сут. Количество нитроглицерина, использованного каждым больным за время комплексного лечения, включавшего оротат магния, составило в среднем 29 таблеток, в то время как в контрольной группе за этот же период больные приняли по 53 таблетки. Достигнутый терапевтический эффект сохранялся в течение 2 нед. после отмены оротата магния [18].

Нарушения ритма сердца

Препараты магния сочетают в себе свойства антиаритмических средств I и IV класса. Магний предотвращает потерю калия клеткой и уменьшает длительность интервала QT, которая является прогностически неблагоприятным фактором развития фатальных аритмий. Концентрация магния в клетке зависит от содержания калия, при дефиците магния нередко определяют недостаток калия, усугубляющий нестабильность миокарда. К тому же магний подавляет симпатические влияния на сердце, предотвращая тем самым повреждающее действие катехоламинов на миокард. Сульфат магния относится к средствам устранения веретенообразной желудочковой тахикардии («torsade de pointes»), наиболее часто встречающейся у пациентов с удлинением интервала QT [7, 8]. Канадские авторы выполнили метаанализ исследований, посвященных преимуществам внутривенного введения сульфата магния при приступе фибрилляции предсердий. Результаты метаанализа показали, что эффективный контроль скорости (уменьшение ЧСС ниже 100 ударов в минуту) и/или нормального синусового ритма был достигнут у 84% пациентов, получавших магний, по сравнению с 53% пациентов, получавших плацебо [7, 19, 20].

В исследовании О.Д. Остроумовой и соавт. [13] выявлено, что терапия оротатом магния больных ХСН IV ФК уже через 6 мес. привела к достоверному уменьшению QTd в 2 раза, а через 12 мес. на 30% уменьшилось число больных с желудочковыми экстрасистолами (по данным ЭКГ покоя). В группе плацебо-терапии через 6 мес. отмечено увеличение продолжительности QRS, через 12 мес. – увеличение продолжительности QTc. В контрольной группе отмечено увеличение продолжительности QRS и QTd через 6 мес., через 12 мес. – и QTc. При анализе показателей суточного мониторинга ЭКГ на фоне терапии оротатом магния через 6 мес. выявлена положительная динамика изучаемых параметров, более значи-

тельное улучшение отмечено через 12 мес. Так, достоверно уменьшились максимальная ЧСС, предсердная и особенно желудочковая экстрасистолия (-14 и -65% соответственно), эпизоды тахикардии и брадикардии. За весь период наблюдения более чем в 2 раза сократилось общее количество эпизодов ишемической депрессии сегмента ST, а также их суммарная продолжительность (-14%), уменьшилось число больных с предсердной и желудочковой экстрасистолией. В группе плацебо-терапии и контрольной группе через 6 мес. отмечено ухудшение изучаемых параметров, более выраженное через 12 мес. лечения. При этом число больных с предсердной и желудочковой экстрасистолией в обеих группах увеличилось.

Оротат магния демонстрировал высокую эффективность в профилактике аритмий у больных с ИМ, а также в послеоперационном периоде [19, 20].

Профилактическое применение оротата магния в послеоперационном периоде у лиц с патологией сердечно-сосудистой системы и урологическими заболеваниями оказывает значительное антиаритмическое действие в послеоперационном периоде. У пациентов (n=234) старше 40 лет с заболеваниями мочевыделительной и сердечно-сосудистой системы с предсердными нарушениями ритма (предсердная экстрасистолия >1000 в сутки по результатам суточного мониторирования ЭКГ выявлена у 94% пациентов на догоспитальном этапе) проведено дооперационное лечение оротатом магния (3,0 г/сут в течение 1 нед., затем 1,5 г/сут в течение 5 нед.). На 10-е сут послеоперационного периода нарушения ритма отмечали только у 10% пациентов. Таким образом, применение оротата

магния у пациентов с урологическими заболеваниями с целью нормализации ритма в послеоперационном периоде (в частности, для уменьшения количества предсердных экстрасистол) является целесообразным [20].

Хроническая сердечная недостаточность

У пациентов с застойной СН часто выявляется дефицит магния, что в свою очередь свидетельствует о том, что данное декомпенсированное состояние является исходом ИБС либо АГ. Степень гипомагниемии может служить показателем тяжести заболевания и отчасти объяснять выраженность симптоматики. Назначение препаратов магния оправданно при длительном приеме сердечных гликозидов, которые провоцируют гипомагниемию и последующие нарушения сердечного ритма. Считается, что ионы магния тормозят активность РААС, и при их дефиците создаются более благоприятные условия для системной вазоконстрикции. Несмотря на отсутствие единого подхода к оценке роли гипомагниемии при ССЗ, необходимость коррекции электролитного обмена, особенно нарушений, связанных с приемом диуретиков, является очевидной [21–23].

В исследовании О.Д. Остроумовой и соавт. [13] получены данные, свидетельствующие о том, что применение оротата магния достоверно улучшает клиническое состояние больных ХСН уже с 1-го мес. лечения: уменьшились сердцебиение в покое и головная боль (-25 и -17% соответственно), снизились САД и ДАД (оба -7%). Более значимый клинический эффект отмечен через 6 мес. лечения оротатом магния. Кроме вышеперечисленной симптоматики достоверно снизилась почти в



МАГНЕРОТ®

магния оротата дигидрат 500 мг

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



2 раза частота ангинозных болей в покое, уменьшились симптомы лево- и правожелудочковой недостаточности: ортопноэ, акроцианоз, набухание шейных вен (-41, 24 и 28% соответственно). Через 12 мес. терапии все изменения стали более значимыми. У больных, получавших только базисную терапию (контрольная группа), и у пациентов, которым, кроме этого, была назначена плацебо-терапия, выявлено достоверное ухудшение клинической картины – увеличение сердцебиения и частоты ангинозных болей в покое, вышеперечисленных симптомов лево- и правожелудочковой недостаточности.

Применение оротата магния не привело к положительным изменениям показателей ЭхоКГ, однако не отмечено и отрицательной динамики показателей сократимости, центральной гемодинамики, ремоделирования и массы миокарда ЛЖ. Среди показателей диастолической функции достоверно улучшилось через 12 мес. время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ. Напротив, в группе плацебо-терапии наблюдалось достоверное ухудшение многих показателей ЭхоКГ: при исследовании сократимости миокарда обнаружено увеличение конечно-систолического и конечно-диастолического размеров, уменьшение фракции выброса ЛЖ (на 13%). Отмечено снижение таких показателей центральной гемодинамики, как ударный объем, ударный и систолический индексы. Выявлено ухудшение геометрических характеристик ЛЖ: массы и индекса массы миокарда ЛЖ, индексов систолической и диастолической сферичности, отмечена тенденция к снижению относительной толщины стенки ЛЖ. Среди показателей диастолической функции в группе плацебо-терапии и контрольной группе отмечены уменьшение скорости раннего наполнения ЛЖ, Е/А и увеличение времени изоволюметрического расслабления, более выраженные через 12 мес. терапии.

У больных с тяжелой ХСН, получавших оротат магния, уже через 6 мес. терапии наблюдается достоверное улучшение толерантности к физическим нагрузкам. В группах сравнения отмечено ухудшение толерантности к физическим нагрузкам, более выраженное в контрольной группе.

Установлено, что применение оротата магния привело к улучшению качества жизни больных с тяжелой ХСН. Показатели шкал «Общее самочувствие», «Одышка» и DISS «Личная жизнь» достоверно улучшились уже через 6 мес. терапии (+15, +14 и +8% соответственно). Через 12 мес. лечения достоверно улучшились показатели по шкале DISS «Социальная жизнь» (+8%), в отличие от групп сравнения, где отмечено достоверное ухудшение исследуемых показателей, более раннее и выраженное в контрольной группе.

Заключение

Дефицит магния приводит к разнообразным патологическим состояниям. Своевременная диагностика и коррекция гипомagneмии позволят более эффективно лечить многие ССЗ, такие как пролапс митрального клапана, АГ, аритмии сердца, ИБС и ХСН.

Результаты исследований пациентов, дополнительно к традиционной терапии ССЗ получавших оротат магния (Магнерот® компании Woerwag Pharma, Германия), демонстрируют повышение эффективности проводимого лечения, улучшение качества жизни больных. Таким образом, препарат Магнерот® может быть рекомендован пациентам кардиологического профиля.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>



ВСЕРОССИЙСКАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ БОТКИНСКИЕ ЧТЕНИЯ

11-12 / 05 / 2017, САНКТ-ПЕТЕРБУРГ



НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ

- Актуальные вопросы современной кардиологии
- Ревматология в практике врача терапевта
- Лечение заболеваний органов дыхания
- Актуальные вопросы нефрологии в клинике внутренних болезней
- Современные аспекты гастроэнтерологической патологии
- Эндокринология в общеклинической практике
- Инновации в дерматологии
- Патифизиология боли
- Клиническая фармакология в системе современного здравоохранения

ВАЖНЫЕ СОБЫТИЯ И ДАТЫ

До 15 февраля 2017 г. - Прием заявок на доклады
До 1 апреля 2017 г. - Прием тезисов

До 7 апреля 2017 г. - Гарантированное бронирование гостиницы
До 17 апреля 2017 г. - Предварительная регистрация



ОО «Человек и его здоровье»
+7 (812) 380 3155; 380 3156
welcomes@congress-ph.ru
www.congress-ph.ru

ICS INTERNATIONAL
CONGRESS
SERVICE

ООО «Ай Си Эс»
+7 (812) 380 3153; 380 3154
welcomes@congress-ph.ru
www.medicine-congress.ru

Недостаточность митрального клапана неревматической этиологии: вопросы патогенеза, клинической и инструментальной диагностики

Профессор М.А. Гуревич, Н.А. Кузьменко

ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В последние десятилетия пороки сердца вследствие перенесенного инфекционного эндокардита и ревматической этиологии встречаются редко, уступая лидирующие места в общей структуре инволюционным (дистрофическим) поражениям клапанного аппарата сердца. Ишемическая митральная недостаточность (ИМН) — одно из сложных и жизнеугрожающих осложнений течения ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ) и других заболеваний сердца, сопровождающихся гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) и/или дилатацией левых камер сердца. Появление ИМН неблагоприятно влияет на прогноз заболеваний, который зависит от степени митральной регургитации, увеличивая риск развития тяжелой сердечной недостаточности и смертность. В настоящее время доминирующая теория развития ИМН включает ремоделирование ЛЖ, дисбаланс в натяжении створок клапана, изменения в структуре фиброзного кольца митрального клапана. При наличии соответствующей клиники и подозрении на наличие порока эхокардиография является наиболее информативным и доступным методом исследования в диагностике ИМН. При отсутствии эффекта от медикаментозной терапии или несвоевременном ее начале наиболее распространенной коррекцией ИМН является митральная аннулопластика в сочетании с коронарным шунтированием (КШ). В данной статье описаны этиологические факторы, патогенез, методы диагностики и варианты лечения этой тяжелой патологии.

Ключевые слова: ишемическая митральная регургитация, пролапс митрального клапана, аннулодилатация, гипертрофия левого желудочка, патогенез, сердечная недостаточность.

Для цитирования: Гуревич М.А., Кузьменко Н.А. Недостаточность митрального клапана неревматической этиологии: вопросы патогенеза, клинической и инструментальной диагностики // РМЖ. 2017. № 4. С. 279–281.

ABSTRACT

The non-rheumatic insufficiency of the mitral valve. Issues of pathogenesis, clinical and instrumental diagnosis

Gurevich M.A., Kuzmenko N.A.

M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute

In recent decades, the heart diseases caused by infectious endocarditis and rheumatic etiologies have become less common, giving the leading place to involutional (degenerative) cardiac valve damages. Ischemic mitral valve insufficiency (IMVI) is one of the most difficult and life-threatening complications of CAD, arterial hypertension and other heart diseases, accompanied by left ventricular hypertrophy and/or dilatation of the left chambers of the heart. The appearance of IMVI adversely affect the prognosis of diseases, which depends on the degree of mitral regurgitation, increasing the risk of severe heart failure and death. Currently, the dominant theory of the development of IMVI includes the remodeling of the left ventricle, the imbalance in the tension of the valve leaflets, changes in the structure of the fibrous ring of the mitral valve. In the appropriate clinic echocardiography is the most informative and accessible method of research in diagnostics of IMVI for the patients with the suspected defect. In the absence of effect from the drug therapy or delay in its beginning, the most common correction of IMVI is mitral annuloplasty combined with the coronary artery bypass grafting (CABG). This article describes the etiological factors, pathogenesis, diagnostic methods and treatment options of this severe disease.

Key words: ischemic mitral regurgitation, mitral valve prolapse, annulodilatation, left ventricular hypertrophy, pathogenesis, heart failure.

For citation: Gurevich M.A., Kuzmenko N.A. The non-rheumatic insufficiency of the mitral valve. Issues of pathogenesis, clinical and instrumental diagnosis // RMJ. 2017. № 4. P. 279–281.

За последние 50 лет структура причин, приводящих к формированию приобретенных пороков сердца, существенно изменилась — доминирующее положение стала занимать группа инволюционных (дистрофических) поражений клапанного аппарата сердца, опередив приобретенные ревматические пороки и инфекционный эндокардит [1]. В настоящее время значительно возросло число пациентов с атеросклеротическими пороками клапанов: аортальным, митральным и трикуспидальным.

Этиология

Митральная недостаточность (МН) может быть обусловлена нарушением структуры и функции клапанного аппарата (фиброзного кольца (ФК), папиллярных мышц, хорд) при неизмененных створках самого клапана. Наряду со значительным уменьшением числа ревматических пороков сердца заметно выросла частота неревматических (ишемических, дистрофически-склеротических) поражений клапанного аппарата.

Заболевания, сопровождающиеся выраженной перегрузкой ЛЖ, расширением ФК митрального клапана (МК) и дисфункцией клапанного аппарата, – это АГ, ИБС, постинфарктный кардиосклероз, аортальные пороки сердца («митрализация»), дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) и др.

При перечисленных заболеваниях неизменные или значительно измененные створки клапана полностью не смыкаются во время систолы желудочков из-за значительного увеличения диаметра ФК и гипотонии папиллярных мышц. Эту форму недостаточности МК называют «относительной митральной недостаточностью» или «митрализацией» заболевания ЛЖ («митрализация» аортального порока сердца).

Фибрилляция предсердий (ФП) также может стать причиной возникновения ИМН. Тахиформа ФП влияет на МК путем изменения механики ФК. При этом остро теряется свойство ФК к пространственному сокращению, а хронически происходит его расширение [2]. Ряд исследований показал, что у пациентов с изолированной ФП отмечается широкая вариабельность тяжести недостаточности МК – от нулевой и минимальной недостаточности до тяжелой на фоне аннулодилатации [3–6].

Пролабирование МК (ПМК) – чрезмерное выпячивание одной или обеих створок клапана в полость левого предсердия (ЛП), сопровождающееся митральной регургитацией вследствие аномального удлинения сухожильных нитей у больных с дисплазиями соединительной ткани. Дисфункция папиллярных мышц вследствие некроза, ишемии или кардиосклероза (ИБС, острый инфаркт миокарда (ОИМ), постинфарктный кардиосклероз, миокардиты и др.) ведет к развитию вторичного пролабирования МК, сопровождающегося митральной регургитацией.

Нам представляется наиболее частой взаимосвязь ИБС и ПМК, т. к. вторичное пролабирование створок МК выявляется при ЭхоКГ у 30%, а при ангиографическом исследовании – почти у 60% лиц, страдающих ИБС [7]. Пролабирование створок при ИБС возникает во время выброса крови и связано с дисфункцией ишемизированных и некротизированных папиллярных мышц, спектр их – от «немых» форм до регургитационных, проявляющихся аускультативно и ангиографически.

Остановимся на ИМН, возникающей при выраженной дисфункции ЛЖ, являющейся осложнением ИБС с возможным повышенным уровнем смертности [1, 8]. Так, при наличии значимой ИМН смертность в течение первого года составляет 40–70%, при умеренной ИМН значительно ухудшается 5-летняя выживаемость [9].

ИМН обусловлена рядом механизмов: расширением ФК МК, уменьшением систолического сжатия кольца из-за расширения ЛЖ [10], уменьшением закрытия МК, аномальной формой ЛЖ [11].

Патогенез

При выраженной дисфункции ЛЖ ИМН обусловлена натяжением створок МК, апикальным и латеральным смещением папиллярных мышц (ПМ) [11–13]. Смещение ПМ связано с локальным или глобальным ремоделированием ЛЖ [14]. Изменение геометрии МК, подклапанных структур и ЛЖ связано со степенью МН. Наиболее значимым предиктором тяжести МН является натяжение створок МК [15]. Таким образом, ИМН является следствием расширения и дисфункции ЛЖ.

В патогенезе ИМН имеет значение ряд механизмов, обусловленных патологическим ремоделированием ЛЖ: увеличение размера ЛЖ и межпапиллярной дистанции, натяжение створок МК, расширение ФК [15].

Разрыв хорд или папиллярных мышц в результате ИМ, инфекционного эндокардита, травмы сердца является причиной острой недостаточности МК. Обструктивная форма ГКМП сопровождается патологическим систолическим движением передней створки МК. К неревматической МН могут привести: первичный, «идиопатический» кальциноз МК, хорд, папиллярных мышц и т. д.

Клинические проявления

Клиническая картина МН определяется прежде всего объемом обратного тока из ЛЖ в ЛП, приводящим к развитию гипертрофии и дилатации ЛП и ЛЖ. Во время неполного смыкания створок МК кровь во время систолы ЛЖ устремляется не только в аорту, но и в ЛП. Во время диастолы в ЛЖ возвращается избыточный объем крови. ЛП и ЛЖ испытывают постоянную перегрузку объемом, что приводит к развитию эксцентрической гипертрофии ЛП и ЛЖ, гипертрофии миокарда в сочетании с тоногенной дилатацией этих камер.

Снижение эффективного сердечного выброса – также следствие МН, оно приводит к уменьшению перфузии внутренних органов.

Различают 2 степени митральной регургитации – от менее 15% ударного объема (УО) ЛЖ до более 50% УО. Выявляется легочная гипертензия со значениями ДЗЛА (давления заклинивания в легочной артерии) до 25–30 мм рт. ст.

При длительном течении МН, выраженной гипертрофии и дилатации снижается сократительная функция ЛЖ с развитием левожелудочковой недостаточности, венозным застоем в малом круге кровообращения и развитием легочной гипертензии. Со временем формируются гипертрофия и дилатация ПЖ с появлением симптомов правожелудочковой недостаточности. При МН часто возникают фибрилляция и трепетание предсердий.

НМК вначале проявляется быстрой утомляемостью, мышечной слабостью, тяжестью в ногах, сердцебиением, одышкой, учащением пульса. При вовлечении в процесс ПЖ выявляются его гипертрофия, дилатация, декомпенсация, включая отеки. На верхушке иногда определяются систолическое дрожание, усиленный сердечный толчок в III–IV межреберье слева от грудины, эпигастральная пульсация, смещение левой границы относительной тупости сердца влево за счет дилатации ЛЖ, ослабление I тона на верхушке, акцент II тона на легочной артерии при возникновении левожелудочковой недостаточности и развитие легочной гипертензии, патологический III тон на выдохе, систолический шум на верхушке в результате турбулентного тока крови из ЛЖ в ЛП во время периода изгнания. Отсутствие систолического шума почти полностью исключает органическую митральную недостаточность. Шум проводится в левую подмышечную область. При возникновении ФП пульс аритмичный, количество пульсовых волн значительно меньше ЧСС (дефицит пульса).

Инструментальные методы диагностики

ЭКГ при НМК характеризуется признаками гипертрофии ЛП и ЛЖ; при гипертензии малого круга выявляются гипертрофия ЛП или гипертрофия обоих желудочков.

При рентгенологическом исследовании выявляются в прямой проекции расширение ЛЖ, удлинение нижней дуги левого контура, выравнивание левого контура сердца, сглаживание талии сердца, дилатация ЛП (митральная конфигурация). Сужение ретрокардиального пространства определяется при исследовании с контрастированным пищеводом.

При умеренной НМК на ЭКГ определяются признаки гипертрофии ЛП и ЛЖ, при выраженном пороке и гипертензии малого круга кровообращения – признаки гипертрофии ЛП и комбинированной гипертрофии обоих желудочков.

Эхокардиография позволяет выявить несмыкание (сепарацию) створок МК. Косвенными ЭхоКГ-признаками МН являются: увеличение размеров ЛП, гиперкинезия задней стенки ЛП, увеличение общего УО, гипертрофия миокарда и дилатация полости ЛЖ, сепарация створок МК во время систолы желудочков, доплерэхокардиографическое обнаружение систолического потока крови, регургитирующей из ЛЖ в ЛП.

Ранняя клинично-инструментальная диагностика неревматической МН и пролапса МК имеет несомненное значение для своевременной медикаментозной терапии или оперативной коррекции.

Медикаментозная терапия

Для медикаментозной терапии ишемической МН применяют ингибиторы АПФ (иАПФ), бета-адреноблокаторы, диуретики, спиронолактон – лекарства, которые уменьшают нагрузку на ЛЖ, замедляют процесс ремоделирования ЛЖ. ИАПФ снижают постнагрузку, таким образом уменьшая объем регургитации, предотвращают ремоделирование миокарда. Диуретики сокращают преднагрузку, объем ЛЖ, т. е. уменьшают подтягивания створок. Бета-адреноблокаторы предотвращают развитие патологического ремоделирования, предупреждают формирование ишемической МН.

Хирургическое лечение

Современная стратегия терапии ИМН включает хирургическую реконструкцию и восстановление геометрии ЛЖ. Целями хирургической коррекции при ИМН являются устранение проявлений ИБС (реваскуляризация); коррекция последствий объемной перегрузки ЛЖ вследствие МН. Общие тенденции хирургического лечения ИМН следующие: хирургическая тактика в отношении даже умеренной и асимптомной ИМН становится более агрессивной [16]; отмечается выраженная направленность на выполнение клапаносохраняющих операций, превосходство результатов которых связано с сохранением нормальной функции ЛЖ по сравнению с протезированием [17]; при протезировании МК уделяется внимание сохранению различными способами подклапанных структур, что будет способствовать восстановлению нормальной архитектоники ЛЖ и его функций [18].

Установлено, что у больных с ИМН, которым было выполнено протезирование МК, при УЗИ отмечено суще-

ственное уменьшение размеров ЛЖ: КДО – на 22%, КСО – на 34% по сравнению с соответствующими значениями до вмешательства, хотя при этом достоверных отличий показателей от первоначальных значений не отмечено. У этой группы пациентов достоверно ($p < 0,05$) увеличилось значение ФВ – с $33,4 \pm 6,0\%$ до $49,2 \pm 6,1\%$. У пациентов, которым было выполнено протезирование МК, уменьшились значения показателей митральной регургитации и ДЗЛА [19].

Литература

1. Grayburn P.A., Appleton C.P., DeMaria A.N. et al. Echocardiographic predictors of morbidity and mortality in patients with advanced heart failure: the Beta-blocker Evaluation of Survival Trial (BEST) // J Am Coll Cardiol. 2005. Vol. 45(7). P. 1064–1071.
2. Silbiger J.J. Anatomy, mechanics, and pathophysiology of the mitral annulus // Am. Heart J. 2012. Vol. 164(2). P. 163–176.
3. Zhou X., Otsuji Y., Yoshifuku S. et al. Impact of atrial fibrillation on tricuspid and mitral annular dilatation and valvular regurgitation // Circ. J. 2002. Vol. 66(10). P. 913–916.
4. Otsuji Y., Kumanohoso T., Yoshifuku S. et al. Isolated annular dilation does not usually cause important functional mitral regurgitation: comparison between patients with lone atrial fibrillation and those with idiopathic or ischemic cardiomyopathy // JACC. 2002. Vol. 39(10). P. 1651–1656.
5. Kihara T., Gillinov A.M., Takasaki K. et al. Mitral regurgitation associated with mitral annular dilation in patients with lone atrial fibrillation: An echocardiographic study // Echocardiography. 2009. Vol. 26(8). P. 885–889.
6. Gertz Z.M., Raina A., Saghy L. et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation reversal with arrhythmia control // JACC. 2011. Vol. 58(14). P. 1474–1481.
7. Raizada V., Benchimol A., Dessler K. B. et al. Mitral valve prolapse in patient with coronary artery disease. Echocardiographic-angiographic correlation // Br Heart J. 1977. Vol. 39(1). P. 53–60.
8. Deja M.A., Grayburn P.A., Sun B. et al. Influence of mitral regurgitation repair on survival in the surgical treatment for ischemic heart failure trial // Circulation. 2012. Vol. 125(21). P. 2639–2648.
9. D'Ancona. G. et al. Ischemic mitral valve regurgitation in patients with depressed ventricular function: cardiac geometrical and myocardial perfusion evaluation with magnetic resonance imaging // Eur. J. cardiothorac. surg. 2008. Vol. 34. P. 964–968.
10. Boltwood C.M., Tei C., Wong M., Shah P.M. Quantitative echocardiography of the mitral complex in dilated cardiomyopathy: the mechanism of functional mitral regurgitation // Circulation. 1983. Vol. 68(3). P. 498–508.
11. Kaul S., Pearlman J.D., Touchstone D.A., Esquivel L. Prevalence and mechanisms of mitral regurgitation in the absence of intrinsic abnormalities of the mitral leaflets // Am Heart J. 1989. Vol. 118 (5 Pt 1). P. 963–972.
12. Levine R.A., Schwammenthal E. Ischemic mitral regurgitation on the threshold of a solution from paradoxes to unifying concepts // Circulation. 2005. Vol. 112(5). P. 745–758.
13. Otsuji Y., Gilon D., Jiang L. et al. Restricted diastolic opening of the mitral leaflets in patients with left ventricular dysfunction: evidence for increased valve tethering // J Am Coll Cardiol. 1998. Vol. 32(2). P. 398–404.
14. Kwan J., Shiota T., Agler D.A. et al. Geometric differences of the mitral apparatus between ischemic and dilated cardiomyopathy with significant mitral regurgitation: real-time three-dimensional echocardiography study // Circulation. 2003. Vol. 107(8). P. 1135–1140.
15. Чернявский А.М., Рузматов Т.М., Эфендиев В.У. и др. Механизмы формирования ишемической митральной недостаточности // Сердце: журнал для практикующих врачей. 2015. № 14(2). С. 85–89 [Chernjanskij A.M., Ruzmatov T.M., Jefendiev V.U. i dr. Mehanizmy formirovaniya ishemicheskoy mitral'noj nedostatochnosti // Serdce: zhurnal dlja praktikujushhih vrachej. 2015. № 14(2). S. 85–89 (in Russian)].
16. Bolman R.M. Have We Found the Surgical Solution for Ischemic Mitral Regurgitation // Circulation. 2009. Vol. 119. P. 2755–2757.
17. Lancellotti P., Marwick T., Pierard L.A. How to manage ischaemic mitral regurgitation // Heart. 2008. Vol. 94. P. 1497–1502.
18. Бокерия Л.А., Скопин И.И., Мироненко В.А. Хирургическое лечение ишемической митральной недостаточности. М.: Изд-во НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2003. 152 с. [Bokerija L.A., Skopin I.I., Mironenko V.A. Hirurgicheskoe lechenie ishemicheskoy mitral'noj nedostatochnosti. M: Izd-vo NCSSH im. A.N. Bakuleva RAMN, 2003. 152 s. (in Russian)].
19. Хубулава Г.Г. и др. Ишемическая митральная недостаточность: патогенетически обоснованные хирургические подходы // Вестн. Росс. воен.-мед. акад. 2012. № 1. С. 37 [Hubulava G.G. i dr. Ishemicheskaja mitral'naja nedostatochnost: patogeneticheski obosnovannye hirurgicheskie podhody // Vestn. Ross. voen.-med. akad. 2012. № 1. S. 37 (in Russian)].

Клинико-экономический анализ применения инновационного лекарственного препарата сакубитрил/валсартан в лечении пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса

Профессор М.В. Журавлева^{1,2}, академик РАН В.Г. Кукес^{1,2}, профессор А.Б. Прокофьев^{1,2}, профессор С.Ю. Сереброва^{1,2}, Г.И. Городецкая^{1,2}

¹ФГБОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» МЗ РФ

²ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Вопрос лечения пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью (ХСН) со сниженной фракцией выброса левого желудочка (ЛЖ), является актуальной клинической проблемой из-за сохраняющейся частоты госпитализаций и смертности пациентов с этой патологией. Надмолекулярный комплекс сакубитрил/валсартан позволяет улучшить качество жизни пациентов и прогноз больных с ХСН, в т. ч. из группы резистентных к проводимой комплексной стандартной терапии максимально переносимыми дозами β -адреноблокаторов (β -АБ), ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокаторов рецепторов ангиотензина 2 типа (БРА), антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и диуретиков. В клиническом исследовании была показана высокая эффективность препарата сакубитрил/валсартан по влиянию на комбинированную первичную точку (сердечно-сосудистая смертность или госпитализации по поводу острой декомпенсации ХСН). Проведенные международные клинико-экономические исследования позволяют раскрыть дополнительные преимущества использования сакубитрил/валсартана системой здравоохранения. Методы моделирования, примененные при фармакоэкономическом анализе препарата сакубитрил/валсартан по сравнению с эналаприлом, продемонстрировали, что показатели затрат на год сохраненного качества жизни (QALY) при лечении пациентов с ХСН уменьшались при длительном приеме данного лекарственного препарата. В свою очередь, анализ влияния на бюджет демонстрирует снижение прямых медицинских затрат, связанных с госпитальной помощью, лечением сопутствующих нежелательных явлений, а также снижение немедицинских затрат, связанных с посторонней помощью и участием социальных служб.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, снижение фракции выброса левого желудочка, сакубитрил/валсартан, качество жизни, фармакоэкономика, анализ влияния на бюджет, анализ «затраты – эффективность».

Для цитирования: Журавлева М.В., Кукес В.Г., Прокофьев А.Б. и др. Клинико-экономический анализ применения инновационного лекарственного препарата сакубитрил/валсартан в лечении пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью со сниженной фракцией выброса // РМЖ. 2017. № 4. С. 282–289.

ABSTRACT

Clinical and economic analysis of the use of innovative drug sacubitril/valsartan in the treatment of patients suffering from chronic heart failure with reduced ejection fraction.

Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokof'ev A.B., Serebrova S.Y., Gorodetskaya G.I.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

Scientific Center for Expertise of Means of Medical Application, Moscow

The issue of the treatment of patients with chronic heart failure (CHF) with reduced ejection fraction of the left ventricle (LV) is a relevant clinical problem due to the frequency of hospitalization and mortality of the patients suffering from this pathology. Sacubitril/valsartan supramolecular complex can improve the quality of life of the patients and improve the prognosis for the patients with CHF, including the group resistant to the comprehensive "standard" therapy with maximum tolerated doses of β -adrenoblockers (β -AB), Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors or angiotensin receptors blockers of 2 type, Mineralocorticoid Receptor Antagonists (MRA) and diuretics. The clinical study demonstrated a high efficacy of the drug sacubitril/valsartan in affecting a co-primary efficacy endpoint (cardiovascular mortality or hospitalization for acute decompensation of CHF). The conducted international clinical and economic studies reveal additional benefits of using sacubitril/valsartan in the health care system. Modeling methods applied in the pharmacoeconomic analysis of the drug sacubitril/valsartan compared to enalapril, showed that the cost figures for the Quality adjusted life year (QALY) in patients with CHF decreased with the long-term use of this drug. Moreover, budget impact analysis demonstrates a reduction in direct medical costs associated with hospital care and treatment of associated diseases, and reduced non-medical costs associated with physical assistance and involvement of social services.

Key words: chronic heart failure, reduced ejection fraction of the left ventricle, sacubitril/valsartan, quality of life, budget impact analysis, cost-effectiveness analysis.

For citation: Zhuravleva M.V., Kukes V.G., Prokof'ev A.B. et al. Clinical and economic analysis of the use of innovative drug sacubitril/valsartan in the treatment of patients suffering from chronic heart failure with reduced ejection fraction. // RMJ. 2017. № 4. P. 282–289.

Хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса (ХСН-НФВ) остается одной из самых серьезных проблем в ведении пациентов, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ). Это является частой причиной госпитализаций, ведет к росту расходов и преждевременной смерти пациентов. Согласно эпидемиологическим данным, распространенность ХСН в российской популяции составляет около 7%, из них 77,3% относят к II–IV функциональному классу по критериям Нью-Йоркской ассоциации сердца (ФК по NYHA) [1, 2]. Бремя ССЗ, включающих СН, а также структура расходов системы здравоохранения, сопряженных с лечением больных, отражены в отчетах Американской ассоциации сердца (American Heart Association (AHA)) за 2010 г. и в статистическом отчете Британского фонда по борьбе с сердечными заболеваниями (British Heart Foundation (BHF)) в 2012 г.

По данным экспертов США и Великобритании, в структуре прямых медицинских затрат более половины приходится на госпитализацию и лишь 9–15% – на использование лекарственных препаратов [3]. Например, общие затраты на лечение больных коронарной болезнью сердца в Великобритании в 2009 г. достигли 7 млрд евро. Это составляет около 1% от всех затрат на здравоохранение, из которых 27% – прямые медицинские расходы, 47% – издержки, связанные с потерей трудоспособности и смертностью пациентов, 26% – расходы на сиделок и другую неформальную помощь.

В то же время, по мнению экспертов, затраты на лечение сердечно-сосудистой патологии в ближайшие десятилетия будут только увеличиваться. Так, расходы, связанные с лечением больных СН в США, вырастут с 21 млрд долл. в 2012 г. до 53 млрд долл. к 2030 г. [4].

Также необходимо отметить, что основными среди прямых медицинских затрат на лечение больных СН являются госпитальные расходы, что обусловлено прежде всего недостаточно эффективной терапией, отсутствием контроля заболевания и частыми обострениями, требующими лечения в стационаре [1, 4–10].

В течение многих лет попытки создать новые лекарства для лечения ХСН заканчивались неудачно. Появление лекарственного препарата сакубитрил/валсартан является большим событием в кардиологии.

В результате международного клинического исследования PARADIGM-HF, изучающего клиническую эффективность и безопасность сакубитрил/валсартана в сравнении с эналаприлом в лечении пациентов, страдающих ХСН-НФВ, получены доказательства того, что препарат позволяет улучшить качество жизни и прогноз больных с ХСН, в т. ч. из группы резистентных к проводимой комплексной стандартной терапии максимально переносимыми дозами β-адреноблокаторов, иАПФ или БРА, антагонистов минералокортикоидных рецепторов и диуретиков [11].

Кроме того, результаты исследования демонстрируют, что на фоне терапии сакубитрил/валсартаном наблюдалось снижение риска смерти от всех причин на 16% (ОР 0,84; 95% ДИ 0,76–0,93; $p < 0,001$); кардиоваскулярной смерти на 20% (ОР 0,80; 95% ДИ 0,71–0,89; $p < 0,001$), риска госпитализации по поводу ХСН на 21% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,71–0,89; $p < 0,001$). Также при использовании лечения сакубитрил/валсартаном по сравнению с эналаприлом уменьшается выраженность симптомов и физических ограничений, связанных с СН, по Канзасскому опроснику ($p = 0,001$) [11].

С учетом результатов исследования PARADIGM-HF в 2015 г. сакубитрил/валсартан был одобрен Администрацией по контролю за продуктами и лекарствами США (FDA) и Европейским агентством по лекарственным средствам для лечения пациентов, страдающих ХСН-НФВ II–IV класса по NYHA, и включен в рекомендации 2016 г. Европейского кардиологического общества в качестве лечения пациентов с ХСН-НФВ [12–14].

Как видно из сказанного выше, препарат обладает неоспоримой клинической эффективностью. В то же время лица, принимающие решения о включении сакубитрил/валсартана в государственные программы лекарственного обеспечения, будут рассматривать данный продукт и через призму его цены.

При появлении новой медицинской технологии необходима оценка целесообразности включения ее в стандарты лечения – прежде всего с экономической точки зрения. Решением подобных вопросов занимается фармакоэкономика. При фармакоэкономическом анализе проводится не только оценка эффективности и безопасности нового вида вмешательства, но и расчет финансовых затрат и их приемлемости для плательщика (пациент, общество, государство) для достижения желаемого результата.

В настоящее время наиболее часто применяются следующие виды фармакоэкономического анализа: анализ стоимости болезни, минимизации затрат, «затраты – эффективность», «затраты – полезность», «затраты – выгода», влияние на бюджет; отдельно рассматривают такой метод, как фармакоэкономическое моделирование (построение «дерева принятия решений» и модель Маркова) [15, 16].

При появлении нового лекарственного препарата наиболее полезными представляются анализ «затраты – эффективность» (сравнение двух различных по эффективности и стоимости вмешательств) и его вариант «затраты – полезность» (оценка результатов анализа в единицах «полезности», наиболее часто измеряющихся при помощи интегрального показателя QALY (Quality-adjusted life years) – «сохраненные годы качественной жизни»). Данный подход в лучшей мере отражает «точку зрения» пациента на новое вмешательство – он учитывает качество жизни, ее продолжительность и риски, связанные с применением вмешательства. При помощи QALY проводится фармакоэкономическое сравнение вмешательств не только для отдельного пациента, но и для всего населения. Благодаря этому появляется возможность проведения экономической эффективности терапии (грация от «рентабельной» до «неприемлемой» в зависимости от стоимости 1 QALY, измеренного в долларах США).

Полезную информацию предоставляет моделирование, при котором совмещаются данные об эффективности и стоимости лечения, полученные из разных источников. Самой распространенной моделью является модель Маркова, которая, в отличие от другого варианта – «дерева принятия решений», является более гибкой и больше подходит для исследования хронических заболеваний, т. к. строится на вероятностях перехода из состояния компенсации в декомпенсацию или смерть в течение временного промежутка (марковского цикла).

Моделирование состоит из нескольких этапов:

1. Построение модели на основании имеющихся данных об объекте исследования.
2. Изучение полученной фармакоэкономической модели.
3. Перенос полученных данных на популяцию.

4. Практическая оценка полученных при моделировании данных и их использование для влияния на объект (в фармакоэкономике – принятие решений о полезности применения нового вида вмешательства) [17].

В настоящий момент проведено несколько фармако-экономических исследований, целью которых было оценить экономическую целесообразность включения сакубитрил/валсартана в терапию пациентов с ХСН-НФВ по сравнению с иАПФ.

Так, в исследовании King et al. оценивалась эффективность дополнительных затрат на применение первого представителя ингибитора ангиотензиновых рецепторов и неприлизина (АРНИ) (ARNi, angiotensin receptor-neprilysin inhibitor) сакубитрил/валсартана в сравнении с эналаприлом в терапии пациентов с ХСН-НФВ [18]. Исследователями были созданы модели Маркова на основании результатов рандомизированного клинического исследования (РКИ) PARADIGM-HF и данных открытых источников. Учитывалось влияние лекарственной терапии на вероятность развития неблагоприятных событий – госпитализации по поводу ХСН и кардиоваскулярной смерти. При этом симуляционная марковская модель описывала процесс принятия решений с целью сравнения двух стратегий лечения пациентов с ХСН-НФВ:

1. Сакубитрил/валсартан.

2. Эналаприл.

Базовый сценарий модели основан на гипотетической когорте пациентов, сформированной исходя из критериев включения в исследование PARADIGM-HF (рис. 1).

Эффект вмешательства, включавший в себя кардиоваскулярную летальность и госпитализации по поводу СН, также взят из исследования PARADIGM-HF; иные данные получены из отчетов, находящихся в открытом доступе [19]. Предполагалось, что частота событий и затраты, не связанные с ХСН-НФВ, были одинаковыми в обеих группах лечения. В модель включены I–IV ФК по NYHA и вероятность смерти. Для каждого пациента рассчитывались стоимость QALY и затраты, исходя из стоимости лечения и перехода из одного состояния в другое. Такой переход мог происходить 1 раз в 3 мес. (марковский цикл). Был проведен расчет кар-

диоваскулярной смерти и смерти от всех причин, QALY, частоты госпитализаций, связанных с СН, частоты повторных госпитализаций в течение 30 дней, общих затрат на лечение, исходя из ожидаемой продолжительности жизни 40 лет или до конца жизни (исходя из предположения, что все пациенты оставались в своей группе в течение жизни). Для расчетов в модели использовались только прямые расходы, не прямые затраты не учитывались. В базовом сценарии наблюдение проводилось в течение всей жизни пациента. Затраты измерялись в долларах США. Будущие затраты подвергались дисконтированию на 3% в год. Валидность данных проверялась при сопоставлении базового сценария и данных, полученных в исследовании PARADIGM-HF.

Данные о риске кардиоваскулярной смерти также получены на основании результатов РКИ PARADIGM-HF. Согласно данным исследования, сердечно-сосудистая (СС-) смерть наступила у 13,3% пациентов, получавших сакубитрил/валсартан, и у 16,5%, получавших эналаприл. Для базового сценария эти данные были пересчитаны на вероятность смерти в течение 3-х мес. Вероятность СС-смерти в рамках 3-месячного цикла модели составила 1,49% в группе сакубитрил/валсартана и 1,87% в группе эналаприла. Модель основывалась на гипотезе о том, что уровень СС-смертности, выявленный при проведении РКИ PARADIGM-HF, оставался неизменным в рамках временного горизонта модели.

Риск госпитализации, связанной с СН. Кумулятивный риск госпитализаций был ниже в группе сакубитрил/валсартана на 23% (ОР 0,77; 95% ДИ: 0,67–0,89). Частота госпитализаций в связи с СН была пересчитана на 3-месячный цикл и введена в модель. Риск госпитализации в группе сакубитрил/валсартана составил 2,62%, в группе эналаприла – 3,44%.

Риск некардиоваскулярной смерти у пациентов, не страдающих ХСН, в зависимости от возраста оценивался на основании данных Центра по контролю заболеваний и профилактике. Не получены данные по пациентам старше 100 лет, потому в рамках модели пациенты, достигшие возраста 100 лет, считались умершими. В обеих группах в рамках исследования PARADIGM-HF риск некардиоваскулярной смерти был одинаков.

Риск повторной госпитализации (госпитализация в течение 30 дней с момента выписки из стационара) по любой причине составил 24,65%. Использовалось предположение о том, что этот риск также был одинаков в обеих группах сравнения. Согласно анализу данных PARADIGM-HF, имеются доказательства того, что в группе сакубитрил/валсартана наблюдается более низкое число госпитализаций по поводу СН. С учетом этих данных уменьшен риск госпитализации по любым причинам на 46% в группе сакубитрил/валсартана.

Оценка качества жизни. Использовались классификация NYHA для оценки состоя-



Рис. 1. Модель Маркова для описания влияния лекарственной терапии, основанной на сакубитрил/валсартане или на эналаприле, на сердечно-сосудистую смертность и частоту госпитализаций

ния здоровья и коэффициенты снижения качества жизни при прогрессировании ХСН, валидированные в ходе исследования CARE-HF [20] (табл. 1).

В случае если в рамках цикла происходила госпитализация в связи с ХСН, статус здоровья снижался на -0,1. Показатель статуса здоровья использовался для оценки QALY.

Переходы между ФК по NYHA. Существует малое количество данных об изменении качества жизни при переходе между ФК по NYHA. Для оценки вероятности перехода использовалась матрица, полученная в исследовании SENIORS [21–23]. Выдвинуто предположение, что вероятность развития заболевания и перехода из одной группы здоровья в другую была одинаковой для обеих групп и оставалась неизменной во времени, т. к. в настоящий момент нет данных о влиянии сакубитрил/валсартана на такой переход. Распределение пациентов по группам основано на данных PARADIGM-HF: 4,6% – I ФК, 70,6% – II ФК, 24,1% – III ФК, 0,7% – IV ФК. Матрица переходов представлена в таблице 2 [22].

Результаты. Базовый сценарий. Рассчитывались цены с учетом дисконтирования и показатель «затраты – эффективность» в рамках 40-летнего горизонта прогнозирования. Средние расходы на лечение и госпитализации, связанные с ХСН, в группе сакубитрил/валсартана составили 60 391 долл., а в группе эналаприла – 21 758 долл. Применение сакубитрил/валсартана сохранило 6,59 QALY (9,48 года жизни), а эналаприла – 5,83 QALY (8,40 года жизни). Таким образом, показатель «затраты – эффективность» составил для сакубитрил/валсартана по сравнению с эналаприлом 50 959 долл./QALY. Длительность лечения являлась основным фактором, определяющим затратную эффективность. В течение 3 лет затраты/QALY составили 250 тыс. долл. Этот показатель снижался до 100 тыс. долл./QALY к 9-му году наблюдения и достигал 50 тыс. долл./QALY в течение жизни.

Однофакторный анализ чувствительности. Самым значимым параметром, влияющим на модель, являлась кардиоваскулярная смертность. При снижении СС-смертности в группе эналаприла до 13,8%/год и повышении СС-смертности в группе сакубитрил/валсартана до 22,1%/год эналаприл становится предпочтительным, т. к. имеет большую эффективность при более низкой цене. Также на модель оказывали влияние стоимость сакубитрил/валсартана, частота госпитализаций, связанных с СН, и другие факторы. Изменение иных параметров не оказывало значимого влияния на результат.

Альтернативные сценарии. Затраты на лечение. Исследовалось влияние изменения стоимости лечения на результаты моделирования. Выявлено незначительное влияние на показатель «затраты – эффективность» при предпо-

ложении о возможности применения дженерика эналаприла, стоимость которого составила 10 долл. за 3-месячный курс. Результат составил 53 618 долл./QALY. При появлении дженериков ARNI показатель «затраты – эффективность» будет варьировать от 27 382 до 43 808 долл./QALY.

Валидация модели. Выживаемость. Для сравнения результатов моделирования и РКИ PARADIGM-HF использовалась симуляция с измеряемыми параметрами, включавшими смертность и прогнозируемую продолжительность жизни. Результаты, полученные в моделировании, и реальные показатели в исследовании PARADIGM-HF совпали на горизонтах 1, 2 и 3 года и по смертности, и по средней продолжительности жизни.

Госпитализации. В целом общее число СС-госпитализаций в рамках модели и РКИ PARADIGM-HF было сравнимым. Максимальная разница составила 1,4 госпитализации / 100 человек в течение 3-х лет. Такие результаты позволяют предположить, что результаты моделирования являются достаточно точными и могут быть применены для оценки затратной эффективности применения сакубитрил/валсартана в реальной клинической практике.

Выводы: в соответствии с результатами моделирования терапия сакубитрил/валсартаном в сравнении с эналаприлом будет дороже (60 391 долл. против 21 758 долл.) и эффективнее (6,49 против 5,74 QALY). Показатель «затраты – эффективность» сакубитрил/валсартана зависит от длительности лечения – от 249 411 долл. за QALY в первые 3 года, сокращаясь до 50 959 долл. в течение жизни [18, 19, 21, 24, 25].

Ограничениями исследования King являлось включение в модель пациентов ХСН I ФК по NYHA (в исследовании PARADIGM-HF пациенты с ХСН ФК I не включались) – полезность стратегии, основанной на сакубитрил/валсартане, для этой популяции людей не изучена, а затраты велики.

В фармакоэкономическом исследовании Т.А. Gaziano et al. изучалась экономическая целесообразность включения сакубитрил/валсартана в схему лечения в популяции пациентов в США с ХСН-НФВ только II–IV ФК по NYHA в сравнении с эналаприлом [26].

Данные о взрослых пациентах со средним возрастом 63,8±11,5 года, страдающих ХСН-НФВ, и их характеристики, сходные с таковыми участников исследования PARADIGM-HF, были включены в марковскую модель. Риски смерти от всех причин и госпитализаций в связи с ХСН оценивались на горизонте 30 лет. Качество жизни оценивалось на основании шкалы EQ-5D. В модели при горизонте планирования 29 мес. предсказана смерть 17,1% в группе сакубитрил/валсартана и 19,9% в группе эналаприла, что соответствует данным РКИ PARADIGM-HF (смерть 17% и 19,8% соответственно через 27 мес.). Средняя выживаемость в рамках модели оценена в 9,65 года в группе эналаприла и

Таблица 1. Оценка качества жизни пациента с ХСН-НФВ (20)

ФК по NYHA	Значение	Вариабельность
I	0,815	От 0,781 до 0,850
II	0,720	От 0,693 до 0,749
III	0,590	От 0,551 до 0,629
IV	0,508	От 0,412 до 0,605
Смерть	0	Неприменимо
Госпитализация в связи с СН	-0,100	От -0,080 до -0,130

Таблица 2. Оценка изменения качества жизни пациентов при переходе из одного ФК в другой в течение 3-месячного марковского цикла (22)

Исходный ФК	ФК в течение 3-месячного цикла			
	ФК I	ФК II	ФК III	ФК IV
I	0,977	0,019	0,004	0,000
II	0,008	0,981	0,010	0,001
III	0,000	0,034	0,960	0,006
IV	0,000	0,000	0,055	0,945

11,08 года в группе сакубитрил/валсартана. В конце 30-летнего симуляционного цикла летальный исход наступает у более чем 95% пациентов популяции каждой группы, что говорит о таком времени горизонта планирования как достаточном. На каждую тысячу пациентов с ХСН-НФВ, получавших сакубитрил/валсартан, приходилось 220 госпитализаций в течение жизни. Со временем число госпитализаций, связанных с ХСН, в группе эналаприла снижалось в связи с более высокой смертностью, что уменьшало разницу между группами в расходах на госпитализации. В сравнении с эналаприлом затратная эффективность сакубитрил/валсартана составила 47 017 долл. на QALY.

Анализ чувствительности. Во всех анализах чувствительности показатель затратной эффективности составил менее 100 тыс. долл. на QALY. Наибольшее влияние на затраты оказывал риск смерти, который, согласно исследованию PARADIGM-HF, в группе сакубитрил/валсартана снижался на 16% (95% ДИ 0,76–0,93). Показатель «затраты – эффективность» при разной степени снижения смертности в сравнении с эналаприлом составил от 35 357 долл. до 75 301 долл. на QALY. Изменение способа расчета смертности с кривых Каплана – Мейера на кривые Гомперца – Меймема не влияло на показатель затратной эффективности (48 322 долл./QALY).

Госпитализации. Риск госпитализации, связанной с ХСН, показал более слабое воздействие на затратную эффективность: от 40 874 долл. до 50 212 долл. на QALY. Стоимость лекарств оказывала минимальное влияние на результат: при изменении годовой стоимости сакубитрил/валсартана с 3 374 долл. до 5 675 долл. затратная эффективность повышалась с 35 696 долл. до 56 805 долл. на QALY. При сравнении самого дорогого и самого дешевого доступного на рынке эналаприла (48 долл. и 1 тыс. долл. в год) затратная эффективность изменялась от 35 403 долл. до 45 481 долл. на QALY. Затраты на госпитализации оказывали малое влияние на затратную эффективность (менее 4 тыс. долл./QALY). Результаты анализа модели показывают, что влияние сакубитрил/валсартана на показатели здоровья пациентов с ХСН-НФ ФК II–IV по NYHA оказывается более затратно-эффективным, чем влияние эналаприла. Применение сакубитрил/валсартана приводит к увеличению срока жизни пациентов, снижению затрат на госпитализации. Для 5,7 млн пациентов с ХСН в США эти выгоды оказываются значительными, особенно учитывая то, что доля пациентов с ХСН-НФВ составляет около 50% и имеет тенденцию к росту [27].

Для каждых 100 тыс. человек, получающих лечение сакубитрил/валсартаном, обеспечиваются снижение числа госпитализаций до 3 тыс. и сравнимое снижение смертности. Экономия ресурсов при этом составит более 27 млн долл.

Выводы: затратная эффективность сакубитрил/валсартана (45 017 долл. за QALY) меньше, чем других новых стратегий в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Например, показатель затратной эффективности оригинального правастатина составлял 54 тыс. долл. – 1,4 млн/QALY, а имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора может достигать до 108 тыс. долл. /QALY. Тщательный отбор пациентов для применения инновационных препаратов обеспечивает наибольшую пользу и затратную эффективность нового вмешательства [26].

В другом фармакоэкономическом исследовании, выполненном A.T. Sandhu et al., сакубитрил/валсартан сравнивался по затратной эффективности с другим пред-

ставителем иАПФ – лизиноприлом. В модели также учтены случаи непереносимости терапии иАПФ: тогда в качестве альтернативы рассматривался прием БРА лозартана [28].

В работе исследовалась фармакоэкономическая эффективность у пациентов с ХСН-НФВ II–IV ФК по NYHA, с фракцией выброса ЛЖ менее 40%, средний возраст пациентов составил 64 года. Популяция разбита на подгруппы в соответствии с результатами РКИ PARADIGM-HF: 72,9% – ФК II по NYHA, 26,2% – III ФК, 0,9% – IV ФК. Исключены пациенты с I ФК (4,7%), т. к. это являлось критерием исключения в РКИ PARADIGM-HF. Моделирование включало всю жизнь пациентов, цикл модели составил 1 мес. Пациенты, не переносящие сакубитрил/валсартан, переводились на терапию лизиноприлом, а при непереносимости последнего – на терапию лозартаном, чья доказательная база в терапии пациентов ХСН-НФВ сходна с таковой валсартана, а цена – ниже. Затратная эффективность медицинского вмешательства оценивалась по критериям Американской ассоциации сердца и Всемирной организации здравоохранения (до 50 тыс. долл. – высокая затратная эффективность, 50–100 тыс. долл. – средняя эффективная, 100–150 тыс. долл. – умеренная, более 150 тыс. долл. – затратно неэффективная технология). Все затраты на лечение дисконтировались на 3% ежегодно. Включались все затраты на здравоохранение независимо от источника финансирования.

Вероятность наступления событий, за исключением непереносимости терапии, была одинаковой для групп, получающих лизиноприл или лозартан. Эта вероятность была сопоставима с вероятностями наступления конечных точек группы эналаприла в исследовании PARADIGM-HF. В рамках модели кардиоваскулярная и некардиоваскулярная смертность увеличивалась с возрастом, что учитывалось при проведении исследования. Относительный риск кардиоваскулярной смерти и госпитализации по поводу декомпенсации СН для получавших сакубитрил/валсартан основывался на вероятности наступления данных событий в группе лизиноприла и рассчитывался для каждой из подгрупп (ФК по NYHA). Вероятность госпитализаций, не связанных с СН и некардиоваскулярной смертностью, рассчитывалась на основании данных PARADIGM-HF для обеих групп. Вероятность непереносимости лечения и тяжелого ангионевротического отека рассчитывалась также по данным, полученным в РКИ PARADIGM-HF, вероятность этих явлений в группе лозартана принималась за нулевую.

Цены на все три вида лекарственных препаратов представлялись исходя из оптовых закупочных цен за упаковку 90 таблеток лизиноприла или лозартана. Для сакубитрил/валсартана разброс цен принят в $\pm 50\%$ от цены 12,5 долл. за сутки терапии. Данные о стоимости госпитализации, связанной с декомпенсацией СН, а также стоимости при непереносимости терапии получены из открытых источников информации, касающейся системы здравоохранения США. Дополнительные затраты на медицинское обслуживание оценивались с учетом возраста и класса по NYHA. Оценка качества жизни проводилась по шкале Euro-QOL-5D исходя из показателей качества жизни в группе эналаприла в PARADIGM-HF. Улучшение этих показателей в группе сакубитрил/валсартана рассчитывалось исходя из изменений базового сценария. Были проведены однофакторный анализ чувствительности в зависимости от ФК по NYHA и двухфакторный анализ чувствительности переменных показателей, влияющих на затратную эффективность сакубитрил/валсартана.

В рамках построенной модели спрогнозирована средняя выживаемость в группе лизиноприла 6,98 года, 0,83 госпитализации в связи с декомпенсацией СН; для группы сакубитрил/валсартана эти показатели составили 7,67 года и 0,75 госпитализации соответственно. В группе лизиноприла средний QALY составил 5,71 со стоимостью 131 581 долл. В группе сакубитрил/валсартана эти показатели были выше на 0,62 QALY и 29 203 долл., что включало повышение затрат на 26 275 долл. и экономию в связи со снижением количества госпитализаций 967 долл. Затратная эффективность составила 47 053 долл. за QALY (рис. 2).

В группе II ФК по NYHA лечение сакубитрил/валсартаном в сравнении с лизиноприлом обеспечило повышение на 0,66 QALY, увеличение затрат – на 29 494 долл., что составило 44 531 долл. за QALY, в группе III–IV ФК повышение составило 0,49 QALY, на 28 228 долл., результат – 58 194 долл./QALY. В группе I ФК по NYHA риск кардиоваскулярной смерти в группе сакубитрил/валсартана был выше, снижение средней выживаемости составило 0,84 года, 0,57 QALY, увеличение затрат равнялось 21 029 долл.

Анализ чувствительности. Авторами был проведен однофакторный анализ чувствительности по всем параметрам, оказывающим влияние на эффективность вмешательства и его стоимость. Наибольшее влияние на модель оказывала длительность положительного эффекта от лечения. Затраты были максимальными в случае, если терапия была эффективна только в течение среднего срока наблюдения (27 мес.) и не приводила к значимому снижению риска наступления исходов и улучшению качества жизни – в таком случае затраты возрастали до 120 620 долл. на QALY. Если терапия была эффективна в течение 36 мес. или более, затраты на QALY составляли менее 100 тыс. долл. В случае снижения риска кардиоваскулярной смертности в группе сакубитрил/валсартана с 0,86 до 0,69 затраты на QALY снижались с 67 626 до 37 939 долл. У пациентов III–IV ФК по NYHA затраты на QALY варьировались от 253 974 долл. при риске смерти 0,98 до 39 263 долл. при риске смерти 0,66. Снижение числа госпитализаций и изменение качества жизни оказывали значительно меньший эффект на затратную эффективность терапии.

Затраты на лечение. При увеличении цены терапии сакубитрил/валсартаном для базового сценария

(12,5 долл.) на 6,9% затратная эффективность составляла более 50 тыс. долл. на QALY. Затратная эффективность более 100 тыс. долл./QALY наблюдалась при увеличении цены препарата до 28 долл./сут (более чем в 2 раза). При этом для подгрупп III–IV ФК, у которых терапия менее эффективна, чтобы обеспечить затратную эффективность менее 50 тыс. долл./QALY, стоимость лечения должна составлять менее 10,39 долл./сут. Другие факторы оказывали минимальное влияние на затратную эффективность.

Качество жизни. Показатель качества жизни в базовом сценарии составлял 0,822, при доверительном интервале 95% колебания составили от 0,706 до 0,938, что обеспечивало затраты от 54 012 до 41 682 долл. за QALY. Наименьшие отклонения от базового сценария отмечены в подгруппе II ФК, а в III–IV ФК колебания показателя качества жизни составили от 0,648 до 0,860 и затраты от 66 674 до 51 628 долл. за QALY соответственно. В альтернативном сценарии затраты на QALY составили 48 408 долл.

Переносимость терапии. В базовом сценарии вероятность ангионевротического отека и непереносимости лечения основывалась на данных РКИ. В случае если сакубитрил/валсартан вызывал ангионевротический отек, требующий госпитализации (месячный риск 0,006%), что сопровождалось повышением стоимости лечения (3112 долл.) и снижением качества жизни (-0,009), затраты на QALY увеличивались незначительно, до 47 064 долл. В альтернативном сценарии, в котором анализировали инициацию терапии с учетом повышения риска этого осложнения, затраты на QALY составили 47 674 долл.

Проведено 10 тыс. симуляций, при этом данные, вводимые в построенную модель, варьировались. Затраты на QALY составили менее 50 тыс. долл. в 57,5% случаев и менее 100 тыс. долл. в 99,4% случаев.

Обсуждение. Анализ показывает, что затратная эффективность сакубитрил/валсартана составила 47 053 долл. за QALY. Доказательства эффективности основаны на одном исследовании, но они были подтверждены в анализе чувствительности с разными параметрами модели. Для достижения положительных результатов терапия сакубитрил/валсартаном должна проводиться на протяжении как минимум 36 мес., а затраты на QALY при этом составят менее 50 тыс. долл. Созданная модель спрогнозировала выживаемость 8,4 года в контрольной группе и 9,4 года в группе сакубитрил/валсартана. Отличия от данных, полученных в исследовании PARADIGM-HF, объясняются учетом в данной модели повышения смертности с возрастом. В модели учтены также случаи непереносимости пациентами терапии сакубитрил/валсартаном и показано, что влияние таких случаев на затратную эффективность минимально в сравнении с долгосрочной эффективностью лечения.

Таким образом, результаты 3-х крупных исследований [18, 26, 28], использовавших марковское моделирование, в целом продемонстрировали сходные результаты фармакоэкономической эффективности включения сакубитрил/валсартана в фармакотерапию ХСН-НФВ. Модели интересны тем, что по их результатам по-разному определяются приоритетные группы лечения сакубитрил/валсартаном: в исследовании King et al. таковой представляются пациенты с наибольшим риском неблагоприятных исходов (III–IV ФК по NYHA), а в модели, созданной Sandhu et al., показано, что наибольшую пользу имеют стабильные пациенты с ХСН II ФК, длительность терапии у которых мак-



Рис. 2. Двухфакторный анализ чувствительности терапии сакубитрил/валсартаном в сравнении с лизиноприлом

симальна, а показатель «затраты – эффективность» со временем снижается. Этот вывод подтвержден вторичным анализом РКИ PARADIGM-HF. Во всех моделях продемонстрировано положительное влияние сакубитрил/валсартана на течение ХСН, что оправдывает увеличение затрат.

Данные результаты послужили обоснованием активного внедрения продукта в ряде европейских стран, где существуют утвержденный «порог готовности общества платить» (ПГП), и такой показатель, как стоимость QALY, принимается во внимание при формировании решений о доступности медицинских технологий.

К сожалению, в большинстве стран, включая Россию, не ведутся собственные разработки по формированию локальных ПГП, а рекомендации ВОЗ использовать с данной целью утроенный ВВП зачастую не оправдывают результаты собственных фармакоэкономических исследований. В таких странах сегодня наибольшее значение все же имеют исследования, оценивающие влияние на бюджет [29].

Цель анализа влияния на бюджет – составить оценку финансовых последствий принятия и распространения нового медицинского вмешательства в конкретном медицинском учреждении или системе с учетом неизбежности ресурсных ограничений. В частности, анализ влияния на бюджет позволяет спрогнозировать, каким образом изменение в составе лекарственных средств и других видов терапии, применяемых для лечения конкретного состояния (заболевания), будет влиять на траекторию расходования ресурсов, связанных с лечением такого состояния (рис. 3). Результаты данного анализа могут применяться для составления бюджетных планов и программ, прогнозирования и математического расчета внедрения медицинской технологии на размер тарифов планов медицинского страхования [29, 30].

Анализ влияния на бюджет лекарственного препарата сакубитрил/валсартан по сравнению с иАПФ эналаприлом для лечения СН-НФВ был оценен чилийскими коллегами [31]. В работе были сопоставлены два сценария ведения больных, один из которых представляет существующую практику в Чили, где все пациенты с СН-НФВ получают иАПФ. Другой сценарий предполагает, что всех больных лечат сакубитрил/валсартаном. Ожидаемая стоимость лечения измерялась в чилийских песо (1 долл. США = 654,07 чилийского песо). В качестве затрачиваемых ресурсов рассматривали медикаментозную помощь, неблагоприятные события, госпитализацию и последующие расходы. Анализ был проведен с учетом реалий чилийского общественного здравоохранения, что предполагает 100% возмещение затрат на все виды терапевтической помощи. В качестве показателей, отражающих конечные точки клинического лечения пациентов, использованы параметры смертности, госпитализаций, полученные в международном исследовании PARADIGM-HF.

Результаты анализа продемонстрировали снижение стоимости госпитализаций и неблагоприятных событий для группы пациентов, использующих инновационную терапию. Исследование показало увеличение общих затрат на заболевание в случае полной замены стандартного лечения на новую терапию. Однако этот прирост в зависимости от локальных колебаний цены на продукт составляет лишь 1,6–1,69% для общего бюджета чилийской системы здравоохранения в первый год его использования, в последующие годы данный показатель прогрессивно уменьшается, начиная с 1,35–1,42% для второго года его использования.

Целью другой работы, сделанной испанскими коллегами, было оценить потенциальную экономию при использовании сакубитрил/валсартана по сравнению с испанским стандартом помощи больным с СН-НФВ [32]. Авторы рассчитали популяцию пациентов, отвечающую показателям для назначения лекарственного препарата, по отношению к общему числу больных СН и вычислили общую стоимость ведения пациентов с учетом прямых и косвенных затрат. Критерии клинической эффективности были также использованы на основании итогов PARADIGM-HF. Результаты их работы демонстрируют возможность снизить затраты, связанные с сокращением числа случаев госпитализаций, а также с уходом за пациентами. В итоге использование сакубитрил/валсартана позволяет сэкономить до 2 тыс. евро в год на каждого пациента с СН, что составляет 5,7 евро на пациента в день.

Таким образом, есть все основания предположить, что активное внедрение в российскую клиническую практику нового лекарственного препарата сакубитрил/валсартан позволит как повысить качество оказания медицинской помощи, так и обеспечить сохранение ресурсов, связанных со стационарной помощью.

Для подтверждения необходимо проведение собственных локальных исследований.

Заключение

В настоящее время отмечается неуклонный рост числа пациентов с ХСН, что отражается на повышении расходов системы здравоохранения на лечение и приводит к увеличению смертности у пациентов с данной патологией. Частой причиной госпитализации у этих пациентов является острая декомпенсация ХСН, что становится самой ресурсоемкой статьёй расходов на лечение больных с ХСН, включает повышение затрат на стационарное лечение, обследование и последующее наблюдение пациентов.

Несмотря на то, что патогенез ХСН хорошо изучен, а в арсенале врача имеются достаточное количество современных методов диагностики (определение биомаркеров, позволяющих проводить дифференциальную диагностику и мониторинг эффективности и безопасности терапии), а также лекарственные препараты, доказавшие свою эффективность в многочисленных РКИ и имеющих высокий уровень доказательности и класс рекомендаций в современных рекомендациях по лечению больных с



ХСН, показатели смертности и частота повторных госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН значимо не изменились в последнее десятилетие, что было продемонстрировано в ряде российских и зарубежных исследований. Разработка и внедрение в клиническую практику новых групп лекарственных препаратов, улучшающих качество жизни больных, уменьшающих частоту госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН, увеличивающих выживаемость, особенно актуальны для пациентов с рефрактерным течением ХСН. В исследованиях около 20% больных были устойчивы к проводимой стандартной терапии ХСН, включающей β -АБ, иАПФ или БРА, АМКР, диуретики, у них необходимо было применять новые, инновационные методы лечения, что увеличило бы их выживаемость и улучшило качество жизни.

Надмолекулярный комплекс сакубитрил/валсартан – первый представитель нового класса основных препаратов для терапии пациентов, страдающих ХСН-НФВ. Он может стать полезным инструментом в руках врача при лечении такой тяжелой патологии, какой является ХСН-НФВ.

По данным исследования PARADIGM-HF, замена давно известного ингибитора ренин-ангиотензиновой системы эналаприла на инновационный препарат сакубитрил/валсартан продемонстрировала достоверное статистически значимое влияние на комбинированную конечную точку эффективности, включающую СС-смертность и госпитализацию по поводу острой декомпенсации ХСН у больных с сохраняющейся клинической картиной, несмотря на достижение максимально переносимых доз β -АБ, оптимальных доз АМКР и получавших диуретики, при условии обязательной коррекции образа жизни. При этом сакубитрил/валсартан продемонстрировал лучший профиль безопасности по сравнению с контрольной группой, который проявлялся в снижении частоты серьезных НЯ и частоты отмены препарата вследствие развития НЯ.

В ряде фармакоэкономических исследований, включающих методы моделирования, терапия препаратом сакубитрил/валсартан по сравнению с препаратом эналаприл была более дорогой, но и более эффективной. Показатель «затраты – эффективность» уменьшался в зависимости от длительности лечения пациентов с ХСН-НФВ.

Кроме того, результаты анализа демонстрируют возможность экономии прямых медицинских затрат при использовании препарата сакубитрил/валсартан у больных с ХСН-НФВ, а возможное увеличение расходов на лечение в случае использования данного лекарственного средства всем пациентам, имеющим показания к его назначению, оказывается незначительным по отношению к общему бюджету здравоохранения.

Таким образом, лекарственный препарат сакубитрил/валсартан доказал не только высокую клиническую эффективность, но и клинко-экономическую целесообразность, что позволяет его рекомендовать к активному внедрению в клиническую практику. ▲

Литература

- Агеев Ф.Т., Беленков Ю.Н., Фомин И.В. и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН // Сердечная Недостаточность. 2006. № 7(1). С. 112–115 [Ageev F.T., Belenkov Ju.N., Fomin I.V. i dr. Rasprostranennost' hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii – dannye JePOHA–HSN // Serdechnaja Nedostatochnost'. 2006. № 7(1). S. 112–115 (in Russian)].
- Беленков Ю.Н., Фомин И.В., Мареев В. Ю и др. Распространенность хронической сердечной недостаточности в Европейской части Российской Федерации – данные ЭПОХА–ХСН (ч. 2) // Сердечная Недостаточность. 2006. № 7(3). С. 3–7 [Belenkov

- Ju.N., Fomin I.V., Mareev V. Ju i dr. Rasprostranennost' hronicheskoy serdechnoy nedostatochnosti v Evropejskoj chasti Rossijskoj Federacii – dannye JePOHA–HSN (chast' 2) // Serdechnaja Nedostatochnost'. 2006. № 7(3). С. 3–7 (in Russian)].
- Cook C., Cole G., Asaria P. et al. The annual global economic burden of heart failure // Int J Cardiol. 2014. Vol. 171. P. 368–376.
- Heidenreich P. A., Albert N. M., Allen L. A. et al. Forecasting the impact of heart failure in the United States: a policy statement from the American Heart Association // Circ Heart Fail. 2013. Vol. 6. P. 606–619.
- Neumann T., Biermann J., Erbel R. et al. Heart failure: the commonest reason for hospital admission in Germany: medical and economic perspectives // Dtsch Arztebl Int. 2009. Vol. 106. P. 269–275.
- Stewart S., Jenkins A., Buchan S. et al. The current cost of heart failure to the National Health Service in the UK // Eur J Heart Fail. 2002. Vol. 4. P. 361–371.
- Stalhammar J., Stern L., Linder R. et al. Resource utilization and cost of heart failure associated with reduced ejection fraction in Swedish patients // J Med Econ. 2012. Vol. 15. P. 938–946.
- Peters-Klimm F., Halmer A., Flessa S. et al. What drives the costs of heart failure care in Germany? A health services cost analysis // Journal of Public Health. 2012. Vol. 20. P. 653–660.
- Biermann J., Neumann T., Angermann C. E. et al. Resource use and costs in systolic heart failure according to disease severity: a pooled analysis from the German Competence Network Heart Failure // Journal of Public Health. 2012. Vol. 20. P. 23–30.
- Ponikowski P., Anker S. D., Alhabib K. F. et al. Heart failure Preventing disease and death worldwide. 2014. Available at <http://www.escardio.org/communities/HFA/Documents/whfa-whitepaper.pdf>.
- McMurray J.J., Packer M., Desai A.S. et al. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure // N Engl J Med. 2014. Vol. 371. P. 993–1004.
- EMA, New medicine to treat heart failure recommended for approval. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004062/WC500197538.pdf.
- ESC GUIDELINES. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18(8). P. 891–975.
- FDA. FDA approves new drug to treat heart failure. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm453845.htm
- Вялков А.И., Катлинский А.В. Отраслевой стандарт ОСТ 91500.14.0001-2002 "Клинко-экономические исследования. Общие положения" / под ред. А.И. Вялкова, А.В. Катлинского. Приказ МЗ РФ № 163 от 27.05.2002 [Vjalkov A.I., Katlinskij A.V. Otrasevoj standart OST 91500.14.0001-2002 "Kliniko-jekonomicheskie issledovanija. Obshhie položenija" / pod red. A.I. Vjalkova, A.V. Katlinskogo. Prikaz MZ RF № 163 ot 27.05.2002 (in Russian)].
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю. Фармакоэкономика: общие сведения, методы исследования // Новая аптека. 2007. № 9. С. 73–78 [Jagudina R.I., Kulikov A.Ju. Farmakoekonomika: obshhie svedenija, metody issledovanija // Novaja apteka. 2007. № 9. S. 73–78 (in Russian)].
- Ягудина Р.И., Куликов А.Ю., Аринина Е.Е. Фармакоэкономика сахарного диабета второго типа. М.: Медицинское информационное агентство, 2011. 352 с. [Jagudina R.I., Kulikov A.Ju., Arinina E.E. Farmakoekonomika saharnogo diabeta vtorogo tipa. M.: Medicinskoje informacionnoe agentstvo, 2011. 352 s. (in Russian)].
- King J.B. et al. Cost-Effectiveness of Sacubitril-Valsartan Combination Therapy Compared With Enalapril for the Treatment of Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // JACC: Heart failure. 2016. Vol. 4(5). P. 393–402.
- Arias E., Heron M., Tejada-Vera B. United States life tables eliminating certain causes of death, 1999–2001 // Natl Vital Stat Rep. 2013. Vol. 61. P. 1–128.
- Calvert M.J., Freemantle N., Yao G. et al. Costeffectiveness of cardiac resynchronization therapy: results from the CARE-HF trial // Eur Heart J. 2005. Vol. 26. P. 2681–2688.
- Ford E., Adams J., Graves N. Development of an economic model to assess the cost-effectiveness of hawthorn extract as an adjunct treatment for heart failure in Australia // BMJ Open. 2012. Vol. 2:e001094.
- Yao G., Freemantle N., Flather M. et al. SENIORS Investigators. Long-term cost-effectiveness analysis of nebivolol compared with standard care in elderly patients with heart failure: an individual patient-based simulation model // Pharmacoeconomics. 2008. Vol. 26. P. 879–889.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J. et al. Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS) // Eur Heart J. 2005. Vol. 26. P. 215–225.

Полный список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Статья опубликована по заказу и при финансовой поддержке ООО «Новартис Фарма» (Россия) в соответствии с внутренней политикой ООО «Новартис Фарма» и действующим законодательством Российской Федерации. Согласно договоренности с ООО «Новартис Фарма» авторам статьи не следовало иметь никаких отношений к данной статье договоренностей или финансовых соглашений с любыми третьими лицами, статья подлежала написанию без посторонней помощи со стороны любых третьих лиц. 713488/HEOR/03.17/A4/50 000

Одышка у пациента на амбулаторном приеме

Профессор А.Л. Вёрткин¹, д.м.н. А.В. Тополянский^{1,2}, к.м.н. Г.Ю. Кнорринг¹, А.У. Абдуллаева¹

¹ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ, Москва

²ГБУЗ «ГКБ им. С.И. Спасокукоцкого» ДЗ г. Москвы

РЕЗЮМЕ

Одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью является хроническая сердечная недостаточность (ХСН) и ее главное проявление — одышка. В преамбуле приведены исторические сведения и цитаты из трудов великих русских терапевтов об этом синдроме. В статье структурированы этапы диагностического процесса при одышке на амбулаторном этапе: приведены алгоритмы опроса, рассмотрения анамнестических сведений, анализа физикальных данных и основных лабораторных показателей, дифференциальная диагностика основных заболеваний, сопровождающихся одышкой. Рассматриваются основные вопросы патогенеза ХСН, новые представления о патоморфозе ХСН, ее причинах и механизмах декомпенсации, методики оценки клинического состояния пациентов с сердечной недостаточностью. Обсуждаются направления медикаментозной терапии, в т. ч. диуретиками. Одним из современных препаратов этого класса является торасемид — эффективный с клинической и фармакоэкономической точки зрения диуретик с высокой и предсказуемой биодоступностью, длительным периодом полувыведения, показавший хорошие клинические результаты в ряде исследований высокой степени доказательности. Благодаря указанной палитре свойств торасемид может быть рекомендован для широкого применения в амбулаторно-поликлинической практике при ведении больных с ХСН.

Ключевые слова: одышка, сердечная недостаточность, дыхательная недостаточность, диуретики, торасемид.

Для цитирования: Вёрткин А.Л., Тополянский А.В., Кнорринг Г.Ю., Абдуллаева А.У. Одышка у пациента на амбулаторном приеме // РМЖ. 2017. № 4. С. 290–295.

ABSTRACT

Dyspnea at the outpatient visit

Vertkin A. L.¹, Topolyansky A.V.^{1,2}, Knorring G.Ju.¹, Abdullaeva A.U.¹

¹ Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

² City clinical hospital named after S. I. Spasokukotskiy, Moscow

One of the most frequent reasons for medical help seeking is a chronic heart failure (CHF) and a dyspnea as its main manifestation. The introduction gives historical information and quotes from the great Russian therapists about this syndrome. The article presents the stages of the dyspnea outpatient diagnostic process: survey algorithms, consideration of anamnestic data, analysis of physical data and basic laboratory indicators, differential diagnostics of major diseases accompanied by dyspnea. The article considers the key issues of the CHF pathogenesis, new ideas about the pathomorphism of chronic heart failure, the causes and mechanisms of CHF decompensation, the methods for assessing the clinical state of patients with heart failure. The directions of drug therapy, including diuretics, are discussed. One of the modern drugs of this class is torasemid — a clinically and pharmacoeconomically effective diuretic with a high and predictable bioavailability, long half-life, which showed good clinical results in several studies with a high degree of evidence. Due to the mentioned properties torasemid can be recommended for a wide application in outpatient practice in the management of patients with chronic heart failure.

Key words: dyspnea, heart failure, respiratory failure, diuretics, torasemid.

For citation: Vertkin A. L., Topolyansky A.V., Knorring G.Ju., Abdullaeva A.U. Dyspnea at the outpatient visit // RMJ. 2017. № 4. P. 290–295.

Известно, что одышка — достаточно частый повод для обращения к врачу, она сопровождает многие заболевания как дыхательной, так и сердечно-сосудистой системы (ССС), по-разному беспокоя пациентов и, к сожалению, далеко не всегда имея благоприятный исход.

Великий русский клиницист Д.Д. Плетнев писал: «Дать точное определение понятию “одышка” затруднительно. Затруднительно потому, что здесь одновременно смешаны двоякого рода явления: объективные и субъективные. В одних случаях больной жалуется на одышку, между тем как врач не находит никаких симптомов ее, за исключением жалоб пациента, и обратно. Могут быть налицо объективные симптомы одышки (учащение или урежение и углубление дыхания, цианоз), в то время как больной не жалуется на одышку» [1].

«Жалобы больных с сердечно-сосудистыми нарушениями сводятся прежде всего к одышке. Одышка у сердеч-

ных больных обычно возникает при физических напряжениях (ходьбе, подъеме по лестнице, мышечной работе). У людей, привыкших к физическим напряжениям, одышка при нарушении со стороны сердечно-сосудистой системы возникает позже, у лиц же нетренированных одышка возникает раньше и от менее значительных нагрузок. В покое одышка сердечного происхождения появляется только у тяжелобольных. От одышки отличают приступы удушья, которые развиваются чаще всего внезапно, в состоянии покоя или через некоторое время после физического (или душевного) напряжения; часто эти приступы появляются ночью, во время сна» [2].

В современной клинической медицине под одышкой понимают субъективное восприятие дыхательного дискомфорта, которое включает в себя разнообразные по характеру и интенсивности ощущения и может сопровождаться или не сопровождаться объективными нарушениями дыхания (Американское торакальное общество, 1999).

Она может сопутствовать гипер- и гипопное, тахи- и брадипное, гипер- и гиповентиляции, может быть субъективной, объективной или субъективной и объективной одновременно. Удушье – крайняя степень выраженности одышки, характеризующаяся обычно мучительным чувством недостатка воздуха.

Типичным поводом обращения больного за медицинской помощью является желание облегчить симптомы и исключить наличие серьезной патологии. Одышка может возникнуть и у здорового человека при значительной физической нагрузке, однако расценивать ее как признак патологического состояния следует лишь в тех случаях, когда она возникает в покое или при незначительной нагрузке, ранее легко переносившейся пациентом. Задача врача – исключить жизнеугрожающую патологию, в т. ч. тяжелый приступ бронхиальной астмы (БА), тромбоэмболию легочной артерии (ТЭЛА), инфаркт миокарда и др. (табл. 1).

При дифференциальной диагностике одышки необходимо оценить факторы, способствующие ей или сопровождающие данное состояние (табл. 2).

Тревожными симптомами при обращении больного с жалобами являются: тахипноэ, тахикардия, стрidor, цианоз, гипотония, участие вспомогательной мускулатуры грудной клетки в дыхании (так называемые «красные флаги»), что свидетельствует о тяжести состояния и требует немедленной помощи.

Необходимо обращать внимание на субъективные проявления одышки: больные могут жаловаться на учащенное дыхание, нехватку воздуха, невозможность вдохнуть полной грудью, а иногда подразумевают под одышкой боль,

ограничивающую дыхательные движения. Важно и то, что пациенту тяжелее – вдохнуть или выдохнуть? Экспираторная одышка чаще наблюдается при нарушениях бронхиальной проходимости (дополнительные дыхательные мышцы работают преимущественно на выдохе), инспираторная – при сердечной недостаточности (недостаточный кровоток вызывает стимуляцию дыхательного центра, который заставляет дышать чаще и глубже).

Однако и выраженная бронхиальная обструкция может сопровождаться ощущением невозможности сделать полноценный вдох, при сердечной астме отечность бронхов способна вызывать бронхообструкцию, а пациенты с тревожными состояниями часто жалуются на невозможность глубоко вдохнуть. При БА после кашля с отхождением вязкой мокроты дыхание облегчается, при сердечной недостаточности выделение мокроты, обычно жидкой и пенящейся, облегчения не приносит.

Одним из ключевых вопросов является связь одышки с физической нагрузкой. При заболеваниях ССС и органов дыхания одышка возникает или усиливается при физической нагрузке. Эпизодическое, не связанное с физической нагрузкой ощущение нехватки воздуха (неполного вдоха), периодическая потребность сделать глубокий вдох наблюдаются у пациентов с тревожными состояниями, вегетативной дистонией и гипервентиляцией. Переносимость физической нагрузки у пациента (одышка возникает в покое, при разговоре, при подъеме в гору или по лестнице, при прогулке по ровной поверхности) позволяет оценить тяжесть дыхательной или сердечной недостаточности. Удушье по ночам может наступать при БА, а у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) – свидетельствовать о развитии сердечной астмы. При сердечной и дыхательной недостаточности дышать всегда становится легче в положении сидя, при ТЭЛА одышка не зависит от положения тела, уменьшение одышки при ходьбе может быть признаком вегетативной дистонии.

При осмотре больного необходимо акцентировать внимание на слышимых на расстоянии сухих хрипах, которые описывают пациенты с БА. Вместе с тем хлопочущее дыха-

Таблица 1. Возможные причины одышки

Группа заболеваний	Конкретные заболевания
Заболевания сердечно-сосудистой системы	Ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, постинфарктный кардиосклероз); аортальные и митральные пороки различного происхождения; кардиомиопатии (дилатационная, алкогольная); нарушения сердечного ритма (чаще всего мерцательная аритмия); гипертоническая болезнь с развитием гипертонического сердца; перикардит
Заболевания органов дыхания	Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) (хронический обструктивный бронхит, эмфизема легких); бронхиальная астма; обширные пневмонии; рак легкого; выпот в плевру (плеврит, гидроторакс); пневмоторакс; интерстициальные заболевания легких (например, фиброзирующий альвеолит); ТЭЛА; инородное тело в дыхательных путях
Болезни крови	Анемия
Метаболические расстройства	Ожирение; метаболический ацидоз (диабетический; при почечной недостаточности, отравлениях салицилатами и антифризом); нарушения функции щитовидной железы
Психосоматические расстройства	Вегетативная дистония; тревожное состояние (панические атаки, гипервентиляционный синдром)

Таблица 2. Факторы риска, учитываемые при оценке одышки

Нозологическая форма	Факторы риска
Ишемическая болезнь сердца	Артериальная гипертензия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, малоподвижный образ жизни, ожирение, курение, отягощенный семейный анамнез, возраст и мужской пол
ТЭЛА	Перелом нижних конечностей, госпитализация по поводу сердечной недостаточности или мерцательной аритмии в течение последних 3 месяцев, протезирование тазобедренных или коленных суставов, травма; инфаркт миокарда, перенесенный в течение последних 3 месяцев; венозные тромбоэмболии и ТЭЛА в анамнезе, повреждение спинного мозга, иммобилизация, опухоли (риск выше при наличии метастазов), заместительная гормональная терапия и др.
ХОБЛ	Курение, профессиональные вредности (пыль, содержащая кадмий, кремний и др.)
Бронхиальная астма	Бытовые аллергены, пыльца растений, некоторые производственные факторы, отягощенная наследственность

ние возникает при острой левожелудочковой недостаточности. Одышка в некоторых случаях сочетается с болью в грудной клетке (при инфаркте миокарда, ТЭЛА, спонтанном пневмотораксе), продуктивным или непродуктивным кашлем (при ХОБЛ, сердечной астме, пневмонии), кровохарканьем (при бронхоэктазах, раке легкого, туберкулезе легких, ТЭЛА), с сердцебиением (при мерцательной аритмии), симметричными отеками (при сердечной, почечной недостаточности), обмороком (при ТЭЛА). Отек одной ноги может указывать на тромбоз ее глубоких вен (фактор риска развития ТЭЛА).

Обращают внимание на общие симптомы: лихорадку (обычно это признак обострения ХОБЛ или пневмонии), отсутствие аппетита и прогрессирующее похудание (подозрительны в плане онкопатологии). Пациенты с паническими атаками описывают приступообразные состояния с массой неприятных симптомов, включающих, помимо тревоги и нехватки воздуха, боль или неприятные ощущения в левой половине грудной клетки, сердцебиение, мышечную дрожь, головокружение, парестезии и др.

Особое место при опросе пациента с одышкой занимает сбор анамнеза (табл. 3). Играет роль возраст, в котором появилась одышка: ССЗ чаще дебютируют в пожилом и старческом возрасте, бронхообструктивные – в молодом, тревожные расстройства – в пубертатном или климактерическом.

Во время физического осмотра важно выявить перечисленные ниже симптомы.

1. Лихорадка может свидетельствовать об инфекции, а незначительное повышение температуры бывает при ТЭЛА, онкозаболеваниях.

2. Цианоз указывает на наличие серьезной патологии сердца или легких. В некоторых случаях он не выражен при анемии, для которой характерен бледный цвет кожи и видимых слизистых оболочек. При отравлении угарным газом кожа приобретает вишневый цвет.

3. Гипергидроз может быть признаком инфекции или инфаркта миокарда.

4. «Часовые стекла» и «барабанные палочки» говорят о наличии хронического легочного заболевания, чаще наблюдаются при формировании бронхоэктазов.

5. Больные ХОБЛ – нередко тучные, с бочкообразной грудной клеткой и цианозом или, напротив, худые люди.

6. Отеки ног обычно свидетельствуют о сердечной недостаточности; односторонний отек ноги может быть проявлением тромбоза глубоких вен ног (возможный источник ТЭЛА).

7. Выдох через сомкнутые губы – характерный признак эмфиземы легких. Жесткое дыхание и сухие рассеянные хрипы выявляются при бронхиальной обструкции, незвонкие мелкопузырчатые хрипы ниже лопаток – при застойной сердечной недостаточности. Физикальные изменения при пневмонии включают локальное укорочение легочного звука, крепитирующие или звонкие мелкопузырчатые хрипы, жесткое или бронхиальное дыхание. Бронхиальное дыхание может выслушиваться также при раке легкого. При пневмотораксе на стороне поражения выявляют тимпанит, дыхание резко ослаблено или не проводится. Тупой перкуторный звук наблюдается при выпоте в плевральную полость.

8. Смещение верхушечного толчка вниз и влево свидетельствует о кардиомегалии (и, соответственно, говорит в

Таблица 3. Клиническое значение анамнеза у больного с одышкой

Вопрос	Клиническая значимость ответа
Как давно появилась одышка?	При тяжелом приступе БА, инфаркте миокарда с развитием острой левожелудочковой недостаточности, при ТЭЛА, панических состояниях симптомы могут развиваться в течение 1 часа. Внезапно возникшее удушье, сопровождающееся болью в грудной клетке, требует исключения спонтанного пневмоторакса. Остро появившееся удушье может быть также проявлением обструкции верхних дыхательных путей (в т. ч. инородным телом). При пневмонии дыхательная недостаточность обычно нарастает в течение нескольких дней. При анемии одышка иногда развивается в течение недель и месяцев. При ХСН и ХОБЛ одышка беспокоит пациентов месяцами и годами
Что предшествовало ухудшению самочувствия?	Нарастанию сердечной недостаточности может способствовать ишемия миокарда (обычно сопровождающаяся характерным болевым синдромом в грудной клетке), повышать нагрузку на миокард способны нарушения ритма сердца, артериальная гипертензия, анемия, тиреотоксикоз, лихорадка. Инфекция дыхательных путей может стать причиной обострения БА, также ее могут спровоцировать триггеры (сенсibiliзирующие агенты): табачный дым, лекарственные препараты и продукты питания, профессиональные поллютанты, домашняя пыль, шерсть животных, перья и пух птиц, пыльца растений и т. п. После травмы грудной клетки одышка может появиться вследствие перелома ребер, пневмоторакса, развития посттравматического плеврита. Если одышка возникла остро после приема пищи, можно заподозрить аспирацию инородного тела. Появление одышки после стресса требует проведения дифференциального диагноза между обострением БА и синдромом гипервентиляции
Есть ли у пациента хронические заболевания, способные вызывать одышку?	Обращают внимание на наличие в анамнезе ССЗ, ХОБЛ, БА, болезней почек, анемии
Какие лекарственные средства принимает пациент?	Метотрексат, амиодарон и некоторые другие лекарственные средства способны вызывать фиброз легких. Прием препаратов с отрицательным инотропным действием (β-адреноблокаторов, верапамила, дилтиазема) может способствовать нарастанию сердечной недостаточности, прием β-адреноблокаторов иногда провоцирует развитие бронхоспазма. Прием нестероидных противовоспалительных средств может приводить к появлению одышки у пациентов с «аспириновой триадой» (БА, полипоз носа, непереносимость ацетилсалициловой кислоты). Нарастание сердечной недостаточности или появление бронхообструкции может быть спровоцировано отменой препаратов, принимаемых по этому поводу
Вредные привычки	Длительный стаж курения повышает риск рака легких и ХОБЛ. Злоупотребление алкоголем способно вызвать кардиомиопатию, нарушения сердечного ритма, сердечную недостаточность

пользу сердечной природы одышки). Анализ сердечных тонов и наличие сердечных шумов позволяют обнаружить аортальные и митральные пороки сердца. Характерные признаки сердечной недостаточности – появление III тона и ритм галопа. Наличие аритмии указывает на сердечную недостаточность, в то же время мерцательная аритмия – фактор риска ТЭЛА. АД чаще всего бывает нормальным, повышается при тревожном состоянии, падение его – возможный признак развития шока.

Анализ данных лабораторных исследований также может сориентировать врача – например, выявление анемии, которая может провоцировать нарастание сердечной недостаточности или вызывать одышку сама по себе. Эритроцитоз нередко сопровождает течение ХОБЛ, а лейкоцитоз указывает на инфекции нижних дыхательных путей (гнойный бронхит, пневмонию). Эозинофилия наблюдается при БА, аллергии. Повышение СОЭ может свидетельствовать об инфекции или опухолевом процессе.

Таблица 4. Дифференциальный диагноз острой и хронической сердечной недостаточности

Синдромы	Хроническая сердечная недостаточность	Острая сердечная недостаточность
Тахикардия > 100 в минуту	+	+
Гипотония систолического АД < 120 мм рт. ст.	+	++
Одышка > 20 дыхательных движений в минуту	+	+
Ортопноэ	+	+
Асцит	+	–
Гидроторакс	+	–
Гидроперикард	+	–
Отеки ног	++	+
Болевой синдром за грудиной	–	+
Чувство тревоги	+	+
Интерстициальный отек легкого	+	++
Альвеолярный отек легкого	–	+
Кардиальный фиброз печени	+	–
Резистентный отечный синдром	+	–
Сопутствующая пневмония	+	–

Примечание. ++ – ведущий симптом.

При ЭхоКГ у больных с левожелудочковой сердечной недостаточностью иногда выявляют признаки перегрузки ЛЖ, рубцовые изменения миокарда, нарушения сердечного ритма, у пациентов с ХОБЛ, ТЭЛА, первичной легочной гипертензией – признаки перегрузки правых отделов сердца. При рентгеновском исследовании органов грудной клетки при левожелудочковой недостаточности обнаруживают кардиомегалию, признаки застоя в малом круге кровообращения, выпот в плевральной полости; при ХОБЛ – признаки пневмосклероза, эмфиземы легких.

При спирографии снижение ОФВ₁ (ПСВ) менее 80% от должного значения говорит о наличии бронхообструкции, прирост этого показателя на 20% и более от исходной величины в пробе с короткодействующими бронходилататорами свидетельствует об обратимой бронхообструкции (БА), менее чем на 12% – о необратимой (ХОБЛ).

Одышка является одной из наиболее частых причин обращения за медицинской помощью и главным проявлением ХСН, которая остается одной из ведущих мировых проблем медицины [3, 4]. У значительного числа кардиологических больных острая декомпенсированная сердечная недостаточность (ОДСН) становится причиной смерти. По данным 2014 г., представленным в последнем пересмотре Европейских рекомендаций по лечению и диагностике ХСН и ОДСН, ХСН страдают 10 млн пациентов. По прогнозам экспертов Европейского общества кардиологов, процент больных ХСН в ближайшие годы достигнет 3% от всей популяции [3]. Именно декомпенсация ХСН является причиной 5% всех неотложных госпитализаций в Европе и встречается у 10% всех находящихся в стационарах пациентов.

Течение декомпенсации может быть различным: от быстрого начала и прогрессирования типичных симптомов в

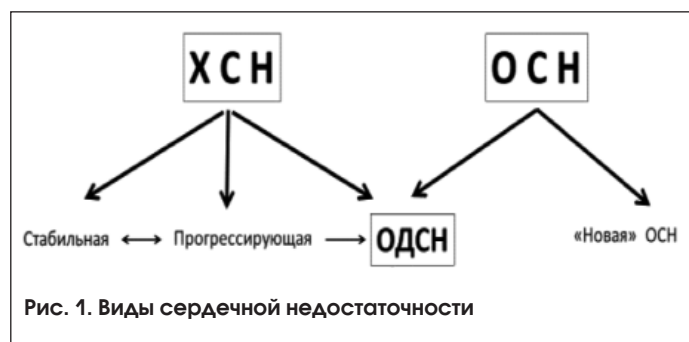


Рис. 1. Виды сердечной недостаточности

Таблица 5. Шкала оценки клинического состояния при хронической сердечной недостаточности (в модификации В.Ю. Мареева)

Синдромы	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Одышка	нет	при нагрузке	в покое	–
Изменился ли за последнюю неделю вес?	нет	увеличился	–	–
Жалобы на перебои в работе сердца	нет	есть	–	–
В каком положении находится в постели?	горизонтально	с приподнятым головным концом (2 подушки)	+ просыпается от удушья	сидя
Набухшие шейные вены	нет	лежа	стоя	–
Хрипы в легких	нет	нижние отделы (до 1/3)	до лопаток (до 2/3)	над всей поверхностью легких
Наличие ритма галопа	нет	есть	–	–
Увеличена ли печень?	не увеличена	до 5 см	более 5 см	–
Отеки	нет	пастозность	отеки	анасарка
Уровень систолического АД (мм рт. ст.)	> 120	100–120	< 100	–

Примечание. I функциональный класс (ФК) ≤ 3 баллов, II ФК – 4–6 баллов, III ФК – 7–9 баллов, IV ФК > 9 баллов.

течение нескольких часов до постепенного развития клинической картины в течение нескольких недель (рис. 1).

На определенном этапе прогрессирующая ХСН начинает представлять угрозу для жизни и требует немедленной госпитализации; при таком развитии событий предложен термин ОДСН, который включает: быстрое прогрессирование собственно ХСН; развитие тех же острых состояний, приводящих к новой острой сердечной недостаточности (ОСН) (острый инфаркт, ТЭЛА, острые клапанные поражения и т. д., см. рис. 1).

К ОДСН приводят и ХСН, и ОСН. Однако необходимо четко представлять себе различия в их клинической картине (табл. 4).

При этом врач поликлиники должен, используя известные диагностические приемы (табл. 5), правильно оценить состояние больного, скорректировать терапию, определить показания для стационарного наблюдения.

Ежегодно возрастает количество пациентов, госпитализированных в кардиореанимационное отделение (КРО) с декомпенсированной ХСН. За 2014 г. из 3325 больных, госпитализированных в КРО, 2250 (67,7%) оказались с ОДСН: ОСН развилась на фоне ХСН в 80% случаев, а у 20% пациентов возникла впервые (рис. 2) [5].

В связи с тем, что большое количество пациентов переживают раз за разом эпизоды острой декомпенсации ХСН, все старания врачей направлены на снижение риска де-

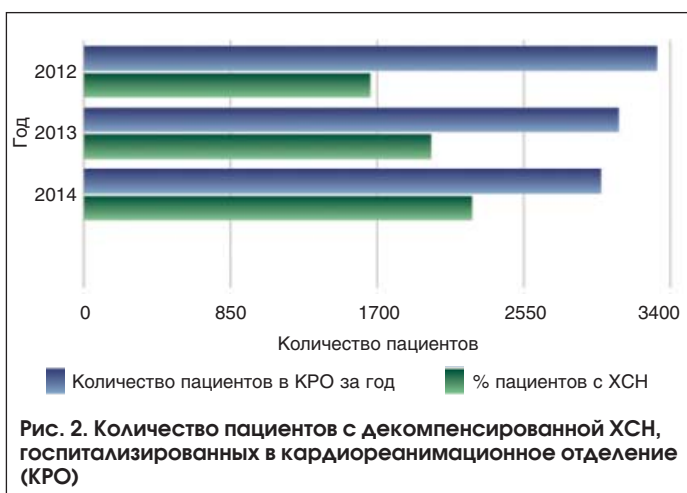


Рис. 2. Количество пациентов с декомпенсированной ХСН, госпитализированных в кардиореанимационное отделение (КРО)

Таблица 6. Фармакологические различия основных диуретиков

Параметры	Торасемид	Фуросемид
Биодоступность, %	80–100	10–100 (в среднем 50)
Ухудшение всасывания при приеме с пищей	нет	да
Метаболизм	80% в печени	50% в почках
Период полувыведения, ч:	в норме	3–4
	при застойной сердечной недостаточности	6
	при нарушении функции почек	4–5
	при нарушении функции печени	8
Время начала действия при приеме внутрь, мин	30–60	30–60
Длительность действия, ч	14–18	4–5

Примечание. Торасемид определяет стабильность диуретического действия при пероральном приеме. Он эффективен при артериальной гипертензии, уменьшает риск тромбозов, повышает мобильность пациентов и их приверженность лечению.

компенсации ХСН и внезапной смерти, а также удержание пациента в рамках имеющегося ФК. Однако у современных больных все чаще отмечаются рецидивирующие эпизоды декомпенсаций ХСН, коморбидная патология, дисфункция почек, резистентность к диуретикам, склонность к АГ, предрасположенность к аритмии [7, 8].

Декомпенсация сердечной недостаточности — прежде всего переизбыток жидкости в организме, что, естественно, требует усиления диуретической терапии. Однако появляется все больше пациентов с резистентностью к диуретикам. По данным регистра ADHERE, количество таких больных превышает 20% от всех страдающих ХСН. Очевидно, что декомпенсированные пациенты требуют не только усиления проводимой терапии (путем повышения доз или изменения путей введения, например, инфузии петлевых диуретиков), но и назначения новых лекарственных препаратов [6].

Торасемид — первый диуретик, способный влиять не только на симптоматику больных ХСН, но и на прогрессирование болезни и течение патологических процессов в сердечной мышце (табл. 6).

По диуретическому эффекту торасемид в дозе 5 мг соответствует 25 мг гидрохлортиазида, а в дозе 10 мг — 40 мг фуросемида. Однако, в отличие от фуросемида, всасывание торасемида не зависит от тяжести сердечной недостаточности. Исследование TORIC Study, включавшее 1377 па-

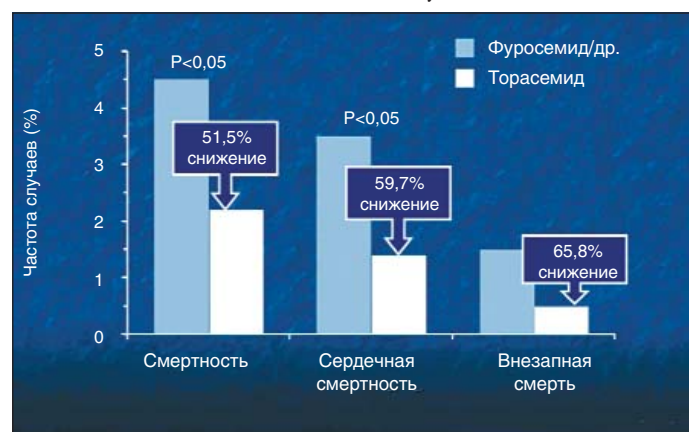


Рис. 3. Сравнительная долгосрочная эффективность диуретиков при хронической сердечной недостаточности (9)

Таблица 7. Алгоритм применения диуретиков при хронической сердечной недостаточности

Функциональный класс	Показания
I	Не показаны
II (без застоя)	Малые дозы торасемида (2,5–5 мг)
II (с застоем)	Тиазидные (петлевые) диуретики + спиронолактон (100–150 мг)
III (поддерживающее лечение)	Петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза
III (декомпенсация)	Петлевые диуретики (лучше торасемид) + тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона
IV	Петлевые диуретики (иногда 2 р./сут и в/в капельно в высоких дозах) + тиазидные диуретики + антагонисты альдостерона + при необходимости ультрафильтрация или механическое удаление жидкости

циентов, показало, что торасемид значительно лучше влияет на основные конечные точки, включая как общую, так и сердечную смертность, чем фуросемид [9] (рис. 3).

В другом рандомизированном открытом 6-месячном исследовании [10] сопоставили эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных с ХСН II–III ФК, которые не ответили на лечение фуросемидом в низкой дозе и ингибиторами АПФ. Пациентов основной группы переводили на торасемид в дозе 4–8 мг/сут, в то время как больные группы сравнения продолжали прием фуросемида в прежней дозе (20–40 мг/сут). Терапия торасемидом в течение 6 мес. способствовала статистически значимому уменьшению конечного диастолического размера, индекса массы миокарда, диастолической дисфункции ЛЖ и концентрации натрийуретического пептида. В группе фуросемида сходные изменения отсутствовали. По мнению авторов, они могли объясняться блокадой рецепторов альдостерона под действием торасемида.

Накопленный опыт применения данного препарата позволил определить ему место в алгоритме применения диуретиков при ХСН (табл. 7).

В России успешно применяется дженерик торасемида – препарат Триграм. Благодаря своей клинической и фармакоэкономической эффективности он заслуживает более широкого применения в амбулаторно-поликлинической практике при ведении больных с ХСН. Хотя все петлевые диуретики способствуют увеличению диуреза в эквивалентных дозах, тем не менее их эффективность может ухудшиться при нарушении функции почек или всасывания в ЖКТ (в результате отека слизистой оболочки). Поэтому при выборе препарата необходимо учитывать особенности его фармакокинетики и фармакодинамики. Торасемид по сравнению с фуросемидом обладает более высокой и предсказуемой биодоступностью, более длительным периодом полувыведения и оказывает стабильное диуретическое действие. Эти свойства определяют его повышенную эффективность у больных с сердечной недостаточностью, которая продемонстрирована в ряде контролируемых клинических исследований.

Немаловажным преимуществом торасемида является пониженный риск гипокалиемии. Предполагают, что он не только имеет калийсберегающий эффект, но и блокирует альдостероновые рецепторы на мембранах клеток эпителия почечных канальцев, тем самым тормозит действие альдостерона на сердце, оказывая положительное влияние на процессы его ремоделирования у больных с АГ и ХСН [9, 11].

Триграм не действует отрицательно на метаболические показатели: не вызывает существенной гипокалиемии, гипомagneмии, гиперурикемии, нарушения липидного и углеводного обмена, обладает хорошей переносимостью, улучшает прогноз и качество жизни пациентов.

Заключение

Торасемид является эффективным с клинической и фармакоэкономической точки зрения препаратом, он обладает высокой и предсказуемой биодоступностью, длительным периодом полувыведения и оказывает стабильное диуретическое действие. Благодаря этим свойствам торасемид может быть рекомендован для широкого применения в амбулаторно-поликлинической практике при ведении больных с сердечной недостаточностью.

Список литературы Вы можете найти на сайте <http://www.rmj.ru>

Триграм[®]

современный диуретик
торасемид

Три доказанных преимущества

- ✓ Снижает сердечно-сосудистую смертность¹
- ✓ Замедляет развитие фиброза миокарда и сосудов²
- ✓ Снижает риск гипокалиемии, метаболически нейтрален^{1,2}



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

¹Cosin J., Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study // Eur. J. Heart Fail. – 2002. – 4 (4). – 507-13.

²Lopez B. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. Journal of the American College of Cardiology Vol. 43, No. 11, 2004:2028–35

Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людях

ОАО «АКРИХИН»

142 450, Московская область, Ногинский район,
г. Старая Купавна, ул. Кирова, 29, телефон/факс (495) 702-95-03
www.akrikhin.ru

Алгоритм выбора препарата для лечения артериальной гипертензии

Профессор В.С. Задионченко¹, к.м.н. А.М. Щикота¹, к.м.н. А.А. Ялымов¹,
к.м.н. Г.Г. Шехян¹, к.м.н. Н.Ю. Тимофеева¹, к.м.н. Л.Г. Оганезова²,
профессор С.А. Терпигорев³, к.м.н. Т.Г. Кабанова³, А.М. Никишенков³

¹ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» МЗ РФ

²ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» МЗ РФ, Москва

³ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье представлен алгоритм выбора оптимального гипотензивного лекарственного препарата для лечения артериальной гипертензии (АГ), в т. ч. у пациентов с высокой коморбидностью (например, при сочетании АГ с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), сахарным диабетом (СД), нефропатией, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца). Дана классификация АГ, описаны основные группы гипотензивных препаратов с характеристикой механизма их действия и возможных побочных эффектов. Также внимание уделено немедикаментозной терапии: психологической разгрузке, отказу от курения и ограничению потребления спиртных напитков, физической нагрузке и рациональному питанию. Авторы статьи подробно охарактеризовали гипотензивный препарат из группы блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина II – кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»). Представлены результаты многоцентровых рандомизированных исследований кандесартана у больных с АГ, нефропатией на фоне СД и сердечной недостаточностью.

Представленный алгоритм направлен на достижение протективного эффекта в отношении органов-мишеней. В статье приведена доказательная база эффективности и безопасности препарата кандесартан. Кандесартан обладает хорошим дозозависимым антигипертензивным эффектом у всех категорий больных АГ и может быть рекомендован для более широкого клинического использования.

Ключевые слова: блокатор АТ₁-рецепторов ангиотензина II, кандесартан, Гипосарт, артериальная гипертензия, нефропатия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Задионченко В.С., Щикота А.М., Ялымов А.А. и др. Алгоритм выбора препарата для лечения артериальной гипертензии // PMЖ. 2017. № 4. С. 296–301.

ABSTRACT

The algorithm of selection of the drug for the treatment of hypertension

Zadionchenko V.S.¹, Schikota A.M.¹, Yalymov A.A.¹, Shehyan G.G.¹, Timofeeva N.Y.¹, Oganezova L.G.^{2,3}, Terpigorev S.A.³, Kabanova T.G.³, Nikishenkov A.M.³

¹Moscow State Medical Stomatological University named after A.I. Evdokimov

²Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov, Moscow

³M.F. Vladimirovskiy Moscow Regional Research and Clinical Institute

The article presents the algorithm of choosing the optimal antihypertensive drug for the treatment of hypertension in patients with high comorbidity (for example, in case of hypertension combination with chronic heart failure, diabetes, nephropathy, hypertrophy of the myocardium of the left ventricle of the heart). The article also gives a classification of arterial hypertension, describes the main groups of antihypertensive drugs with a description of their mechanism of action and possible side effects. Special attention is given to a non-pharmacological treatment: a psychological discharge, smoking cessation and limited alcohol consumption, physical activity and a balanced diet. The authors described in detail the hypotensive drug from the group of blockers of AT₁-receptor of angiotensin II - candesartan (Giposart, Akrikhin company). The article presents the results of a multicenter randomized research of candesartan in patients with hypertension, nephropathy, with diabetes mellitus and heart failure.

The aim of using the algorithm is to achieve a protective effect in respect of targeted organs. The article provides the evidence base of efficiency and safety of candesartan. Candesartan has a good dose-dependent antihypertensive effect in all categories of patients with hypertension and can be recommended for a wider clinical use.

Key words: blocker AT₁-receptor of angiotensin II, candesartan, Geocart, hypertension, nephropathy, heart failure, myocardial infarction

For citation: Zadionchenko V.S., Schikota A.M., Yalymov A.A. et al. The algorithm of selection of the drug for the treatment of hypertension // PMJ. 2017. № 4. P. 296–301.

Артериальная гипертензия (АГ) – заболевание, имеющее генетическую предрасположенность и характеризующееся стойким повышением систолического (>140 мм рт. ст.) и диастолического (>90 мм рт. ст.) артериального давления (АД). Подсчитано, что АГ имеют более 1 млрд человек в мире, и примерно 7,1 млн смертей в год связаны с этой патологи-

ей. С учетом приведенных выше фактов оптимальная гипотензивная терапия должна не только снижать АД, но и предотвращать осложнения, связанные с АГ [1].

АГ можно эффективно лечить с помощью различных препаратов, включая ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ), блокаторы АТ₁-рецепторов ангиотензина II (БРА), антагонисты кальция (АК), диуретики,

альфа-блокаторы и бета-адреноблокаторы (БАБ). АД изменяется на протяжении суток, следовательно, риск многих сердечно-сосудистых осложнений также неодинаков в различные часы, поэтому гипотензивные препараты, минимизирующие суточные колебания АД, проявляют наибольшую эффективность в контроле АД и потенциально позволяют лучше всего защитить сердечно-сосудистую систему [2, 3].

Классификация уровня АД и определение артериальной гипертензии:

Оптимальное АД – < 120/80 мм рт. ст.

Нормальное АД – < 130/85 мм рт. ст.

Повышенное нормальное АД – 130–139/85–90 мм рт. ст.

АГ 1-й степени: систолическое АД (САД) – 140–159 мм рт. ст.,

диастолическое АД (ДАД) – 90–99 мм рт. ст.

АГ 2-й степени: САД – 160–179 мм рт. ст., ДАД – 100–109 мм рт. ст.

АГ 3-й степени: САД – 180 мм рт. ст. и выше, ДАД – 110 мм рт. ст. и выше.

Изолированная систолическая АГ: САД – выше 140 мм рт. ст., ДАД – ниже 90 мм рт. ст.

Немедикаментозная терапия

При выявлении 1-й степени АГ рекомендуется контролировать АД и начать немедикаментозную терапию, которая включает в себя: психологическую разгрузку – нормализацию функции ЦНС (предотвращение стрессов), формирование распорядка дня (постоянное время подъема и отхода ко сну), соблюдение режима труда и отдыха с достаточным ночным сном. Следует избегать ненормированного рабочего дня, работы в ночную смену и без выходных дней.

Необходимы отказ от курения и ограничение потребления спиртных напитков – не более 30 мл чистого этанола в день для мужчин (соответствует 50–60 мл водки, 200–250 мл сухого вина, 500–600 мл пива) и 20 мл для женщин.

Физические упражнения, направленные на тренировку выносливости (общеразвивающие, дыхательные упражнения, занятия на тренажерах, плавание, ходьба, бег), приводят к заметному гипотензивному эффекту. Лучше всего заниматься 30–40 мин каждый день, постепенно увеличивая нагрузку от слабой до умеренной. Хорошим методом самоконтроля может служить измерение пульса во время занятия. Его частота не должна превышать возрастной предел, который определяется по формуле: 180 минус возраст в годах.

Питание больных АГ должно быть рациональным – следует снизить калорийность пищи с целью контроля над весом (ограничивать сладкую, жирную и мучную пищу), потребление животных жиров (цельное молоко, сливочное масло, сметана, колбаса, сыры, сало). Жиров можно употреблять в сутки не более 50–60 г, причем 2/3 из них должны составлять жиры растительного происхождения. Нужно ограничить потребление продуктов, содержащих большое количество легкоусвояемых углеводов (сахар, мед, изделия из сдобного и дрожжевого теста, шоколад, манную, рисовую крупы). В пище должно быть достаточное количество белков (нежирные сорта рыбы, птицы, обезжиренные молочные продукты). Рекомендуется отказаться от продуктов, возбуждающих нервную систему (ко-

фе, чай, газированные напитки, содержащие кофеин, острые пряности и крепкие алкогольные напитки). Необходимо ограничить употребление поваренной соли до 5 г/сут, при этом следует учесть, что многие продукты (сыры, копчености и соленья, колбасные изделия, консервы, майонез, чипсы) содержат много соли. Необходимо заменить соль пряными травами, чесноком либо солью с пониженным содержанием натрия. Желательно употреблять продукты, богатые калием и магнием, такие как чернослив, абрикосы, тыква, капуста, бананы, шиповник, темный хлеб с отрубями, черный шоколад, овсяная, гречневая, пшенная каша, свекла, морковь, салат.

Если на фоне немедикаментозной терапии АД остается повышенным (>140/90 мм рт. ст.) или имеются факторы риска развития сердечно-сосудистых осложнений, АГ, медикаментозное лечение следует назначать сразу.

Среди факторов риска, которые влияют на прогноз у пациентов с АГ и обуславливают необходимость раннего применения гипотензивной терапии, можно выделить следующие: курение, высокий уровень холестерина в крови, СД, пожилой возраст (мужчины старше 55 лет; женщины старше 65 лет), мужской пол, женщины после наступления менопаузы, сердечно-сосудистые заболевания у родственников, поражение сердца (гипертрофия левого желудочка, стенокардия, инфаркт миокарда (ИМ), коронарная реваскуляризация, сердечная недостаточность), хроническая почечная недостаточность (ХПН), нарушение мозгового кровообращения (инсульт, транзиторная ишемическая атака), заболевания периферических артерий и ретинопатия.

Принципы выбора медикаментозной терапии при АГ

Оптимальное лечение АГ подразумевает плавное снижение АД и стабильное поддержание АД на целевом уровне, комплаентность пациентов, регресс поражения органов-мишеней, увеличение продолжительности жизни и улучшение ее качества. Целевое АД – уровень АД, при котором регистрируется минимальный риск развития сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности (табл. 1).

Для пациентов, у которых нет особых показаний, главными классами гипотензивных средств будут ингибиторы АПФ или БРА, дигидропиридиновые АК. Наличие сопутствующих болезней диктует применение конкретных гипотензивных препаратов, поскольку эти препараты имеют позитивные эффекты, независимые от снижения АД. Например, после исследования ALLHAT альфа-блокаторы по-прежнему используются для терапии АГ у больных с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, хотя и не были рекомендованы для непрерывного лечения собственно АГ [4].

Классификация гипотензивных препаратов:

1. Диуретики:

а) петлевые;

б) тиазидные и тиазидоподобные;

Таблица 1. Целевые уровни артериального давления

Группа пациентов	Целевое АД, мм рт. ст.
Общая популяция пациентов с АГ	<140/90
АГ + СД, протеинурия < 1 г/сут	<130/85
АГ + СД, протеинурия > 1 г/сут	<125/75
АГ + ХПН	<125/75
Пациенты старше 60 лет	<150/90

- в) калийсберегающие;
- г) ингибиторы карбоангидразы.
- 2. Антагонисты адренергических рецепторов:
 - а) альфа-блокаторы;
 - б) бета-адреноблокаторы;
 - в) альфа- и бета-адреноблокаторы.
- 3. Агонисты адренергических рецепторов:
 - а) альфа2-агонисты.
- 4. Блокаторы кальциевых каналов.
- 5. Ингибиторы АПФ.
- 6. Блокаторы рецепторов ангиотензина-2.
- 7. Антагонисты альдостерона.
- 8. Вазодилататоры.
- 9. Адренергетики центрального действия или стимуляторы альфа-рецепторов в мозге.
- 10. Прямые ингибиторы ренина.

Выбор гипотензивного препарата целесообразно проводить по определенному алгоритму, состоящему из 4-х этапов. Использование подобного алгоритма должно помочь врачу добиться максимальной результативности и одновременно свести к минимуму риск побочных эффектов проводимой фармакотерапии.

Первый этап выбора гипотензивного препарата – патогенетический, т. е. выбор лекарственного препарата (ЛП) будет зависеть от причины повышения АД. Врач должен попытаться в каждом конкретном случае определить, какой фактор гемодинамики способствует повышению АД (табл. 2).

Например, у пациентов с повышенным сердечным выбросом (при «гиперкинетическом» варианте АГ при гипертиреозе или на ранних стадиях АГ у людей молодого возраста) целесообразно назначение препаратов, снижающих сердечный выброс (БАБ, препараты центрального действия, недигидропиридиновые АК).

У пожилых пациентов с длительным стажем АГ наиболее частой причиной АГ является повышенное периферическое сопротивление. Сначала оно обусловлено преходящими повышениями периферического артериального сосудистого сопротивления в ответ на повышение АД, со временем развиваются гипертрофия среднего мышечного слоя артериол и повышенное сосудистое сопротивление. Данной категории пациентов показано назначение препаратов, снижающих общее периферическое сосудистое сопротивление, таких как ингибиторы АПФ, БРА, дигидропиридиновые АК, препараты центрального действия (агонисты I₁-рецепторов: рилменидин, моксонидин и др.), симпатолитики, бета-адреноблокаторы с вазодилатирующим действием (карведилол, небиволол и др.), альфа-блокато-

ры длительного действия (доксазозин, теразозин и др.).

У пациентов с ожирением, отеками нижних конечностей можно говорить о наличии патогенетического механизма, обусловленного повышенным объемом циркулирующей крови (ОЦК) с формированием объем-зависимой АГ, таким образом, данной категории пациентов предпочтительно назначение диуретиков. Также следует помнить, что возможны смешанные гемодинамические варианты, в таких случаях назначают комбинации гипотензивных препаратов [2, 4].

На втором этапе выбора гипотензивного средства необходимо оценить наличие поражения у пациента органов-мишеней: это может быть головной мозг и его сосуды, сердце (гипертрофия или дилатация левого предсердия и желудочка, коронароангиосклероз с явной или скрытой ишемией миокарда), почки (микроальбуминурия, гиперазотемия).

В соответствии с выявленным органом-мишенью необходимо назначить гипотензивный препарат, обладающий соответствующим органопротективным свойством (кардио-, церебро- или нефропротективным). Доказанными кардиопротективными свойствами обладают ингибиторы АПФ, БРА, БАБ, АК, церебропротективными свойствами – антагонисты кальция. Нефропротективные свойства при АГ, особенно при сочетании АГ и СД, доказаны для ингибиторов АПФ, БРА, а также АК (табл. 3).

Сопоставив гипотензивные препараты из таблиц 2 и 3, необходимо оставить в окончательном списке только те ЛП, которые присутствовали в обоих списках одновременно.

Третий этап выбора оптимального ЛП для лечения АГ посвящен оценке безопасности проводимого лечения. Для решения этой задачи необходимо оценить анамнез (указания на непереносимость или неудовлетворительную переносимость тех или других ЛП). Далее следует проанализировать наличие сопутствующих заболеваний у данного пациента, выявив противопоказания к приему тех или иных препаратов. Например, при наличии в анамнезе бронхиальной астмы противопоказаны препараты из группы БАБ. Эти же препараты, за исключением БАБ, обладающих вазодилатирующими свойствами, противопоказаны пациентам со стенозирующим атеросклерозом артерий нижних конечностей с перемежающейся хромотой. БАБ противопоказаны также при предсердно-желудочковой блокаде выше 1-й степени / брадикардии менее 50/мин. Альфа-блокаторы противопоказаны при сопутствующей стенокардии, поскольку способны вызывать учащение ангинозных приступов. Симпатолитики противопоказаны лицам с язвенной болезнью. АК противопоказаны пациентам с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), т. к. вызывают расслабление нижнего пищеводного сфинктера и

Таблица 2. Распределение гипотензивных препаратов в соответствии с их влиянием на причины артериальной гипертензии

Повышенный сердечный выброс	Повышенное периферическое сопротивление	Повышенный ОЦК
БАБ Агонисты I ₁ -рецепторов Недигидропиридиновые АК	Ингибиторы АПФ БРА Дигидропиридиновые АК Агонисты I ₁ -рецепторов Симпатолитики БАБ с вазодилатирующим действием Альфа-блокаторы	Диуретики

Таблица 3. Распределение гипотензивных препаратов в соответствии с их органопротекторными свойствами

Кардиопротекторные ЛП	Церебропротекторные ЛП	Нефропротекторные ЛП
Ингибиторы АПФ БРА БАБ АК Агонисты I ₁ -рецепторов	АК	Ингибиторы АПФ БРА АК

тем самым могут обострять симптомы ГЭРБ. Верапамил может усугублять запоры и поэтому противопоказан у этой категории больных. Диуретики способны повышать уровень мочевой кислоты в крови, поэтому гиперурикемия и подагра являются для них противопоказаниями. Ряд гипотензивных ЛП способен оказать негативное влияние на течение и исход беременности. Поэтому при ней назначается ограниченный круг гипотензивных ЛП: метилдопа, лабетолол, нифедипин, гидралазин. Таким образом, после третьего этапа выбора в списке останутся ЛП, эффективные и безопасные для пациента с АГ.

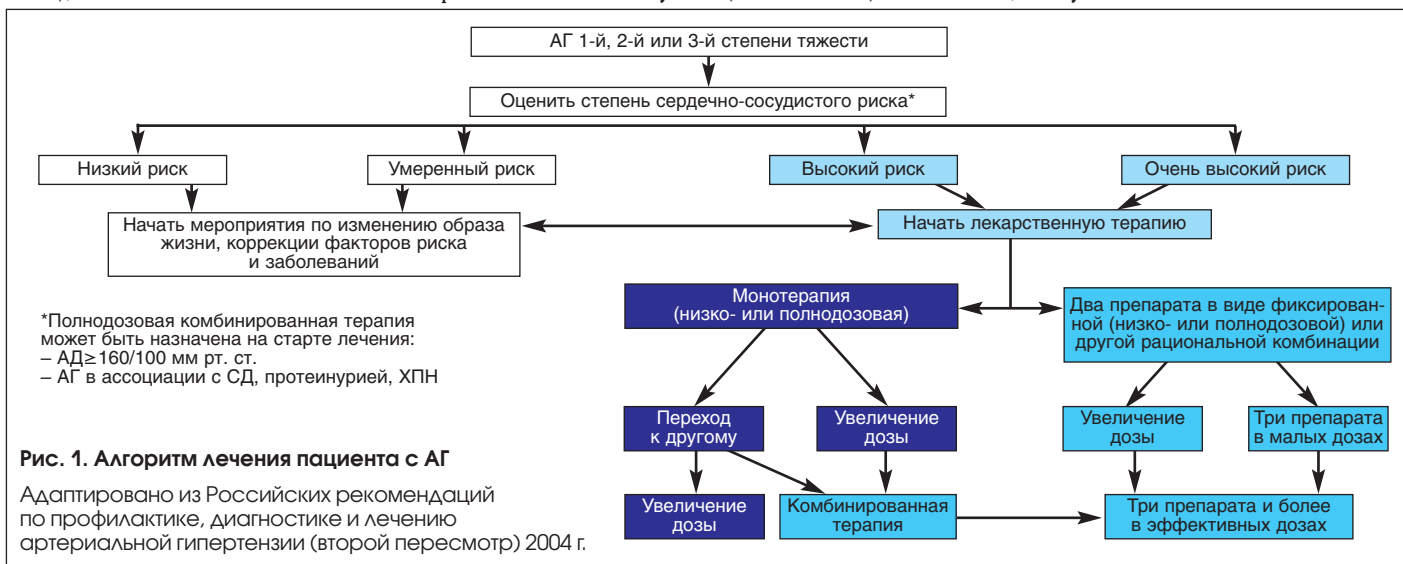
Четвертый, заключительный этап выбора гипотензивного препарата – это этап подбора индивидуальной фармакотерапии. При решении вопроса, какая фармакотерапия показана данному больному (моно- или комбинированная), следует исходить из степени повышения АД и длительности АГ. В случаях мягкой АГ, не корригируемой немедикаментозными методами лечения, и умеренной АГ в ряде случаев возможно проведение монотерапии. Вместе с тем при лечении АГ существует правило: комбинации гипотензивных ЛП с разным механизмом действия предпочтительнее монотерапии высокими дозами. В первых, в комбинации эффект достигается воздействием на разные звенья патогенеза АГ, а во-вторых, при правильно подобранной комбинации побочные эффекты ЛП взаимно нейтрализуются. Так, например, «ускользание» гипотензивного действия за счет активации симпато-адреналовой системы (САС) проявляется при приеме артериолярных вазодилататоров путем увеличения сердечного выброса; при приеме всех гипотензивных средств, кроме диуретиков, – за счет задержки натрия и воды в организме; при приеме диуретиков – за счет активации нейрогормональных систем организма, в частности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [2, 3].

Для поддерживающей гипотензивной терапии показаны препараты длительного действия, с большим периодом полувыведения. Еще одним важным преимуществом препаратов с большой продолжительностью действия является возможность их приема 1–2 р./сут, что способствует повышению приверженности пациентов лечению. В этом отношении представляет интерес БРА кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»), имеющий наибольший период полувыведения из всех препаратов этой группы (более 24 ч), что позволяет добиваться контроля АД также и в ут-

ренние часы. Кроме того, кандесартан имеет преимущества перед другими препаратами в случаях сочетания АГ с ХСН, СД, нефропатией, гипертрофией миокарда левого желудочка сердца.

К настоящему моменту доступны результаты 14 плацебо-контролируемых исследований с кандесартаном у 3377 пациентов с АГ. Суточные дозы препарата составляли от 2 до 32 мг при продолжительности наблюдения от 4 до 12 нед. Исходный уровень ДАД находился в диапазоне от 95 до 114 мм рт. ст. В указанном диапазоне дозировок 2350 больных получали активную терапию кандесартаном, а 1027 пациентов – плацебо. Во всех исследованиях был отмечен значительный гипотензивный эффект кандесартана, который был дозозависимым. Было продемонстрировано отсутствие «эффекта первой дозы», т. е. при приеме первой дозы кандесартана не происходило резкого снижения АД. Как и для других гипотензивных средств, гипотензивный эффект кандесартана нарастал в течение первых 2 нед. и к концу этого срока уже был отчетливо выражен. Аналогично другим гипотензивным средствам максимальный эффект отмечался к концу 1-го мес. терапии, при этом гипотензивный эффект кандесартана не зависел от возраста и пола пациентов. Следует особо отметить хорошую переносимость кандесартана даже в суточной дозе 32 мг. Что же касается устойчивости гипотензивного действия, в исследованиях продолжительностью до 1 года не было отмечено «ускользания» гипотензивного эффекта кандесартана [5–10].

Безопасность кандесартана была оценена в исследованиях, включавших более чем 3600 пациентов, в т. ч. более 3200 больных АГ. У 600 из этих пациентов безопасность препарата была изучена в течение по крайней мере 6 мес., у более чем 200 больных – в течение не менее 1 года. В целом лечение кандесартаном переносилось хорошо, общая частота побочных эффектов при его приеме была сходна с таковой плацебо. Частота отмены препарата из-за побочных эффектов во всех исследованиях у больных АГ (всего 7510) составила 3,3% (108 из 3260) пациентов, получавших кандесартан в качестве монотерапии, и 3,5% (39 из 1106) пациентов, получавших плацебо. В плацебо-контролируемых исследованиях прекращение терапии из-за неблагоприятных клинических событий произошло у 2,4% (57 из 2350) пациентов, получавших кандесартан, и у 3,4% (35 из 1027) пациентов, получавших плацебо. Наиболее



распространенными причинами прекращения терапии кандесартаном были головная боль (0,6%) и головокружение (0,3%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических исследованиях по крайней мере у 1% пациентов, получавших кандесартан (при большей частоте случаев ($n=2350$), чем в группе плацебо ($n=1027$)): боли в спине (3% против 2%), головокружение (4% против 3%), инфекции верхних дыхательных путей (6% против 4%), фарингит (2% против 1%). Побочные эффекты, которые наблюдались в плацебо-контролируемых клинических испытаниях менее чем у 1% пациентов, получавших кандесартан, но встречались приблизительно с той же частотой, что и в группе плацебо: повышенная утомляемость, периферические отеки, боль в груди, головные боли, кашель, синусит, тошнота, боль в животе, диарея, рвота, боли в суставах, альбуминурия [7–10].

По данным контролируемых исследований, клинически значимых изменений в величине стандартных лабораторных показателей, связанных с приемом кандесартана, практически не наблюдалось. Так, крайне редко отмечалось незначительное увеличение уровня мочевины и креатинина в сыворотке крови. Гиперурикемия наблюдалась редко: у 19 (0,6%) из 3260 пациентов, получавших кандесартан, и у 5 (0,5%) из 1106 пациентов, получавших плацебо. Крайне редко происходило незначительное снижение уровня гемоглобина и гематокрита (среднее снижение примерно на 0,2 г/л и 0,5 объемного процента соответственно) у пациентов, получавших кандесартан в качестве монотерапии, более того, оно практически не имело клинического значения. Развитие анемии, лейкопении, тромбоцитопении с последующей отменой наблюдалось только у 1 пациента среди участников всех клинических исследований препарата. Отмечено небольшое увеличение уровня калия в сыворотке крови (в среднем на 0,1 ммоль/л) у пациентов, получавших кандесартан в виде монотерапии, однако оно редко имело клиническое значение. У 1 пациента с застойной СН наблюдалась выраженная гиперкалиемия (калий сыворотки = 7,5 ммоль/л), потребовавшая отмены препарата, однако этот больной параллельно получал спиронолактон. Повышение уровня печеночных ферментов выявлено у 5 пациентов, билирубина – у 2 пациентов [7–10].

При длительной АГ с высокими цифрами следует начинать терапию с комбинации гипотензивных ЛП. В случае неэффективности комбинированной терапии переходят к

назначению препаратов, входящих в состав использовавшейся комбинации в полной дозе или добавляют 3-й препарат в низкой дозировке. Если и эта терапия не приводит к достижению целевых уровней АД, то назначается комбинация 2–3 препаратов в обычных эффективных дозах. До сих пор остается открытым вопрос, каким пациентам можно назначать комбинированную терапию уже на первом этапе лечения. Для принятия решения о том, как же лечить больного с АГ, пришедшего на прием впервые или повторно, мы предлагаем врачам использовать алгоритм, представленный на рисунке 1.

При этом выделяют рациональные и нерациональные комбинации гипотензивных ЛП (рис. 2).

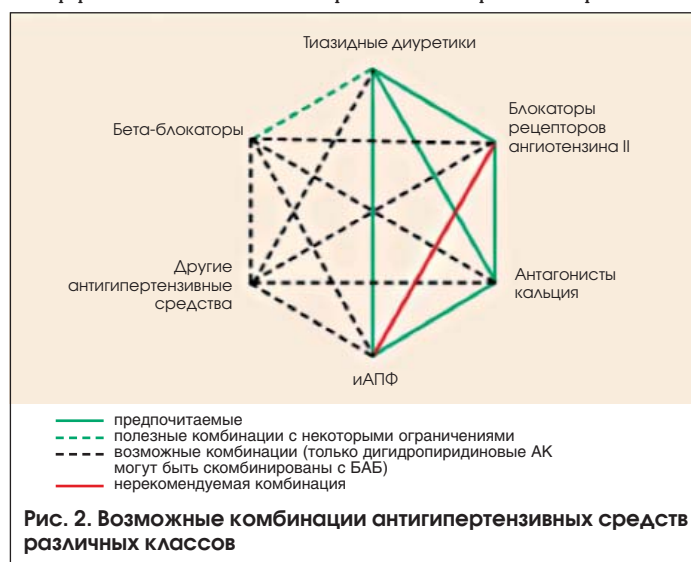
Рациональная комбинированная терапия должна отвечать ряду обязательных условий: безопасность и эффективность компонентов; вклад каждого из них в ожидаемый результат; разные, но взаимодополняющие механизмы действия; более высокая эффективность по сравнению с таковой монотерапии каждым из компонентов; сбалансированность компонентов по биодоступности и продолжительности действия; усиление органопротективных свойств; воздействие на механизмы повышения АД;

Таблица 4. Нежелательные явления гипотензивных средств и возможности их устранения

Препарат А	Нежелательные эффекты препарата А	Корректирующий препарат
Дигидропиридиновые АК	Активация САС, сердцебиение	БАБ
	Периферические отеки	Ингибитор АПФ, БРА
Диуретик	Гипокалиемия, гипомagnesемия, инсулинорезистентность, активация РААС	Ингибитор АПФ, БРА
	Дислипидемия	Альфа-блокатор
БАБ	Задержка натрия, снижение сердечного выброса и почечного кровотока	Диуретик
	Периферический вазоспазм	АК
Альфа-блокатор	Вазодилатация, гипотония первой дозы, постуральная гипотония	БАБ

Таблица 5. Неблагоприятные последствия комбинированного применения гипотензивных препаратов

Препарат А	Препарат Б	Неблагоприятные эффекты, усиливаемые препаратом Б
Диуретик	Вазодилататоры	Гипокалиемия
	БАБ	Гиперкалиемия, дислипидемия
АК (недигидропиридиновый)	БАБ	Атриовентрикулярная блокада, брадикардия
АК (дигидропиридиновый)	Альфа-блокатор	Гипотония
Альфа-блокатор	Диуретик	Гипотония первой дозы, постуральная гипотония
Ингибитор АПФ	Диуретик	Уменьшение скорости клубочковой фильтрации
	Калийсберегающий диуретик	Гиперкалиемия
Гидралазин	Альфа-блокатор	Гипотония
	АК (дигидропиридиновый)	Сердцебиение, ишемия миокарда





уменьшение количества нежелательных явлений и улучшение переносимости. В таблице 4 указаны нежелательные последствия применения гипотензивных препаратов и возможности их устранения при добавлении второго препарата.

Комбинированная терапия не всегда означает усиление гипотензивного эффекта и может привести к нарастанию нежелательных явлений (табл. 5).

Закключение

Алгоритм выбора препарата для лечения АГ направлен на поддержание целевых цифр АД, достижение протективного эффекта в отношении всех органов-мишеней, предотвращение возникновения осложнений и улучшение прогноза жизни больных АГ.

Длительное время препараты БРА рассматривались врачами как резервные средства, назначаемые только в случае плохой переносимости ингибиторов АПФ. Существовало еще два важных препятствия для более широкого применения БРА в клинической практике: меньшая доказательная база БРА по сравнению с таковой ингибиторов АПФ, а также более высокая стоимость лечения БРА по сравнению с ингибиторами АПФ.

В статье представлен алгоритм выбора оптимального гипотензивного препарата, а также приведена доказательная база эффективности и безопасности препарата кандесартан (Гипосарт, компания «Акрихин»). Кандесартан обладает хорошим дозозависимым антигипертензивным эффектом у всех категорий больных АГ и может быть рекомендован для более широкого клинического использования.

Литература

1. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю., Щикота А.М., Ялымов А.А. Особенности комбинированной антигипертензивной терапии в современном лечении артериальной гипертензии // PMJ. 2011. Т. 19. № 26. С. 1630–1639 [Zadionchenko V.S., Shehjan G.G., Timofeeva N.Ju., Shhikota A.M., Jalymov A.A. Osobennosti kombinirovannoj antigipertenzivnoj terapii v sovremennom lechenii arterial'noj gipertenzii // RMZh. 2011. T. 19. № 26. S. 1630–1639 (in Russian)].
2. Веденеева И.А., Головина О.В. Артериальная гипертензия: классификация и лечение. Чебоксары, 1998. 23 с. [Vedenееva I.A., Golovina O.V. Arterial'naja gipertonija: klassifikacija i lechenie. Cheboksary, 1998. 23 s. (in Russian)].
3. Bauchner H., Fontanarosa P.B., Golub R.M. Updated guidelines for management of high blood pressure: Recommendations, review, and responsibility // JAMA. 2013. Vol. 311(5). P. 477–478.
4. Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Тактика лечения осложненной артериальной гипертензии // PMJ. 2011. Т. 19. № 7(401). С. 448–449 [Shehjan G.G., Jalymov A.A. Taktika lechenija oslozhnenoj arterial'noj gipertenzii // RMZh. 2011. T. 19. № 7(401). S. 448–449 (in Russian)].
5. Кобалава Ж.Д., Склизкова Л.А., Тарапата Н.П. Обоснование, опыт и перспективы применения кандесартана цилексетила // Клин. фармакол. тер. 2001. № 1. С. 92–96 [Kobalava Zh.D., Sklizkova L.A., Tarapata N.P. Obosnovanie, opyt i perspektivy primeneniya kandesartana cileksetila // Klin. farmakol. ter. 2001. № 1. S. 92–96 (in Russian)].
6. Easthope S.E., Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension // Drugs. 2002. Vol. 62. P. 1253–1287.
7. Kasanuki H., Hagiwara N., Hosoda S. et al. HJCREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HJ-CREATE) // Eur. Heart J. 2009. Vol. 30. P. 1203–1212.
8. Lithell H., Hansson L., Skoog I. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J. Hypertens. 2003. Vol. 21. P. 875–886.
9. Mogensen C.E., Neldam S., Tikkanen I. et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study // BMJ. 2000. Vol. 321. P. 1440–1444.
10. Ogihara T., Fujimoto A., Nakao K. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial // Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 2008. Vol. 6(9). P. 1195–1201.

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- **Доказанная органопротекция¹**
- **Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²**
- **Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²**

**Производитель – фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша**

*Гиляревский С. Р., Голшмид М. В., Кузьмина И. М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее // Журнал Сердечная Недостаточность. Том 16, №5, 2015. – С.303-310.

¹ Kjeldsen S.E. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // Journal of Hypertension. – 2010. – №24. – P. 263-273

² Mancini G. et al. Comparison of Angiotensin II Receptor Blockers: Impact of Missed Doses of Candesartan Cilexetil and Losartan in Systemic Hypertension // AJC. – 1999. – №84. – P. 285

НА ПРАВАХ РЕКЛАМЫ РУ ЛП-002665
Информация для медицинских и фармацевтических работников



акрихин

Люди заботятся о Людах

Комбинация или монотерапия? Лечение артериальной гипертензии у пациентов с разной степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений

Д.М.Н. С.С. Давыдова

НИИ урологии и интервенционной радиологии им. Н.А. Лопаткина – филиал ФГБУ «НМИИРЦ» МЗ РФ, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель настоящей работы – описание клинических случаев пациентов с АГ и абсолютно разным риском развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), а также с сопутствующей патологией.

Рассматриваются разные подходы к терапии АГ – от монотерапии до комбинированной. Показана высокая эффективность монотерапии АГ сартаном (азилсартана медоксомил) и комбинацией азилсартана медоксомила с хлорталидоном в препарате Эдарби® Кло в достижении целевого АД. Коррекция сопутствующих заболеваний – залог успеха лечения пациентов с АГ.

Клинические случаи: у пациентов 48 и 60 лет с низким и высоким риском развития ССО по шкале SCORE и АГ достигнуты целевые цифры АД посредством назначения азилсартана медоксомила (Эдарби®) и комбинированного препарата азилсартана медоксомила и хлорталидона (Эдарби® Кло). На фоне подобранной терапии отмечена положительная динамика течения АГ у пациента с низким риском развития ССО. У пациента с высоким риском развития ССО терапия включает в себя не только препарат для снижения АД, но и atorvastatin, а также СИПАП-терапию с целью коррекции синдрома обструктивного апноэ сна (СОАС).

Заключение: представленные клинические примеры полноценно иллюстрируют выбор врача в пользу монотерапии и комбинации лекарственных препаратов для лечения АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, монотерапия, комбинированное лечение артериальной гипертензии, сартаны, азилсартана медоксомил, хлорталидон, синдром обструктивного апноэ сна, риск развития ССО, шкала SCORE.

Для цитирования: Давыдова С.С. Комбинация или монотерапия? Лечение артериальной гипертензии у пациентов с разной степенью риска развития сердечно-сосудистых осложнений // PMЖ. 2017. № 4. С. 302–306.

ABSTRACT

Combination or monotherapy? Treatment of hypertension in patients with different degrees of cardiovascular complications risk
Davydova S.S.

Research Institute of Urology and Interventional Radiology named after N.A. Lopatkin - branch of National Medical Radiological Research Center, Moscow

The aim of the article is to describe clinical cases of patients with hypertension and different risks of cardiovascular complications and comorbidities. Various approaches to the treatment of hypertension from monotherapy to a combination therapy are discussed. A therapy with sartan (Azilsartan medoxomil) alone and in combination with Chlorthalidone (in Edarbyclor) showed its high efficiency in achieving target blood pressure. Correction of comorbidities is the key to success in the treatment of patients with hypertension.

Clinical cases. Patients aged 48 and 60 years with low and high risk of cardiovascular complications on SCORE and hypertension scale achieved the target blood pressure numbers by administration of azilsartan medoxomil (Edarbi) and a combined drug with azilsartan medoxomil and chlorthalidone (Edarbyclor). On the top of already administered therapy there was an improvement in the course of hypertension in a patient with low cardiovascular complications risk. The therapy of the patient with a high cardiovascular complications risk includes both the preparation to reduce blood pressure and atorvastatin, as well as a Constant Positive Airway Pressure (CPAP) therapy for obstructive sleep apnea correction.

Conclusion. The presented clinical examples fully illustrate the choice of a physician in favor of monotherapy and combinations of drugs in the treatment of hypertension.

Key words: arterial hypertension, monotherapy, combined treatment of arterial hypertension, sartan, azilsartan medoxomil, chlorthalidone, obstructive sleep apnea, cardiovascular complications risk, SCORE scale.

For citation: Davydova S.S. Combination or monotherapy? Treatment of hypertension in patients with different degrees of cardiovascular complications risk // RMJ. 2017. № 4. P. 302–306.

В Российской Федерации распространенность артериальной гипертензии (АГ) по-прежнему остается на высоком уровне, однако лишь 1/5 часть всех больных этим заболеванием контролирует артериальное давление (АД). Поэтому актуальность эффективного лечения заболевания,

грозящего летальными осложнениями и инвалидизацией пациентов, несомненна. АГ – это доказанный фактор риска развития сердечно-сосудистых (инфаркт миокарда, ИБС, сердечная недостаточность), цереброваскулярных (инсульт, транзиторная ишемическая атака) и почечных заболеваний [1].

Как правило, больные АГ имеют разную степень риска развития ССО, чаще всегоотягощенный профиль риска. Так, И.Е. Чазова и соавт. показали, что АГ положительно ассоциируется с нарушениями липидного обмена, ожирением и другими факторами [2], которые влияют на выбор терапии и ее эффективность. Очевидно, что при назначении лекарственной терапии больным гипертонией необходимо учитывать степень риска. Этому требуют и современные рекомендации по ведению больных с АГ. При низком и умеренном риске лечение может начаться с монотерапии, при высоком и очень высоком — с комбинированной, причем предпочтение должно отдаваться фиксированным комбинациям [3].

При лечении пациента с АГ главная задача врача — достичь целевого АД. Именно достижение целевого АД приводит к уменьшению частоты сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смертности. С такими сопутствующими состояниями, как сахарный диабет 2-го типа, метаболический синдром, ожирение, хроническая болезнь почек особенно сложно достичь целевого уровня АД [4]. При этом большое число лиц с повышенным АД не принимают антигипертензивные препараты. Так, в исследовании ЭССЕ-РФ было показано, что 57% мужчин и 37% женщин с повышенным АД не применяют лекарственную терапию [5]. Следует подчеркнуть и тот факт, что количество медикаментозных препаратов велико, а это нередко ставит врача в сложное положение при принятии решения о наиболее рациональном выборе.

Согласно Российским и Европейским рекомендациям по лечению АГ, в терапии могут быть использованы следующие 5 классов препаратов: ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА), антагонисты кальция (АК), бета-адреноблокаторы (β-АБ) и тиазидные диуретики. В настоящее время кардиологам и терапевтам хорошо известны и оптимальные комбинации антигипертензивных препаратов: иАПФ/БРА и диуретики, АК и иАПФ/БРА, АК и β-АБ [6].

После оценки суммарного сердечно-сосудистого риска

определяется индивидуальная тактика ведения пациента. Одним из первоочередных мероприятий является принятие решения о целесообразности начала антигипертензивной терапии. Согласно современным рекомендациям ESC 2013 г., показания к терапии определяются на основании величины риска, который оценивается по общепринятой шкале SCORE (рис. 1) [7].

Монотерапия оправдана при низком и умеренном риске, при высоком и очень высоком риске должна быть назначена комбинированная терапия. Фиксированные комбинации в этом случае особенно предпочтительны, т. к. повышают приверженность терапии.

Чаще всего при лечении АГ в нашей стране используются иАПФ. Препараты этой группы стабильно удерживают лидирующие позиции среди назначений и в Италии, на Украине и в Великобритании [8, 9].

В настоящее время значительно расширились и показания к назначению БРА. Считают, что не стоит дожидаться кашля на фоне приема иАПФ, чтобы отдать предпочтение в лечении АГ сартанам. При таких состояниях и заболеваниях, как гипертрофия миокарда левого желудочка, хроническая сердечная недостаточность, пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, диабетическая нефропатия, протеинурия и пожилой возраст пациентов необходимо назначить БРА пациенту с АГ [10].

Более 2-х лет в России врачи используют в лечении АГ такой представитель БРА, как препарат Эдарби® (азилсартана медоксомил). Эффективность препарата в достижении целевого АД сегодня не вызывает сомнений. Для комбинированного лечения АГ применяется комбинация азилсартана медоксомила с диуретиком хлорталидоном (препарат Эдарби® Кло). Данная комбинация БРА и тиазидного диуретика в препарате Эдарби® Кло — оптимальный выбор для лечения АГ у пациентов с высоким и очень высоким риском.

Цель настоящей статьи — описание клинических случаев пациентов с АГ, нуждающихся в монотерапии и комбинированной терапии основного заболевания. Препаратами

выбора представлены сартан (азилсартана медоксомил) в качестве монотерапии и комбинация сартана (азилсартана медоксомила) и тиазидного диуретика (хлорталидон) в качестве комбинированного лечения АГ.

Клинический случай № 1

Больной К., 48 лет, обратился за консультацией врача-кардиолога в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России по поводу частого повышения АД, особенно в периоды стресса и психоэмоционального напряжения. Пациент предъявлял жалобы на повышение АД до 160/90 мм рт. ст.

Из анамнеза известно, что повышение АД беспокоит не более 1 года. Отмечает, что АД особенно повышается в период выполнения оперативных вмешательств, т. к. работает хирургом и проводит операции. Регулярного лечения не получал никогда. Обследование проходит в рамках программы диспансеризации на рабочем месте. С целью снижения АД принимал каптоприл под язык. Несмотря на прием препарата, АД не снижалось до нормаль-

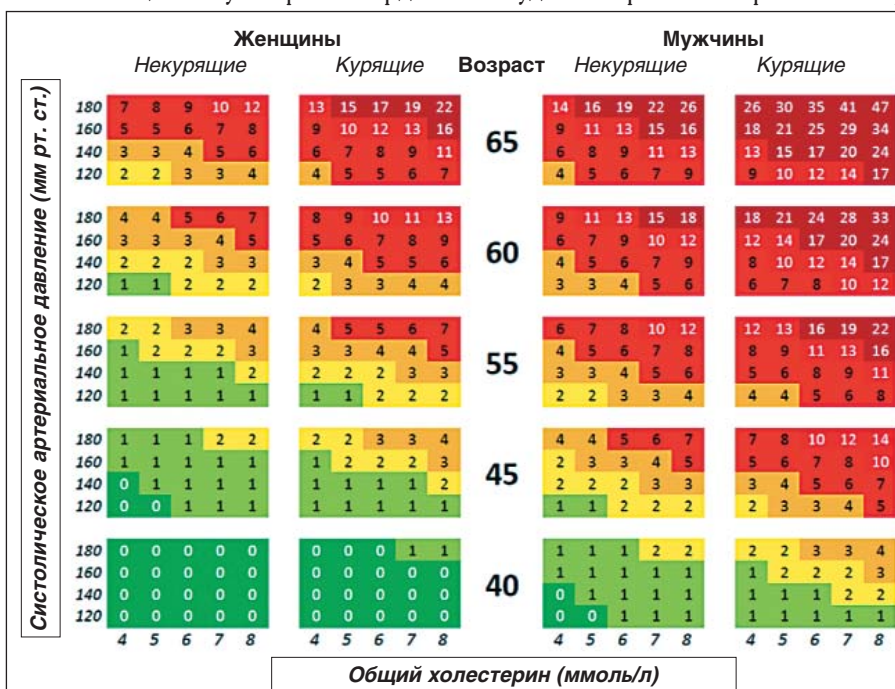


Рис. 1. Шкала SCORE (7)

ного. В последнюю неделю принимал эналаприл 20 мг/сут, но отметил сильный сухой кашель, в связи с чем от приема препарата отказался. Пациент не курит. Наследственность по ССЗ неотягощена. В связи с отсутствием контроля АД, опасностью развития осложнений, в т. ч. и во время выполнения операций, для подбора эффективной терапии больной обратился в ФГБУ «НИИ урологии».

Во время осмотра состояние удовлетворительное. Повышенного питания. Объем талии (ОТ) – 105 см. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца ритмичные, ЧСС – 60 уд./мин. АД на левой руке – 160/90 мм рт. ст., на правой – 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков голеней нет.

Лабораторные данные

Клинический анализ крови: Hb – 145 г/л, эритроциты – $5,63 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,6 \times 10^9$ /л, СОЭ – 8 мм/ч.

Клинический анализ мочи: цвет светло-желтый, уд. вес – 1025, реакция – 5,0, белок и глюкоза отсутствуют, умеренное количество плоского эпителия, лейкоциты – 1–2 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения.

Биохимический анализ крови: креатинин – 74 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 110 мл/мин, мочевины – 6,13 ммоль/л, глюкоза крови – 5,1 ммоль/л, общий белок – 78,5 г/л, АЛТ – 15 ед/л, АСТ – 13 ед/л, холестерин – 4,0 ммоль/л, ЛПНП – 2,9 ммоль/л, ЛПВП – 1,2 ммоль/л, ТГ – 1,04 ммоль/л, калий – 3,7 ммоль/л.

Исследование системы гемостаза: протромбиновое время – 10,3 с, МНО – 1,0, ПТИ – 85,8%, АЧТВ – 25,4 с, фибриноген – 2,2 г/л, тромбиновое время – 14,2 с.

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС – 65/мин, нормальное направление ЭОС.

С учетом клиники, высоких «привычных» цифр АД, ОТ выше нормы, отсутствия обследования с целью выяснения причины АГ было продолжено обследование больного.

Результаты обследования

С целью выявления стеноза почечных артерий как одной из причин вторичной АГ провели УЗИ почек.

УЗИ почек: правая почка: расположение и форма обычные. Размеры – $11 \times 4,3$ см. Контуры ровные, четкие. Чашечно-лоханочная система не расширена и не деформирована. Конкрементов нет, дополнительные структуры не определяются. Паренхима диффузно-однородная, средней эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка не нарушена, толщина – в пределах нормы (норма в среднем сегменте – 12–20 мм). Левая почка: расположение и форма обычные. Размеры – $10,7 \times 5,5$ см. Контуры ровные, четкие. Чашечно-лоханочная система не расширена и не деформирована. Конкрементов нет, дополнительные структуры не определяются. Паренхима диффузно-однородная, средней эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка не нарушена, толщина – в пределах нормы (норма в среднем сегменте – 12–20 мм). Дуплексное сканирование почечных артерий: при исследовании в цветовом доплеровском и импульсно-волновом доплеровском режимах регистрируется симметричный кровоток без признаков гемодинамически значимого стенозирования.

Эхо-КГ: ЛЖ не расширен, КСР – 23 мм, КДР – 40 мм, УО – 52 мл, ФВ – 69%, ЛП – 3,3 см, АО – 3,2 см, ПЖ – 3,2 см, не расширен, ПП – $3,5 \times 4,2$, ЛА – 1,8 мм, не расширена, МЖП – 1,0 см, ЗС – 1,0 см, регургитации на клапанах не выявлено. Заключение: камеры сердца не расширены.

При КДГ патологические потоки не определяются. Глобальная сократимость миокарда в норме.

С целью выявления периферического атеросклероза и оценки состояния брахиоцефальных артерий пациенту выполнено *цветовое дуплексное сканирование* внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Комплекс интима-медиа не утолщен – 0,9 (норма – 1,0), атеросклеротические бляшки (АСБ) не выявлены. Отмечается выраженная непрямолинейность хода позвоночных артерий между поперечными отростками шейных позвонков, что, возможно, обусловлено остеохондрозом шейного отдела позвоночника. Внутренние яремные вены не расширены.

Наличие АГ требует оценки риска ССО по шкале SCORE, что в данном случае соответствует 1% и низкому риску развития осложнений.

С учетом отсутствия регулярной терапии, низкого риска развития ССО по шкале SCORE нами было принято решение начать лечение АГ с монотерапии. Принимая во внимание выраженный кашель на фоне приема иАПФ (эналаприл), ОТ выше нормы, активный образ жизни пациента, его профессиональную деятельность и нежелание принимать много лекарственных препаратов, мы назначили препарат Эдарби® 40 мг (азилсартана медоксомил 40 мг) – ежедневно утром 1 таблетку под контролем АД. Очевидно, что низкий риск развития ССО при АГ у данного пациента дает возможность назначать монотерапию.

На фоне терапии в течение 1-й нед. мы отметили снижение АД до 130–140/90 мм рт. ст. Во время осмотра через 1 нед. от начала терапии больной отметил хорошую переносимость препарата, отсутствие повышения АД до 160/90 мм рт. ст., в т. ч. во время выполнения хирургических вмешательств. Уровни калия и креатинина крови на фоне приема препарата оставались в норме.

С целью оценки реакции АД на физическую нагрузку и эффективности подобранной терапии, а также диагностики ишемической болезни сердца (ИБС) больному была выполнена велоэргометрическая (ВЭМ) проба. Заключение: тест на ИБС отрицательный. Нормотензивный тип реакции АД. Нарушения ритма сердца не выявлено. Начальное АД – 135/85 мм рт. ст., максимальное АД – 200/100 мм рт. ст., максимальная нагрузка – 125 W, 5,4 МЕТ. АД в восстановительном периоде – 140/80 мм рт. ст.

Мы выполнили пациенту суточное мониторирование АД (СМАД) на фоне терапии через 3 нед. от начала приема препарата. Заключение СМАД: за время мониторирования в течение 23 ч 33 мин среднее АД – 120/73 мм рт. ст. Среднее дневное АД – 119/70 мм рт. ст., среднее ночное АД – 101/65 мм рт. ст.

Таким образом, на фоне терапии сартаном (азилсартана медоксомил) у пациента с АГ и низким риском ССО удалось добиться целевого уровня АД 120/70 мм рт. ст. Согласно клиническим рекомендациям, у пациентов моложе 60 лет абсолютно оправданно снижение АД до 120/70 мм рт. ст.

Больному также были рекомендованы дозированные физические нагрузки, посещение бассейна, снижение веса и регулярный прием Эдарби® 40 мг.

Клинический случай № 2

В тот же временной промежуток в ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России по поводу повышенного АД обратился *больной С., 60 лет*, за консультацией врача-кардиолога. Из анамнеза известно, что повышение АД беспокоит около 2-х лет, с максимальными подъемами до 180/100 мм рт. ст.

Лечение у терапевта в поликлинике по месту жительства оказалось недостаточно эффективным, несмотря на четкое выполнение рекомендаций и регулярный прием препаратов гипотиазид 12,5 мг утром и амлодипин 5 мг. АД на фоне терапии – 150–160/90–100 мм рт. ст. Пациент курит много лет около пачки сигарет в день. Наследственность по ССЗ неотягощена. В последний год появились головные боли и сонливость днем. По поводу выраженного храпа за медицинской помощью не обращался.

Во время осмотра состояние удовлетворительное. Нормального питания. ОТ – 85 см. В легких дыхание везикулярное. Тоны сердца приглушены, ритмичные, ЧСС – 65 уд./мин. АД на левой руке – 160/90 мм рт. ст., на правой руке – 150/90 мм рт. ст. Живот мягкий, безболезненный. Отеков голеней нет.

Лабораторные данные

Клинический анализ крови: Hb – 140 г/л, эритроциты – $5,63 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,9 \times 10^9$ /л, СОЭ – 5 мм/ч.

Клинический анализ мочи: цвет светло-желтый, уд. вес – 1030, реакция – 5,0, белок и глюкоза отсутствуют, умеренное количество плоского эпителия, лейкоциты – 0–1 в поле зрения, эритроциты – 0 в поле зрения, соли мочевой кислоты – умеренное количество.

Биохимия крови: креатинин – 67 мкмоль/л, СКФ по CKD-EPI – 92 мл/мин, мочевины – 7,27 ммоль/л, глюкоза крови – 5,3 ммоль/л, общий белок – 80 г/л, АЛТ – 19 ед/л, АСТ – 12 ед/л, холестерин – 5,2 ммоль/л, ЛПНП – 2,2 ммоль/л, ЛПВП – 0,88 ммоль/л, ТГ – 1,04 ммоль/л, калий – 5,0 ммоль/л.

Исследование системы гемостаза: протромбиновое время – 10,1 с, МНО – 1,0, ПТИ – 84%, АЧТВ – 27,5 с, фибриноген – 2,9 г/л, тромбиновое время – 18,1 с.

В связи с повышенной сонливостью днем были исследованы гормоны щитовидной железы: ТТГ – 1,44 мМЕ/л (норма – 0,4–4), свободный тироксин (Т4) – 12,7 нмоль/л (норма – 10,5 – 23,2).

Результаты обследования

ЭКГ: ритм синусовый с ЧСС 63/мин, нормальное направление ЭОС.

С учетом клиники, высоких «привычных» цифр АД, выраженной дневной сонливости обследование больного было продолжено. С целью выявления стеноза почечных артерий провели УЗИ почек.

УЗИ почек: правая почка: расположение и форма обычные. Размеры – 11×6,2 см. Контуры ровные, четкие. Чашечно-лоханочная система не расширена и не деформирована. Конкрементов нет, дополнительные структуры не определяются. Паренхима диффузно-однородная, средней эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка не нарушена, толщина – в пределах нормы (норма в среднем сегменте – 12–20 мм). Левая почка: расположение и форма обычные. Размеры – 11,7×5,8 см. Контуры ровные, четкие. Чашечно-лоханочная система не расширена и не деформирована. Конкрементов нет, дополнительные структуры не определяются. Паренхима диффузно-однородная, средней эхогенности, кортико-медуллярная дифференцировка не нарушена, толщина – в пределах нормы (норма в среднем сегменте – 12–20 мм). Дуплексное сканирование почечных артерий: при исследовании в цветовом доплеровском и импульсно-волновом доплеровском режимах регистрируется симметричный кровоток без признаков гемодинамически значимого стенозирования.



эдарби®
азилсартана медоксомил
40 мг • 80 мг таблетки

**РАННЕЕ
НАЧАЛО ДЕЙСТВИЯ
ЗНАЧИМЫЙ ЭФФЕКТ
УЖЕ НА 2-й НЕДЕЛЕ ТЕРАПИИ¹⁻⁴**

**ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ*
В СНИЖЕНИИ АД¹⁻⁴**

**СТАБИЛЬНЫЙ
КОНТРОЛЬ АД
В ТЕЧЕНИЕ
24 ЧАСОВ¹⁻⁴**

УВЕРЕННОЕ ПРЕВОСХОДСТВО**

*Валсартан, олометасартан.

**Статистически значимое превосходство в снижении клинического систолического АД vs. валсартан 320 мг и олометасартан 40 мг^{1,4}.

Информация для специалистов здравоохранения

1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби®, таблетки 20 мг, 40 мг, 80 мг. Рег. уд. ЛП-002359 от 03.02.2014.

2. Bakris G., et al. J Clin Hypertens (Greenwich). 2011; 13(2): 81–8.

3. Sica D., et al. J Clin Hypertension (Greenwich). 2011; 13: 467–472.

4. White W., et al. Hypertension. 2011; 57(3): 413–20.

СОКРАЩЕННАЯ ИНФОРМАЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Торговое название: Эдарби®. **Международное непатентованное название (МНН):** азилсартана медоксомил. Лекарственная форма и дозировка: таблетки 20 мг, 40 мг и 80 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к активному веществу и другим компонентам препарата; беременность; одновременный прием препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом или нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации < 60 мл/мин/1,73 м²); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); тяжелые нарушения функции печени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** Эдарби® принимают внутрь один раз в сутки. Рекомендованная начальная доза – 40 мг 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата можно увеличить до максимальной – 80 мг 1 раз в сутки. В случае недостаточного контроля АД в монотерапии препаратом Эдарби® возможно его одновременное применение с другими гипотензивными средствами. Эдарби® следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае пропуска приема очередной дозы пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Эдарби®. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** головокружение, диарея, повышение активности креатинфосфокиназы, выраженное снижение АД, тошнота, сыпь, зуд, мышечные спазмы, повышение концентрации креатинина, гиперурикемия, повышенная утомляемость, периферические отеки. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по медицинскому применению. С осторожностью:** тяжелая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); почечная недостаточность тяжелой степени (клиренс креатинина < 30 мл/мин); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояния, сопровождающиеся снижением объема циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; при одновременном применении с большими дозами диуретиков; первичный гиперальдостеронизм; гиперкалиемия; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет.

Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.

№ RU/E04/0317/0007

ООО «Такеда Фармасьютикалс»:

119048, г. Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1.

Тел. +7 (495) 933 5511; факс +7 (495) 502 1625.

Рег. уд. ЛП-002359. Дата выпуска рекламы: март 2017.

Реклама

ЭХО-КГ: ЛЖ не расширен, КСР – 28 мм, КДР – 43 мм, УО – 55 мл, ФВ – 65%, ЛП – 3,7 см, АО – 3,1 см, ПЖ – 3,2 см, не расширен, ПП – 3,7×4,6, ЛА – 2 мм, не расширена, МЖП – 1,2 см, ЗС – 1,2 см, регургитации на клапанах не выявлено. Заключение: камеры сердца не расширены. При КДГ патологические потоки не определяются. Глобальная сократимость миокарда – в норме. Гипертрофия миокарда ЛЖ. Изменение диастолической функции ЛЖ с преобладанием предсердного компонента (1 тип).

С целью выявления периферического атеросклероза и оценки состояния брахиоцефальных артерий пациенту выполнили *цветовое дуплексное сканирование* внечерепных отделов брахиоцефальных артерий. Комплекс интима-медиа не утолщен – 0,9 (норма – 1,0). АСБ не выявлено. Внутренние яремные вены не расширены.

Мы также провели оценку риска ССО по шкале SCORE. Риск у пациента составляет 14%, что соответствует высокому риску развития ССО.

Нами было назначено лечение с учетом клиники, данных обследования и выявления бессимптомного поражения миокарда в виде гипертрофии ЛЖ. Пациенты с высоким риском развития ССО нуждаются в комбинированной терапии АГ. Больной стал получать препарат Эдарби® Кло 40/12,5 мг (азилсартана медоксомил 40 мг и хлорталидон 12,5 мг) – ежедневно утром 1 таблетку под контролем АД. Комбинация двух лекарственных препаратов в одной таблетке всегда повышает приверженность пациентов терапии.

На фоне терапии в течение 1-й нед. мы отметили снижение АД до 150/90 мм рт. ст. По поводу выраженного храпа пациент был консультирован оториноларингологом. Патологии во время осмотра не выявлено. Затем последовала консультация сомнолога, в процессе обследования у пациента был диагностирован синдром обструктивного апноэ сна (СОАС). По рекомендации врача к терапии АГ была добавлена неинвазивная вентилизация с помощью аппарата для создания постоянного положительного давления в дыхательных путях – так называемая СИПАП-терапия. В настоящее время не вызывает сомнений тот факт, что у больных АГ частота встречаемости СОАС составляет практически 40%. Для таких пациентов с сочетанной патологией очень характерна категория «non-dipper» по данным СМАД.

Во время осмотра через 2 нед. от начала антигипертензивной и СИПАП-терапии больной отметил не только нормализацию АД, но и исчезновение дневной сонливости. Уровень калия в крови на фоне приема препарата, в составе которого есть тиазидный диуретик хлорталидон, сохранился 4,9–5,2 ммоль/л.

Мы выполнили пациенту суточное мониторирование АД (СМАД) на фоне терапии через 3 нед. от начала лечения. Заключение СМАД: за время мониторирования в течение 24 ч среднее АД – 125/63 мм рт. ст. Среднее дневное АД – 122/70 мм рт. ст., среднее ночное АД – 106/68 мм рт. ст.

Таким образом, на фоне терапии сартаном (азилсартана медоксомил) и тиазидным диуретиком (хлорталидон) в составе препарата Эдарби® Кло у пациента с АГ, высоким риском ССО и СОАС удалось добиться целевого уровня АД 120/70 мм рт. ст.

Больному также были рекомендованы отказ от курения, дозированные физические нагрузки. Кроме того, к терапии был добавлен статин (аторвастатин) в дозе

20 мг/сут с учетом высокого риска развития ССО и ЛПНП 2,2 ммоль/л (целевое значение в этой клинической ситуации – 1,8 ммоль/л). Настоятельно рекомендованы регулярный прием Эдарби® Кло 40/12,5 мг, наблюдение у сомнолога и СИПАП-терапия.

Заключение

Представленные клинические примеры полноценно иллюстрируют разнообразное течение АГ, а также разные риски развития ССО по шкале SCORE, что определяет разные подходы к терапии и объясняет использование монотерапии или комбинированной терапии в зависимости от клинической ситуации.

Очень ярко показана эффективность терапии АГ сартаном (азилсартана медоксомил) и комбинацией этого препарата с диуретиком хлорталидоном (препарат Эдарби® Кло) в достижении целевого АД. Очевидно, что при наличии сопутствующих заболеваний их терапия имеет огромное значение для достижения должного АД. Так, СОАС затрудняет лечение АГ и ухудшает самочувствие пациента. Только совместная работа интернистов с таким больным позволяет добиться компенсации сопутствующей патологии и более быстрого достижения целевого АД.

Литература

- Моисеев В.С., Мухин Н.А., Смирнов А.В., Кобалава Ж.Д., Бобкова И.Н. и соавт. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардионепропротекции // Клиническая фармакология и терапия. 2014. Т. 23. № 3. С. 4–27 [Moiseev V.S., Muhin N.A., Smirnov A.V., Kobalava Zh.D., Bobkova I.N. i soavt. Serdechno-sosudistyj risk i hronicheskaja bolez'ny' pochek: strategii kardionefroprotekcii // Klinicheskaja farmakologija i terapija. 2014. T. 23. № 3. S. 4–27 (in Russian)].
- Чазова И.Е., Жернакова Ю.В., Ощепкова Е.В. и соавт. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией // Кардиология. 2014. Т. 54. № 10. С. 5–14 [Chazova I.E., Zhernakova Ju.V., Oshhepkova E.V. i soavt. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyh zabolevanij v rossijskoj populjacii bol'nyh arterial'noj gipertoniej // Kardiologija. 2014. T. 54. № 10. S. 5–14 (in Russian)].
- Чазова И.Е. и др. Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов) // Системные гипертензии. 2010. № 3. С. 5–26 [Chazova I.E. i dr. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii (Rekomendacii Rossijskogo medicinskogo obshhestva po arterial'noj gipertonii i Vserossijskogo nauchnogo obshhestva kardiologov) // Sistemnye gipertenzii. 2010. № 3. S. 5–26 (in Russian)].
- Zweiten P.A. Beneficial combinations of two or more antihypertensive drugs // European Society of Hypertension Scientific Newsletter. 2003. Vol. 4. P. 16.
- Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и соавт. Артериальная гипертензия среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования ЭССЕ // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 14. № 4. С. 4–14 [Bojcov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. i soavt. Arterial'naja gipertonija sredi lic 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovanija JeSSE // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2014. T. 14. № 4. S. 4–14 (in Russian)].
- Mancia G., Fagard R., Narkiewicz K. 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) // J Hypertens. 2013. Vol. 31. P. 1281–1357.
- The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection and Evaluation and Treatment of High Blood Pressure // G.A.M.A. 2003. Vol. 289. P. 2560–2572.
- Оганов Р.Г., Тимофеева Т.Н., Колтунов И.Е. и соавт. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. Т. 10. № 1. С. 9–13 [Oganov R.G., Timofeeva T.N., Koltunov I.E. i soavt. Jepidemiologija arterial'noj gipertonii v Rossii. Rezul'taty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011. T. 10. № 1. S. 9–13 (in Russian)].
- Tocci G., Ferrucci A., Pontremoli R. et al. Trends in blood pressure levels and control in Italy: Comparative analysis of clinical data from 2000–2005 and 2006–2011 hypertension surveys // High Blood Press. Cardiovasc. Prev. Nature Publishing Group. 2014. Vol. 21(4). P. 300–301.
- Yusuf S., Teo K.K., Pogue J. et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events // N. Engl. J. Med. Massachusetts Medical Society. 2008. Vol. 358(15). P. 1547–1559.

Клинический случай вероятного инфекционного эндокардита аортального клапана, вызванного внутриклеточной инфекцией

Д.П. Покусеева, к.м.н. И.А. Аниховская

ФГБНУ «НИИ общей патологии и патофизиологии», Москва

Клиническая база ФГБНУ «НИИОПП» – ООО «Клинико-диагностическое общество», Москва

РЕЗЮМЕ

В статье приводится случай первичного затяжного инфекционного эндокардита нативного аортального клапана у женщины 65 лет, находящейся под диспансерным наблюдением. Рассмотрены возможности постановки данного диагноза у спорных больных с нетипичными проявлениями. Особенность течения заболевания была в том, что оно протекало малосимптомно, без эпизодов характерных обострений в анамнезе. Пациентка не предъявляла при осмотре типичных жалоб. Лабораторные анализы были изменены, но не соответствовали критериям инфекционного эндокардита. Полученные при трансторакальной ЭхоКГ данные об аортальной регургитации средней степени тяжести не вызвали у исследователя или лечащего врача изменения тактики ведения пациентки. Пациентка получала терапию острого неинфекционного пиелонефрита. В ходе наблюдения отмечалось развитие миокардита, что также было расценено в отрыве от изменений аортального клапана. Только проведение трансторакального ЭхоКГ в динамике, сопоставление вновь полученных данных с лабораторными анализами дали возможность предположить наличие инфекционного поражения аортального клапана, а диагностика по запатентованному методу СОИС-ИФА и микро-ЛАЛ-тест – выявить возможного возбудителя. Особенностью данного случая было еще и то, что изменения аортального клапана были первично расценены неверно, и пациентке длительное время не назначалась необходимая терапия.

Ключевые слова: инфекционный эндокардит, микоплазменная и хламидийная инфекции, эндотоксин.

Для цитирования: Покусеева Д.П., Аниховская И.А. Клинический случай вероятного инфекционного эндокардита аортального клапана, вызванного внутриклеточной инфекцией // РМЖ. 2017. № 4. С. 307–311.

ABSTRACT

A clinical case of a probable infective endocarditis of the aortic valve caused by intracellular infection

Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A.

Scientific-Research Institute of General Pathology and Pathophysiology, Moscow

Clinical Base of Scientific-Research Institute of General Pathology and Pathophysiology LLC "Clinico-Diagnostic Society", Moscow

The article describes the case of a protracted primary infective endocarditis of the native aortic valve in a 65-year-old woman under clinical observation. The article considers the possibility of setting this diagnosis in controversial patients with atypical manifestations. The peculiarity of the case was that it proceeded with a few symptoms, without the characteristic episodes of exacerbations in anamnesis. The patient did not present typical complaints during examination. Laboratory tests were altered, but did not meet the criteria of infective endocarditis. The transthoracic EchoCG data concerning moderate aortic regurgitation did not make the researcher or the doctor change the tactics of managing the patient. The patient received therapy against acute non-obstructive pyelonephritis. During the observation, the development of myocarditis was noted, which was also evaluated in isolation from the changes in the aortic valve. Only carrying out transthoracic echocardiogram in dynamics and comparing the newly obtained data with laboratory analyzes made it possible to assume the presence of an infectious lesion of the aortic valve, and the diagnosis made by the patented method of SAIS-EIA (screening assessment of immunological status) and micro-LAL-test helped to reveal a possible causative agent. The peculiarity of this case was also the fact that the changes on the aortic valve were initially not correctly evaluated and the patient was long without necessary therapy.

Key words: infective endocarditis, mycoplasmal and chlamydial infections, endotoxin

For citation: Pokusaeva D.P., Anikhovskaya I.A. A clinical case of a probable infective endocarditis of the aortic valve caused by intracellular infection // RMJ. 2017. № 4. P. 307–311.

Инфекционный эндокардит (ИЭ) представляет собой заболевание инфекционной природы с первичной локализацией возбудителя на клапанах сердца, пристеночном эндокарде, протекающее с проявлениями системной инфекции, сосудистыми осложнениями и иммунной реакцией.

За последние десятилетия заболеваемость ИЭ увеличилась в 3–4 раза [1]. В России заболеваемость ИЭ достигает 46,3 человека на 1 млн населения. Ежегодная заболеваемость ИЭ составляет от 1 до 8 случаев на 100 тыс. населения [2, 3].

То, что ИЭ часто протекает малосимптомно, особенно у пожилых больных, отмечали многие кардиологи, занимающиеся этой проблемой [4]. Для ИЭ типичны безлихорадочное течение (12–28%), раннее развитие сердечной недостаточности (СН), вызванное атеросклеротическим (24,3%) и ревматическим (31,5%) изменениями клапанов и миокарда, частое развитие неврологических (38%) и тромбоэмболических (37,1%) осложнений.

Инфекционный эндокардит остается полиэтиологическим заболеванием. В настоящее время в качестве воз-

будителей известно 128 микроорганизмов. К наиболее частым возбудителям современного ИЭ относят стафилококки, стрептококки, грамотрицательные и анаэробные бактерии, грибы [5]. Видом возбудителя во многом определяются клиническая картина и уровень летальности при ИЭ.

Эндокардит с отрицательным ростом (ЭОР) относится к ИЭ, для которого не обнаружен причинный микроорганизм методами обычной микробиологии, что вызывает диагностические трудности. ЭОР встречается в 31% случаев, может быть вызван грибами и атипичными бактериями, например, внутриклеточными. На основании эпидемиологической ситуации в дальнейшем проводится специфическая полимеразная цепная реакция (ПЦР) с целью выявления ожидаемых возбудителей в крови [6].

Патогенез ИЭ состоит из 3 основных составляющих: бактериемии, травмы эндокарда, изменений иммунитета. Источниками бактериемии могут быть очаги хронической инфекции и инвазивные медицинские исследования. Полиморфизм современной клинической картины ИЭ, обусловленный полиорганным поражением, определяет длительные сроки установления диагноза [7]. У 40% пациентов болезнь длительное время остается нераспознанной или не диагностируется вовсе, частота обнаружения впервые выявленного ИЭ на операции или патологоанатомическом вскрытии варьирует от 13,3% до 25% [8].

Диагностические критерии инфекционного эндокардита (в модификации J. Li, одобренные Американской кардиологической ассоциацией Университета Duke в 2005 г.)

Патоморфологические признаки:

- микроорганизмы, выявленные при бактериологическом или гистологическом исследовании вегетаций, эмболов или образцов из внутрисердечных абсцессов, или
- патологические изменения: вегетации или внутрисердечные абсцессы, подтвержденные гистологическим исследованием, выявившим активный эндокардит.

Для постановки диагноза достаточно выявления одного из нижеприведенных **клинических критериев** ИЭ.

Большие критерии

1. Положительная гемокультура: типичные для ИЭ возбудители, выделенные из 2-х раздельно взятых проб крови (зеленящие стрептококки, *Streptococcus bovis* или НАСЕК-группа: *Haemophilus spp.*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Cardiobacterium hominis*, *Eikenella spp.*, *Kingella kingae*, или *Staphylococcus aureus*, или внебольничные энтерококки) при отсутствии первичного очага, или согласующиеся с ИЭ возбудители, выделенные из гемокультуры при соблюдении следующих условий: как минимум 2 положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч, или 3 положительных результата из 3-х, или большинство положительных результатов из 4-х проб крови и более (интервал между взятием первой и последней пробы должен составлять как минимум 1 ч), или однократное выявление *Coxiella burnetii* или титра IgG к этому микроорганизму >1:800.

2. Доказательства поражения эндокарда: положительные данные трансторакальной эхокардиографии (трансезофагеальной при наличии протезированных клапанов у пациентов с возможным ИЭ по клиническим критериям или при выявлении осложнений в виде околоклапанного абсцесса): свежие вегетации на клапане или поддерживающих его структурах, или имплантированном материа-

ле, или абсцесс, или новая дисфункция клапанного протеза, или вновь сформированная клапанная регургитация (нарастание или изменение имевшегося сердечного шума не учитывается).

Малые критерии

1. Предрасположенность: предрасполагающие сердечные состояния или частые внутривенные инъекции (в т. ч. наркомания и токсикомания).
2. Температура тела 38 °C и выше.
3. Сосудистые феномены: эмболии крупных артерий, септические инфаркты легкого, микотические аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы и повреждения Жаневье.
4. Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор.
5. Микробиологические данные: положительная гемокультура, которая не соответствует большому критерию (исключая однократные позитивные культуры коагулаза-положительных стафилококков, обычно эпидермального стафилококка и микроорганизмов, не являющихся причиной ИЭ), или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ (*Coxiella burnetii*, бруцеллы, хламидии, легионеллы).

Для постановки диагноза ИЭ необходимо:

- 2 больших критерия;
- 1 большой и 3 малых критерия;
- 5 малых критериев.

Возможный ИЭ:

- 1 большой и 1 малый критерий;
- 3 малых критерия.

Исключенный ИЭ:

- несомненный альтернативный диагноз, объясняющий симптомы болезни, или
- исчезновение симптомов ИЭ на фоне лечения антибиотиками менее чем за 4 дня, или
- отсутствие патологических подтверждений ИЭ при операции или аутопсии при терапии антибиотиками менее 4 дней, или
- недостаточное количество критериев вероятного ИЭ, перечисленных выше.

ЭхоКг считается методом выбора при диагностике ИЭ. Полученные при проведении исследования данные (визуализация на клапанах вегетаций) относятся к большим критериям постановки данного диагноза. Чувствительность трансторакальной ЭхоКГ для нативных клапанов составляет 70% при наличии вегетаций.

Клиническое наблюдение

Больная П., 1949 г. р., находится под диспансерным наблюдением в ООО «КДО» (клиническая база ФГБНУ НИИ ОПП) с 2010 г. По данным лабораторных анализов при первичном осмотре определялась: лейкоцитурия до 3 в п./зр., оксалатурия +; биохимический анализ крови – без патологических изменений; общий анализ крови: Hb – 132 г/л, СОЭ – 2 мм/ч, лейкоциты – $7,5 \times 10^9$ /л. По данным СОИС-ИФА и Микро-ЛАЛ-теста [9, 10] выявлено снижение гуморального звена иммунитета, уровень эндотоксина (ЭТ) – 1,24 ЕУ/мл.

Состояние удовлетворительное, АД – 142/95 мм рт. ст.

Заключение ЭКГ: ритм синусовый, ЧСС – 94 уд./мин, частые желудочковые экстрасистолы. ЭхоКГ не прово-

дилась. УЗИ почек и органов брюшной полости: признаки конкрементов обеих почек, хронического холецистита, холестероз стенок желчного пузыря без очаговой патологии. Обследование органов малого таза: без очаговой патологии на момент осмотра. Из анамнеза известно: в 1993 г. резекция шейки матки по поводу онкологического заболевания (пациентка находится под постоянным наблюдением в онкодиспансере, рецидива не выявлено), перелом лучевой кости правой руки в 2010 г. Жалоб не предъявляет. Курит до 6 сигарет в день более 20 лет.

ЭхоКГ по решению пациентки при отсутствии жалоб проведено в августе 2015 г. (аппарат MEDISON SA9900): АО – 2,5 см (открытие створок – 1,7 см), ЛП – 3,4 см, КДРЛЖ – 5,0 см, КСРЛЖ – 3,2 см, ФВ – 64%, ТМЖП – 1,0 см, ТЗСЛЖ – 0,8 см, ММЛЖ – 158 г, ИММЛЖ – 98 г/м кв., ПЖ – 2,8 см, ПП S – 12 см², ЛА не расширена, СДЛА – 16 мм рт. ст., НПВ не расширена, удовлетворительно коллабирует на вдохе. АК: краевое уплотнение створок, несколько неоднородные по эхо-плотности, подвижные. Аортальная регургитация 2 степени: центрально расположенная струя, уходит за край створок МК, $ri-sa = 0,37$ см, $vena contracta = 0,4$ см, дАР/дВТЛЖ – 35% (рис. 1, 2). МК: створки не уплотнены, тонкие, гиперподвижные, движутся в противофазе, регургитация 1 степени. Трансмитральный поток: замедленная релаксация. ТК: створки не изменены, движутся в противофазе, регургитация 0-1 степени. Признаков стеноза нет: АК Vmax – 1,2 м/с, мГДсАК – 7 мм рт. ст.

Заключение: аорта уплотнена, не расширена. Краевое уплотнение створок АК с развитием аортальной регургитации 2 ст. Полости сердца не расширены, стенки не утолщены. ИММЛЖ незначительно превышает верхнюю границу нормы. Сократительная функция миокарда ЛЖ удовлетворительная. Зон нарушения локальной сократимости не выявлено. Диастолическая функция миокарда ЛЖ нарушена по 1 типу. Признаков легочной гипертензии, повышения ЦВД не выявлено. Гемодинамически незначимые клапанные регургитации.

Впервые выявленные изменения АК при отсутствии жалоб были расценены как ранние дегенеративные из-

менения АК. В анамнезе данных за наличие приступов ревматической лихорадки, патологии ЛОР-органов не получено. Со слов пациентки, последняя ЭхоКГ была выполнена более 5 лет назад. На тот момент аортальная регургитация не определялась.

Повторно пациентка обратилась к специалисту осенью 2015 г. – с сентября появились жалобы на общее недомогание, слабость, ощущение нехватки воздуха, периодические головные боли, приступы сердцебиения.

Объективно: температура тела нормальная. Состояние удовлетворительное. Правильного телосложения, достаточного питания. Кожные покровы и видимые слизистые бледные, дополнительных высыпаний не выявлено. Периферические лимфоузлы не увеличенные, безболезненные. Со стороны легких физикальных изменений нет. Границы сердца в норме, тоны сердца приглушены, тахикардия, шумов нет, ЧСС – до 110 уд./мин. АД – 150/100 мм рт. ст. Язык чистый, живот мягкий, безболезненный во всех отделах, печень не увеличена, селезенка не пальпируется. Пастозность голеней. Дизурии нет. Стул в норме.

Большой проведено обследование. **Общий анализ крови** (08.10.2015 г.): Hb – 139 г/л, ЦП – 0,96, эритроциты – $4,34 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,2 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, п/я – 3%, сегм. – 72%, лимфоциты – 19%, моноциты – 5%, тромбоциты – 295×10^9 /л, СОЭ – 38 мм/ч. RW – отрицательный.

Биохимические показатели крови: холестерин – 6,43 ммоль/л, ТГ – 2,18 ммоль/л, ЛПНП – 4,22 ммоль/л, ЛПВП – 1,22 ммоль/л, остальные параметры – без изменений.

Общий анализ мочи (08.10.2015 г.): уд. вес – 1020, лейкоциты – 3–5 в п./зр., эритроциты измененные – 1–3 в п./зр., эритроциты неизмененные – 2–4 в п./зр., белок и сахар – отр., бактерии – незначительно, оксалаты +.

Гормоны щитовидной железы: ТТГ – 1,3 нг/мл (норма – 0,3–4,0 нг/мл), св. Т4 – 1,3 нг/мл (норма – 0,8–2,0 нг/мл).

СОИС-ИФА: Анти-Г-ЛПС – 80 ед. (норма – 180–220), Анти-О-ЛПС – 311 ед. (норма – 380–420), Микро-ЛАЛ-тест: ЭТ – 1,8 EU/мл (норма – 0,3–1,0).

ЭКГ (15.10.2015 г.): ритм синусовый, 107 уд./мин, нормальное положение ЭОС, изменение предсердного компо-



Рис. 1. Ультрасонограмма. Парастернальная позиция сердца по длинной оси. Режим Zoom на аортальный клапан и ВТЛЖ. Аортальная регургитация 2 степени



Рис. 2. Ультрасонограмма. Апикальная 4-камерная позиция сердца. Поток аортальной регургитации определяется дальше створок митрального клапана

нента, замедление внутрижелудочкового проведения, изменения конечной части желудочкового комплекса, возможно, вследствие метаболических сдвигов.

УЗИ органов брюшной полости, почек (15.10.2015 г.): печень и селезенка не увеличены, дополнительные патологические образования не выявлены, признаки хронического холецистита, полипы стенки желчного пузыря, диффузные изменения паренхимы поджелудочной железы, уплотнение ЧЛС обеих почек, признаки конкрементов обеих почек.

По данным **ЭхоКГ** (15.10.2015 г.): при сравнении с исследованием от 27.08.2015 г. появление свободной жидкости в полости перикарда (расхождение листков перикарда за полостью ПП до 0,7 см, стенкой ЛП – до 0,5 см), расширение полости ЛЖ до 5,5 см, остальные параметры без изменений.

Анализ крови (26.10.2015 г.): миоглобин – 87 нг/мл (норма – 19–51 нг/мл), тропонин I – 0,100 нг/мл (норма – 0–0,16 нг/мл), креатинкиназа МВ – 18 ед/л (норма – 0–24 ед/л).

Осмотр ЛОР-врачом (28.10.2015 г.): искривление носовой перегородки. Субатрофический ринит. Данных за наличие острой патологии ЛОР-органов не получено.

Осмотр гинекологом: без патологии.

С учетом полученных лабораторных, инструментальных данных, жалоб пациентки, анамнеза был выставлен диагноз острого неуточненного миокардита, необструктивного острого пиелонефрита, мочекаменной болезни и назначено лечение: дексаметазон в/в, цефепим в/в, лорноксикам в/м, фуросемид в/м, интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 в свечах (кипферон), спиронолактон в таблетках, эубиотики. Все препараты в необходимой дозировке назначены сроком на 2 нед.

Пациентка успешно прошла курс лечения, на фоне которого вышеуказанные жалобы исчезли.

На контрольной **ЭхоКГ** (19.11.2015 г.) размеры камер сердца, доплерографические параметры аортальной регургитации сопоставимы с данными от августа 2015 г., отмечается отсутствие свободной жидкости в полости перикарда.



Рис. 3. Ультрасонограмма. Парастернальная позиция сердца по длинной оси. Аортальная регургитация 1 степени. Наблюдение после курса антибактериальной терапии

Лабораторные анализы от 08.12.2015 г.: **общий анализ крови:** Hb – 144 г/л, ЦП – 0,94, эритроциты – $4,61 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $9,5 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 1%, п/я – 3%, сегм. – 74%, лимфоциты – 18%, моноциты – 3%, тромбоциты – 283×10^9 /л, СОЭ – 12 мм/ч.

Общий анализ мочи: уд. вес – 1015, лейкоциты – 2–3 в п./зр., эритроциты измененные – 0–0 в п./зр., эритроциты неизмененные – 2–4 в п./зр., белок и сахар – отр., бактерии – нет.

СОИС-ИФА: Анти-Г-ЛПС – 60 ед., Анти-О-ЛПС – 333 ед., Микро-ЛАЛ-тест: ЭТ – 3,6 EU/мл.

Самочувствие хорошее, жалоб пациентка не предъявляла.

В **октябре 2016 г.** проведена диспансеризация. **Общий анализ крови** (12.10.2016 г.): Hb – 128 г/л, ЦП – 0,94, эритроциты – $4,11 \times 10^{12}$ /л, лейкоциты – $8,1 \times 10^9$ /л, эозинофилы – 5%, п/я – 2%, сегм. – 63%, лимфоциты – 25%, моноциты – 5%, тромбоциты – 264×10^9 /л, СОЭ – 21 мм/ч.

Общий анализ мочи: уд. вес – 1015, лейкоциты – 2–3 в п./зр., эритроциты измененные – 0–0 в п./зр., эритроциты неизмененные – 1–2 в п./зр., белок и сахар – отр., оксалаты+, бактерии – незначительно.

СОИС-ИФА: Анти-Г-ЛПС – 234 ед., Анти-О-ЛПС – 202 ед., Микро-ЛАЛ-тест: ЭТ – 2,4 EU/мл. Антитела к описторху, лямблиям, эхинококку, трихинелле, токсокарозу, аскариде, токсоплазме не обнаружены. К цитомегаловирусу, вирусу Эпштейн – Барра обнаружены IgG.

Из жалоб: на протяжении последнего года пациентка отмечала учащение случаев респираторных заболеваний, частые подъемы артериального давления, периодические головные боли. Пациентка лечилась в домашних условиях самостоятельно, симптоматически.

Полученные при диспансеризации данные о состоянии иммунного статуса пациентки, а именно изменение параметров СОИС-ИФА (подъем Анти-Г-ЛПС и снижение Анти-О-ЛПС) и сохранение повышенного уровня эндотоксина в общем кровотоке побудили лечащего врача расширить перечень проведенных анализов. Данные изменения показателей антиэндотоксинового иммунитета часто наблюдаются при наличии внутриклеточных возбудителей (микоплазменная и хламидийная инфекции)



Рис. 4. Ультрасонограмма. Апикальная 4-камерная позиция сердца. Поток аортальной регургитации доходит до середины створок митрального клапана. Наблюдение после курса антибактериальной терапии

[11]. По данным ПЦР-исследования от 12.10.2016 г. материала, полученного соскобом со слизистой зева, *Chlamydomphila pneumoniae* – кач. ДНК не обнаружено, *Mycoplasma pneumoniae* – кач. ДНК не обнаружено, кровь на АТ методом ИФА к *Chlamydomphila pneumoniae* – IgM не обнаружено, IgG оптическая исследуемая (опт. иссл.) – 0,389, оптическая критическая (опт. кр.) – 0,45, коэффициент позитивности (КП) – 0,864 (серая зона). *Chlamydomphila trachomatis* – IgM не обнаружено, IgG опт. иссл. – 0,351, опт. кр. – 0,25, КП – 1,41 (серая зона); от 15.11.2016 г.: *Micoplasma hominis* IgG КП – 9,87, IgA КП – 4,44, *Micoplasma pneumoniae* – IgM и IgG не обнаружены.

Лечащим врачом было принято решение о проведении антибактериальной терапии. С этой целью был назначен мидекамицин 400 мг по 1 таблетке 3 р./сут перед едой в течение 14 дней, ИФ α_2 +КИП в свечах в течение 10 дней.

По окончании лечения параметры СОИС-ИФА: Анти-Г-ЛПС – 136 ед., Анти-О-ЛПС – 216 ед., Микро-ЛАЛ-тест: ЭТ – 0,9 EU/мл – нормализация иммунного статуса.

По данным ЭхоКГ от 14.12.2016 г., на которую пациентка пришла в рамках ежегодного наблюдения, было отмечено неожиданное изменение степени аортальной регургитации и структуры створок. АК: створки не уплотнены, тонкие, подвижные. Аортальная регургитация 1 степени: центрально расположенная струя, доходит до середины створок МК, pisa четко не определяется, vena contracta – 0,27–0,3 см, дАР/дВТЛЖ – 18–20% (рис. 3, 4). По остальным параметрам ЭхоКГ – без изменений. Исследование проводилось после завершения курса антибактериальной терапии.

Обсуждение

Такое резкое и наглядное изменение эхографической картины дало возможность предположить наличие в течение всего этого времени затяжного ИЭ аортального клапана, вызванного микоплазменной или хламидийной инфекцией. При ретроспективном сопоставлении данных можно сделать вывод, что первично были неверно расценены изменения аортального клапана при ЭхоКГ от августа 2015 г. Позже, при приступе миокардита в октябре 2015 г., наличие аортальной регургитации не было расценено как симптом. Причиной миокардита посчитали иммунологическую реакцию при хроническом воспалительном поражении почек. При оценке истории болезни было отмечено стойкое повышение СОЭ при нормальных значениях лейкоцитарного ряда. Данные изменения лечащий врач рассматривал с точки зрения возможного онкологического роста. Для поиска источника изменений были проведены различные манипуляции: взятие крови с определением онкомаркеров, неоднократное проведение УЗИ различных областей, проведение колоно- и гастроскопии, консультации различных специалистов. Но данные поиски не привели ни к какому результату в течение более чем 1 года.

При тщательном анализе данных мы получаем 1 большой критерий (появление регургитации на

аортальном клапане) и 1 малый (наличие хламидийной и микоплазменной инфекции с периодами обострения) для возможности постановки вероятного диагноза ИЭ. Жалобы пациентки в течение этого года не входят в перечень критериев, но тоже указывают на периодические обострения инфекции.

Данный случай ИЭ является спорным, т. к. сроки наблюдения размыты, обследование не включало все возможные методы для постановки диагноза ИЭ. Но, исходя из динамики ЭхоКГ-картины, мы не смогли по-другому интерпретировать данную ситуацию, тем более что имела место эффективность применения антибактериальных препаратов. Думаем, что представленное клиническое наблюдение окажется полезным для врачей широкого профиля, врачей функциональной и ультразвуковой диагностики, позволит им более внимательно относиться даже к минимальным симптомам, заставляющим предполагать ИЭ. Хотелось бы надеяться, что сотрудничество диагностов и клиницистов будет более тесным, а врачи, выполняющие ЭхоКГ, будут помнить о необходимости сбора анамнеза, оценки лабораторных данных и ознакомления с историями болезни пациентов, что в дальнейшем может быть полезно для своевременного и корректного лечения.

Литература

1. Тазина С.Я., Гуревич М.А. Современный инфекционный эндокардит (часть 2) // Клини. медицина. 2000. № 1. С. 15–20 [Tazina S.Ja., Gurevich M.A. Sovremennyy infekcionnyy jendokardit (chast' 2) // Klin. medicina. 2000. № 1. S. 15–20 (in Russian)].
2. Буткевич О.М. Опыт наблюдения больных инфекционным эндокардитом в течение 1965–2005 гг. // Тер. архив. 2006. № 4. С. 61–64 [Butkevich O.M. Opyt nabljudenija bol'nyh infekcionnym jendokarditom v techenie 1965–2005 gg. // Ter. arhiv. 2006. № 4. S. 61–64 (in Russian)].
3. Поляков В.П., Николаевский Е.Н., Хабулава Г.Г., Шустов С.Б. Инфекционный эндокардит (современное состояние проблемы). Самара: Содружество, 2007. 340 с. [Poljakov V.P., Nikolaevskij E.N., Habulava G.G., Shustov S.B. Infekcionnyy jendokardit (sovmennoe sostojanie problemy). Samara: Sodruzhestvo, 2007. 340 s. (in Russian)].
4. Дубинина С.В., Тюрин В.П. Инфекционный эндокардит у лиц пожилого и старческого возраста // Клини. мед. 2000. № 4. С. 53–56 [Dubinina S.V., Tjurin V.P. Infekcionnyy jendokardit u lic pozhilogo i starcheskogo vozrasta // Klin. med. 2000. № 4. S. 53–56 (in Russian)].
5. Gahl K. Infektive endocarditis. Darmstadt: Steinkopff-Verlag, 1994. 396 s.
6. Николаевский Е.Н. Особенности течения инфекционного эндокардита на современном этапе // Клини. мед. 2006. № 12. С. 4–8 [Nikolaevskij E.N. Osobennosti techenija infekcionnogo jendokardita na sovremennom jetape // Klin. med. 2006. № 12. S. 4–8 (in Russian)].
7. Якушин С.С., Филоненко С.П., Косов И.Н. Инфекционный эндокардит – эволюция болезни // Рос. мед. журнал. 1996. № 5. С. 14–17 [Jakushin S.S., Filonenko S.P., Kosov I.N. Infekcionnyy jendokardit – jevoljucija bolezni // Ros. med. zhurnal. 1996. № 5. S. 14–17 (in Russian)].
8. Аниховская И.А., Опарина О.Н., Яковлева М.М., Яковлев М.Ю. Кишечный эндотоксин как универсальный фактор адаптации и патогенеза общего адаптационного синдрома // Физиология человека. 2006. Т. 32. № 2. С. 87–91 [Anihovskaja I.A., Oparina O.N., Jakovleva M.M., Jakovlev M.Ju. Kishechnyy jendotoksin kak universal'nyj faktor adaptacii i patogenez a obshhego adaptacionnogo sindroma // Fiziologija cheloveka. 2006. T. 32. № 2. S. 87–91 (in Russian)].
9. Уразаев Р.А., Яковлев М.Ю., Аниховская И.А. и др. Способ оценки резистентности организма. Патент на изобретение RU 2011993. 1994 [Urazaev R.A., Jakovlev M.Ju., Anihovskaja I.A. i dr. Sposob ocenki rezistentnosti organizma. Patent na izobretenie RU 2011993. 1994 (in Russian)].
10. Хасанова Г.Р., Аниховская И.А., Кубатиев А.А., Яковлев М.Ю. Эндотоксиновый компонент патогенеза хронических вирусных заболеваний // Физиология человека. Т. 41. № 3. С. 118 [Hasanova G.R., Anihovskaja I.A., Kubatiev A.A., Jakovlev M.Ju. Jendotoksinovyy komponent patogenez a hronicheskikh virusnyh zabolevanij // Fiziologija cheloveka. T. 41. № 3. S. 118 (in Russian)].

Правила оформления статей, представляемых к публикации в РМЖ «Кардиология»

Журнал РМЖ принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по 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 пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа 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.regmed.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.

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 в транслитерации. 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.

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: postmaster@doctormedia.ru.

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ КАРДИОЛОГИЯ 2017

15-16 ИЮНЯ 2017

МОСКВА



Национальное Общество
Профилактической кардиологии



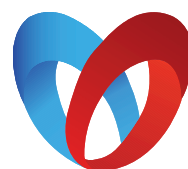
Департамент
здравоохранения
города Москвы

15-16 JUNE 2017

MOSCOW

10th ANNIVERSARY
10 ЛЕТ ЮБИЛЕЙ

INTERNATIONAL CONFERENCE
PREVENTIVE CARDIOLOGY 2017

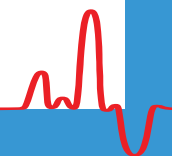


РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

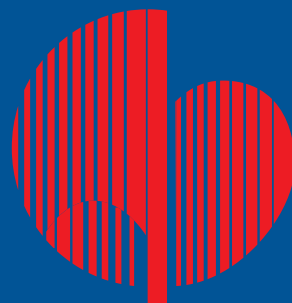
МОСКВА, ГОСТИНИЦА «РЭДИССОН СЛАВЯНСКАЯ» ДЕЛОВОЙ ЦЕНТР (ПЛ. ЕВРОПЫ, 2)

30–31 МАРТА – 01 АПРЕЛЯ 2017 ГОДА



Министерство здравоохранения
Российской Федерации

ФГБУ Российский кардиологический
научно-производственный комплекс
Министерства здравоохранения РФ



«Достижения современной кардиологии»

Всероссийская научно-практическая конференция
(57 ежегодная сессия РКНПК)

Прием тезисов
до 15 апреля 2017 г.

на сайте
www.cardioweb.ru

31 мая-1 июня 2017 г.
г. Москва

