

КАРДИОЛОГИЯ

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

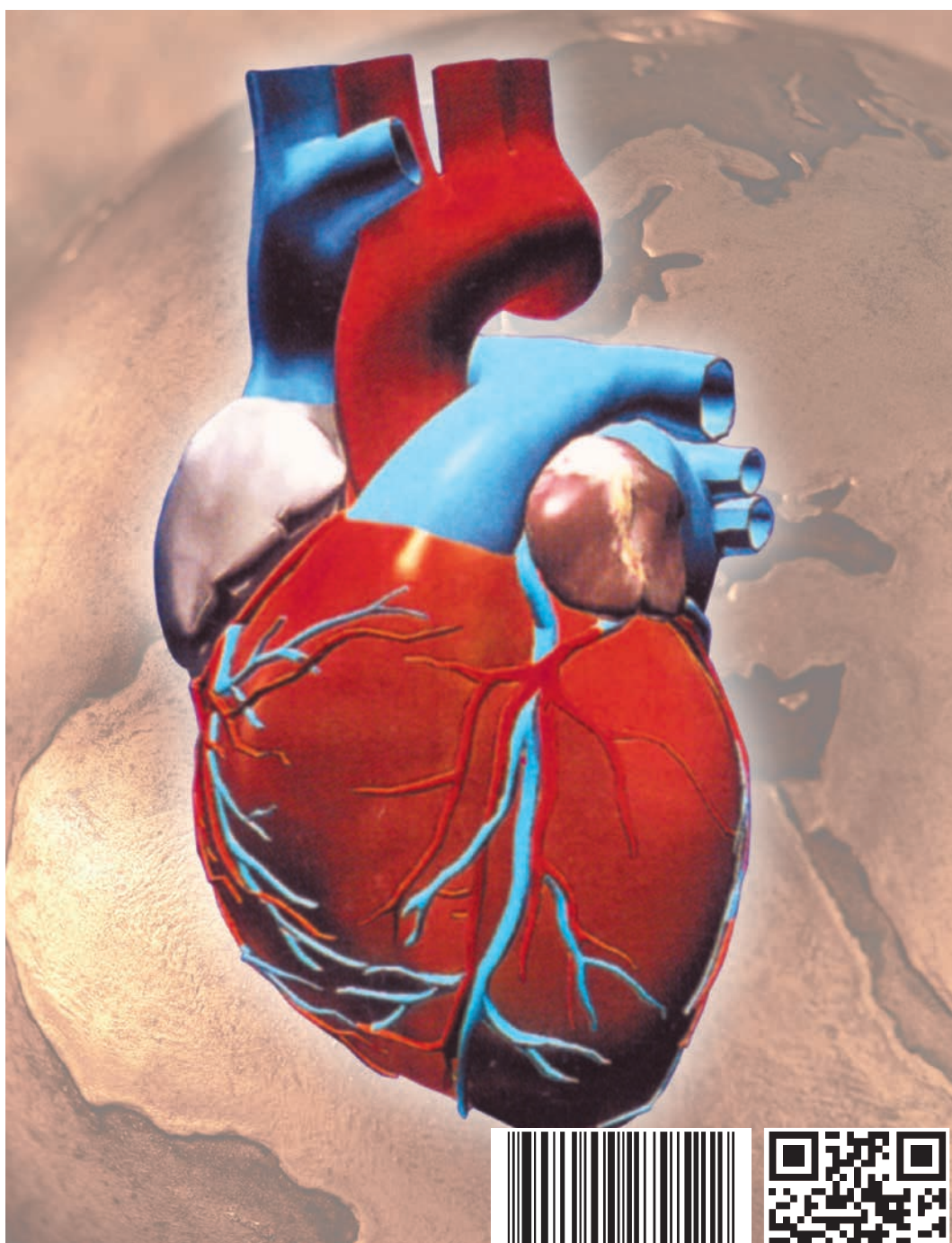
Современная медикаментозная терапия больных со сниженной сократительной способностью миокарда; алгоритм ведения пациента с кризовым течением артериальной гипертензии на догоспитальном этапе

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени; сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и тревожно-депрессивных расстройств

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Сартаны и проблема коморбидности; выбор препарата для диуретической терапии; место ацетилсалициловой кислоты и антагонистов минералокортикоидных рецепторов в практике кардиолога





Евразийская ассоциация кардиологов

VI ЕВРАЗИЙСКИЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ

г. Москва

18-19 апреля 2018 года

www.eurasian.cardioweb.ru
congress@cardio-eur.asia



Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ»

Журнал «РМЖ» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, 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 редколлекцией, 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, обзоров, 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 <http://grls.rosminzdrav.ru/grls.aspx>. 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 на английском. 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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Каприн А.Д., академик РАН

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Бабанов С.А., профессор, ФГАОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Древаль А.В., профессор, ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Дутов В.В., профессор, ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

Заплатников А.Л., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ РКНПК Минздрава России, Москва

Кириенко А.И., академик РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Куташов В.А., профессор, ИДПО ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Лещенко И.В., профессор, ФГАОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

Логутова Л.С., профессор, ГБУЗ МО МОНИИАГ, Москва

Маркова Т.П., профессор, ФГБУ «ГНЦ «Институт иммунологии» ФМБА РФ, Москва

Минушкин О.Н., профессор, ФГБУ ДПО ЦГМА, Москва

Олисова О.Ю., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Пирадов М.А., академик РАН, ФГБНУ «Научный центр неврологии», Москва

Свиштушкин В.М., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Чичасова Н.В., профессор, ИПО ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Яковлев С.В., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва

Анциферов М.Б., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО, Москва

Арутюнов Г.П., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Барбараш О.Л., член-корр. РАН, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор ФГБНУ «НИИ КПССЗ», Кемерово

Бельская Г.Н., профессор, ФГДПО ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Геппе Н.А., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

Игнатова Г.Л., профессор, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск

Козлов Р.С., профессор, ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России

Колобухина Л.В., профессор, ФГБУ «ФНИЦЭМ им. Н.Ф. Гамалеи», Москва

Кривобородов Г.Г., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

Парфенов А.И., профессор, МКНЦ ДЗМ, Москва

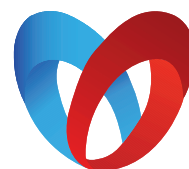
Рязанцев С.В., профессор, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ уха, горла, носа и речи»

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва

Фриго Н.В., д.м.н., ГБУЗ МНПЦДК ДЗМ, Москва

Шляпников С.А., профессор, ФБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе»

Шостак Н.А., профессор, ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

VI МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ ФОРУМ «РОССИЙСКИЕ ДНИ СЕРДЦА»

САНКТ-ПЕТЕРБУРГ, УЛ. АККУРАТОВА, Д. 2
ФГБУ «НМИЦ ИМ. В. А. АЛМАЗОВА» МИНЗДРАВА РОССИИ

19–21 АПРЕЛЯ 2018 ГОДА

www.scardio.ru

РМЖ

№ 1(II), 2018

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

А.М. Шутая

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

Т.В. Дека

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

Е.А. Соснина

С.А. Борткевича

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шиндяпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электрозаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 234118

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

Двухлетний импакт-фактор РИНЦ 0,476

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

27.03.2018

Содержание

КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

**Медикаментозная терапия больных со сниженной
сократительной способностью миокарда, получившая
доказательства положительного влияния
на их выживаемость с учетом новых требований**

Н.А. Мазур, С.В. Миклишанская

68

**Кризовое течение артериальной гипертензии
на догоспитальном этапе: алгоритм ведения пациента**

О.В. Филиппова

76

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Алкоголь и сердце

А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова

82

**Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений
и неалкогольной жировой болезни печени**

В.А. Ахмедов

86

**Применение препарата Пантогам актив
(D-, L-гопантенная кислота) в терапии когнитивных
и тревожных расстройств у пациентов с артериальной
гипертензией (реферат)**

89

**Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний
и тревоги/депрессии у пожилых пациентов:
как повысить эффективность лечения и качество жизни**

О.В. Котова, Е.С. Акарачкова

95

**Мультиспиральная компьютерная томография
в оценке ожирения больных ишемической
болезнью сердца**

А.Н. Коков, Н.К. Брель, О.В. Груздева, В.Н. Каретникова, В.Л. Масенко,
А.И. Герман, В.В. Кашталап, О.Л. Барбараш

99

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

**Ацетилсалициловая кислота от А до Я:
азбука применения в кардиологии**

Л.Г. Оганезова

104

Сартаны и проблема коморбидности

А.А. Кириченко

110

**Выбор препарата для диуретической терапии:
взгляд клинического фармаколога**

М.Л. Максимов, А.С. Ермолаева, А.В. Кучаева

115

**Антагонисты минералокортикоидных рецепторов:
место в практике кардиолога**

В.С. Задонченко, А.А. Ялымов, Г.Г. Шехян, А.М. Щикота,
Н.А. Иванова, С.А. Терпигорев, Т.Г. Кабанова, А.М. Никишенков

120

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

**Приобретенная механическая гемолитическая анемия,
вызванная дисфункцией имплантированных
сердечных клапанов**

Л.А. Николенко

126

Медикаментозная терапия больных со сниженной сократительной способностью миокарда, получившая доказательства положительного влияния на их выживаемость с учетом новых требований

Профессор Н.А. Мазур, к.м.н. С.В. Миклишанская

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В обзорной статье представлены данные об актуальной проблеме медикаментозной терапии больных со сниженной сократительной способностью миокарда, получившей доказательства положительного влияния на их выживаемость. Показана важность, особенно в условиях наличия ограниченных средств, выделяемых медицинским учреждениям на бесплатное лечение заболевших, использования только тех средств, которые имеют доказательства положительного влияния на сохранение трудоспособности и продолжительность жизни. Дана критическая оценка тому, как сегодня нерационально используются выделяемые средства и личные средства больных. В качестве доказательства наиболее рационального ведения таких больных сравниваются данные, представленные почти одновременно (в 2016 и 2017 гг.) в США и Европе в руководствах по лечению больных сердечной недостаточностью со сниженной сократительной способностью миокарда. Сравнительный анализ показывает, насколько несовершенны имеющиеся представления о том, чем и как лечить таких больных. Демонстрируется важность договоренностей о необходимости выработки общих критериев оценки эффективности средств, используемых для лечения больных. Сегодня принципы, которые были заложены в основу доказательной медицины, требуют существенного уточнения.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка, лечение сердечной недостаточности, доказательная медицина, продолжительность жизни, никорандил.

Для цитирования: Мазур Н.А., Миклишанская С.В. Медикаментозная терапия больных со сниженной сократительной способностью миокарда, получившая доказательства положительного влияния на их выживаемость с учетом новых требований // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 68–75.

ABSTRACT

Drug therapy of patients with reduced myocardial contractility, which has a proven positive effect on patients' survival, taking into account new requirements

Mazur N.A., Miklishanskaya S.V.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The article presents data on the current problem of the drug therapy of patients with reduced myocardial contractility, which has a proven positive effect on patients' survival, for solving the health issues of the country's population. It is shown, that in the conditions of the limited funds allocated to medical institutions for providing free treatment, it is important to use only those means that have a proven positive effect on retaining the working capacity and life expectancy. A critical assessment is made of the unreasonable way of using the allocated funds and personal money of patients. As the evidence of the most rational management of such patients, the authors use and compare the data presented almost simultaneously (in 2016 and 2017) in the USA and Europe in the Guidelines for the treatment of patients with heart failure with reduced myocardial contractility. Comparative analysis shows the incompleteness of the current ideas about the ways of treating such patients. It demonstrates the importance of agreements on the need to develop common criteria for assessing the effectiveness of the means used to treat patients. Today, the principles, underlying the «evidence-based medicine», require substantial clarification.

Key words: heart failure, left ventricular ejection fraction, heart failure treatment, evidence-based medicine, life expectancy, nicorandil.

For citation: Mazur N.A., Miklishanskaya S.V. Drug therapy of patients with reduced myocardial contractility, which has a proven positive effect on patients' survival, taking into account new requirements // RMJ. 2018. № 1(II). P. 68–75.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечная недостаточность (СН) является осложнением многих заболеваний. Это сложный клинический синдром, который характеризуется наличием либо снижения

насосной функции сердца, либо значительного уменьшения его кровенаполнения (иногда в сочетании со снижением сократительных свойств миокарда), что стимулирует повышение активности нейроэндокринной системы

и приводит к задержке жидкости в кровеносном русле, к появлению застоя крови в малом и/или большом круге кровообращения, к снижению качества и продолжительности жизни больного. В последних рекомендациях стали выделять три варианта СН: а) с сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ) ($\geq 50\%$), б) со сниженной систолической функцией ЛЖ ($< 40\%$), в) с промежуточным ее нарушением (фракция выброса (ФВ) ЛЖ в пределах 41–49%). Проведенные пока в небольшом количестве исследования не показали каких-либо доказательств в необходимости различий в ведении либо лечении данной группы больных в сравнении с группой со сниженной ФВ ЛЖ.

СН широко распространена в странах, среди населения которых наблюдается высокая заболеваемость артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС). Распространенность ее значительно повышается с возрастом. Во всем мире сегодня насчитывается около 26 млн таких больных. Показатель выживаемости больных в развитых странах, несмотря на современное лечение, составляет в течение 5 лет около 50%, а в группе с тяжелой формой СН более половины умирает в течение 1 года [1–3].

В 2013 г. Всемирная организация здравоохранения сообщила в ежегодном докладе, что продолжительность жизни российских мужчин — самая короткая среди населения Европы и Средней Азии. Российские мужчины в среднем доживают лишь до 62,8 года. Прослеживается низкая эффективность системы охраны здоровья, тенденция показывает, что даже при увеличении расходов на здравоохранение в Российской Федерации (РФ) в 3–5 раз отставание РФ от Европы по величине показателя ожидаемой продолжительности жизни не сократится и всегда будет составлять не менее 10 лет. **Приведенные данные диктуют врачам РФ необходимость максимально обоснованного использования для лечения больных только препаратов с безупречно доказанной эффективностью, а при длительном применении — увеличивающих продолжительность их жизни.**

В течение почти 30 лет при организации научных исследований и при осуществлении профилактической и лечебной работы врачам было рекомендовано оказывать помощь больным с основными кардиологическими заболеваниями не исходя из исторически накопленного опыта, а учитывая новые данные, полученные в специально организованных исследованиях на принципах (правилах) доказательной медицины. Этот термин был предложен сотрудниками Университета Макмастера в 1990 г. В течение этого времени, кроме очень важных данных, существенно изменивших наши представления об обоснованности и даже о вреде ранее использовавшихся методов и средств лечения, были установлены отклонения в организации и полноте предоставляемых данных, в отборе данных для публикаций и, особенно, в предоставлении множества незапланированных вторичных анализов, что увеличило риск обнаружения ложных результатов. Поэтому был организован Международный консорциум экспертов для непрерывной оценки научных исследований в области сердечно-сосудистых заболеваний [4]. Цель создания консорциума — разработать рекомендации для Международного комитета редакторов медицинских журналов и институтов медицины для оценки качества предоставляемых результатов клинических исследований. Кроме того,

будет организовано проведение повторного анализа данных независимой группой специалистов с учетом более строгих требований. Этот консорциум назван Международным консорциумом экспертов для защиты больных. В связи с представленной не очень высокой оценкой эры доказательной медицины указанный консорциум рекомендует при организации исследований и обеспечении лечения больных переходить в «эру точной (с устранением обнаруженных проблем, включая рандомизацию больных с учетом величины риска плохого исхода), персонифицированной медицины». Последняя должна основываться на данных, полученных при генетических исследованиях больных, включаемых под наблюдение. Круг таких генетических мутаций, на основании которых можно осуществлять выбор терапии больного, является пока очень ограниченным.

Лечение больных с хронической систолической сердечной недостаточностью

Терапевтические мероприятия у данной группы больных включают:

- общие рекомендации для больных и их родственников;
- немедикаментозные мероприятия;
- лекарственную терапию;
- вспомогательные устройства для кровообращения;
- электрокардиостимуляцию, в частности, ресинхронизацию;
- хирургические методы.

Медикаментозное лечение

В 2016 и 2017 гг. (т. е. почти одновременно) были опубликованы Европейское и Американское руководства по лечению больных с хронической сердечной недостаточностью, что позволяет сравнить их содержание [5, 6]. Большинство рекомендаций близки или повторяют друг друга. Но имеется и немало принципиальных расхождений.

Врачу надо быть высокограмотным специалистом, чтобы сразу отказаться от «навязываемых представлений». Поэтому в зарубежных медицинских журналах прозвучала достаточно нелицеприятная критика: «Мы надеемся, что врачи понимают, что наличие руководств более важно, чем их отсутствие. Именно в этом документе описывается экстренная помощь новой несуществующей болезни, идет странная борьба между двумя пульсурежающими препаратами (дигоксином и ивабрадином), путаница в применении, которая царит в вопросах, касающихся позиционирования, доз ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и их специальных рекомендаций» (перевод авторов. — Прим. ред.). Данная ситуация дополнительно оправдывает создание Международного консорциума специалистов в защиту больных.

Ингибиторы АПФ

Данные, полученные во многих рандомизированных и плацебо-контролируемых исследованиях, свидетельствуют об эффективности и безопасности ингибиторов АПФ при их использовании у больных с систолической формой СН, включая ее бессимптомную стадию, которая распознается при наличии ФВ ЛЖ < 40 –45%. Кроме положительного влияния на выживаемость, эти препараты улучшают

функциональное состояние больных, хотя при этом оказывают малое влияние на их физические возможности. Ингибиторы АПФ тормозят дальнейшее расширение камер сердца и снижение ФВ ЛЖ. Терапия ингибиторами АПФ больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ), снижает также риск реинфаркта.

Обеспечивает достижение перечисленных эффектов только использование целевых доз препаратов, для чего необходимо их постепенное повышение, начиная с малых. Целевая доза — это максимальная доза, при использовании которой были получены доказательства положительного влияния на общую летальность.

Препараты и их целевые дозы, установленные в контролируемых исследованиях и принятые в обоих руководствах, представлены в таблице 1.

У больных с систолическим артериальным давлением (АД) ниже 100 мм рт. ст. начальная доза ингибитора АПФ должна быть в 2 раза меньше указанной в таблице. Доза препарата в стационаре может увеличиваться спустя несколько дней, в амбулаторных условиях — спустя 7–14 дней. У больных АГ рекомендуется поддерживать его уровень ниже 130/80 мм рт. ст.

Другие ингибиторы АПФ (беназеприл, квинаприл, периндоприл, цилазаприл, фозиноприл) в длительных контролируемых исследованиях у больных с СН не изучались, и поэтому их целевые дозы пока не определены. Эти препараты не рекомендованы Европейским и Американским обществами кардиологов для применения (2016, 2017 гг.) у больных с СН.

АБСОЛЮТНЫЕ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ ДЛЯ НАЗНАЧЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ АПФ:

- двусторонний стеноз почечных артерий;
- стеноз почечной артерии единственной почки;
- ангионевротический отек во время предшествовавшей терапии ингибиторами АПФ;
- гиперкалиемия $>5,5$ ммоль/л;
- уровень креатинина крови >250 ммоль/л;
- беременность.

Терапия ингибиторами АПФ сравнительно редко сопровождается возникновением побочных эффектов. Наиболее частым из них является сухой кашель (до 10% случаев), возможно умеренное повышение уровня креатинина (на 10–15%) и калия в сыворотке крови (на 0,2 ммоль/л). В большинстве случаев умеренное повышение уровня креатинина сохраняется или нормализуется при длительной терапии. Умеренная гиперкалиемия не является показанием для прекращения терапии, но если она превышает 5,5 ммоль/л, то ингибитор АПФ следует отменить. Поэтому во время подбора дозы препарата после очередного ее повышения спустя 1–2 нед., а далее на поддерживающей терапии спустя 3 и 6 мес. необходимо оценить состояние функции почек (уровень креатинина и калия). Но у больных с исходно нарушенной функцией почек эти интервалы между контрольными исследованиями должны быть короче.

ВЫБОР ДОЗЫ ИНГИБИТОРА АПФ

Впервые терапию начинают с назначения минимальной дозы. После первого приема даже минимальной дозы во избежание избыточного снижения АД в вертикальном положении больному рекомендуется находиться в постели в течение нескольких часов или принять препарат

Таблица 1. Дозы ингибиторов АПФ, рекомендованные к применению при СН

Препарат	Начальная доза	Дозы, снижающие летальность	
		Целевая	Максимальная
Каптоприл	6,25 мг	50 мг 3 р./сут	150 мг
Эналаприл	2,5 мг	10 мг 2 р./сут	40 мг
Лизиноприл	2,5 мг	20–25 мг/сут	35 мг
Рамиприл	1,25–2,5 мг	5 мг 2 р./сут	—
Трандолаприл	1 мг	4 мг/сут	—

перед сном. Риск гипотонии увеличивается у больных, принимающих большие дозы диуретиков, у больных с гипонатриемией или нарушенной функцией почек, а также у пожилых. Поэтому важно избегать их назначения в течение 24–48 ч после использования больших доз диуретиков, обильного диуреза. До начала терапии ингибиторами АПФ следует отменить калийсберегающие препараты и нестероидные противовоспалительные средства.

Систолическое АД ниже 90 мм рт. ст. на фоне терапии ингибиторами АПФ и при сохранении удовлетворительного самочувствия больного (отсутствие головокружения, слабости, тахикардии в вертикальном положении) не служит показанием для отмены препарата.

АНТАГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II

Данная группа препаратов рекомендуется для лечения больных как альтернативная ингибиторам АПФ в тех случаях, когда последние вызывают побочные реакции (кашель, ангионевротический отек). В проведенных исследованиях они оказали положительное влияние на выживаемость больных с СН. Впервые в 2014 г. в работе [7] приведены результаты сравнительной оценки ингибиторов АПФ, антагонистов рецепторов ангиотензина II и плацебо у сопоставимых групп больных (всего 4425 человек). Терапия продолжалась 5 лет. Результаты: 1) терапия ингибиторами АПФ или антагонистами рецепторов ангиотензина II при сравнении с плацебо снизила летальность ($p=0,03$), 2) терапия ингибиторами АПФ в сроки от 2 до 5 лет обеспечила более высокую выживаемость ($p<0,001$). Следовательно, антагонисты рецепторов ангиотензина II в используемых сегодня дозах не могут быть препаратами первого выбора в лечении больных с СН. Наибольшее количество доказательств пользы — у валсартана (начальная доза — 40 мг 2 р./сут, максимальная — 160 мг 2 р./сут), кандесартана (начальная доза — 4–8 мг, максимальная — 32 мг 1 р./сут). Лозартан даже в суточной дозе 150 мг мало повлиял на смертность. Его включили только в последние европейские рекомендации (до этого считали препаратом, не имеющим доказательств пользы).

Выбор дозы антагониста рецепторов ангиотензина II осуществляют подобно ингибиторам АПФ, т. е. начинают с малой и постепенно увеличивают до целевой. Переносимость этих препаратов очень хорошая. Однако при подборе дозы необходимо оценивать состояние функции почек (содержание в крови калия и креатинина) в такие же сроки, как и при терапии ингибиторами АПФ.

Недавно были опубликованы результаты исследования нового комбинированного препарата для лечения больных с систолической формой СН — блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) и стимулятора синтеза эндогенного натрийуретического пептида. У 8442 больных с СН II–IV функционального класса (ФК)

новый препарат LCZ696 (валсартан + неприлизин) сравнили с эналаприлом. Дозы LCZ696 составили 200 мг 2 р./сут, эналаприла — 10 мг 2 р./сут. Результаты оказались следующими: а) общая смертность была ниже в 1-й группе (17% против 19,8%, $p < 0,001$), б) кардиоваскулярная летальность также снизилась (на 20%, $p < 0,0001$), в) толерантность к нагрузкам выросла. Авторы сделали вывод, что препарат должен заменить ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов ангиотензина II, которые сегодня используются для лечения многих больных. В этом исследовании новое вещество использовалось в максимально разрешенной дозе, а эналаприл — только в половинной (20 мг/сут, а не 40 мг/сут). И если исходить из требований точной медицины, то это пример некачественного протокола исследования [8]. Требуется проведение повторного исследования с использованием сопоставимых дозировок. Поэтому вывод о том, что этот препарат должен заменить эналаприл, является более чем преждевременным.

Диуретики

Показанием для назначения данной группы препаратов у больных с СН является наличие застоя крови (застойные хрипы в легких, увеличение печени в связи с застоем крови в большом круге кровообращения, а также появление жидкости в подкожной клетчатке на ногах, иногда в области поясницы, а также в плевральной или брюшной полостях). Такая терапия уменьшает выраженность симптомов СН и увеличивает толерантность к нагрузкам. До настоящего времени остается неясным, какой режим назначения диуретиков является наиболее оптимальным для длительного лечения больных с СН. В Американском руководстве по лечению больных с СН от 2013 г. [9] для выбора оптимальной длительной терапии диуретиком и обеспечения эуволемического состояния больного было рекомендовано регулярное определение содержания в крови натрийуретического пептида.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DIG [10] при ретроспективном анализе результатов, полученных в специально отобранных группах больных «двойников» (2782 человека), у которых на фоне терапии не было симптомов или имелись минимальные проявления СН (ФК I–II), было установлено достоверное увеличение летальности (на 25%, $p < 0,002$) при продолжении терапии диуретиками по сравнению с теми, кто ее не получал. Другая проводившаяся терапия в двух группах была одинаковой: ингибиторы АПФ — у 92%, дигоксин — у 51–52% больных.

Несмотря на то, что больные в эти группы были подобраны ретроспективно, полученные данные не могут быть проигнорированы. Вероятно, они свидетельствуют о том, что терапия диуретиками должна быть строго обоснованной (только при наличии клинически значимых проявлений застоя крови), а также, по-видимому, не у всех больных с умеренными отеками на голенях необходима активная терапия с помощью диуретиков.

Согласно рекомендациям Европейского общества кардиологов, у больного с впервые выявленной СН и явлениями застоя крови и не получавшего диуретики терапию начинают с их малой дозы и постепенно увеличивают до дозы, которая обеспечивает прирост суточного диуреза на 200–600 мл. Не рекомендуется провоцировать избыточный (форсированный) диурез (на 800 мл и более выделенной мочи по сравнению с принятым количеством жидкости).

У больных с умеренно выраженной СН терапию начинают с назначения диуретиков из группы «умеренных», в то время как у больных с тяжелой формой СН или с ухудшением состояния на фоне приема «умеренных» диуретиков показано использование петлевых диуретиков. Отсутствие диуретического эффекта после приема перорально большой дозы петлевого диуретика может свидетельствовать о наличии нарушения всасывания препарата в кишечнике или почечной недостаточности. В этих случаях показано продолжительное внутривенное инфузионное их введение (например, фуросемид 5–40 мг/ч).

«Умеренные» (тиазидовые) диуретики характеризуются малой эффективностью у больных со сниженной скоростью гломерулярной фильтрации (< 30 мл/мин), что достаточно часто наблюдается у больных пожилого возраста. В этих случаях, так же как и в случае наличия почечной недостаточности, показано применение петлевых диуретиков.

В последнем американском руководстве [6] тиазидовые диуретики в отдельности не рекомендованы для лечения больных с систолической СН и могут быть назначены только в случае недостаточного эффекта на фоне терапии петлевыми мочегонными препаратами. Известно, что тиазидовые и петлевые диуретики обладают синергизмом действия. Поэтому при отсутствии достаточного диуреза при терапии петлевыми диуретиками назначали их комбинацию, не прибегая к использованию очень высоких доз петлевых диуретиков, что часто сопровождается увеличением риска побочных эффектов.

Диуретики оказывают положительное влияние на состояние больного с хронической застойной СН благодаря уменьшению объема циркулирующей жидкости (крови), снижению давления наполнения сердца, что сочетается с уменьшением напряжения стенок желудочков сердца, застоя крови в легких и периферических отеков. Однако избыточное уменьшение объема плазмы вызывает увеличение продукции ренина, ангиотензина, альдостерона и катехоламинов, что приводит к возникновению парадоксального эффекта, т. е. к задержке натрия, воды, и обуславливает прогрессирование болезни.

В настоящее время после ликвидации застоя крови диуретики должны назначаться в минимальной поддерживающей дозе, которая обеспечивает предупреждение задержки жидкости и увеличения веса тела при условии сохранения стабильного режима питания. Это достигается при наличии адекватного наблюдения врачом за состоянием больного и строгого выполнения больным советов специалиста. Научных доказательств по режиму приема поддерживающей дозы диуретиков пока не получено. Но в настоящее время наиболее часто рекомендуется принимать диуретик в индивидуально подобранной дозе регулярно, не прибегая к так называемой прерывистой терапии. Бесконтрольное продолжение регулярного приема диуретика после исчезновения отеков может сопровождаться увеличением летальности [10]. У таких больных очень важно контролировать объем циркулирующей крови (ОЦК) для предупреждения развития гиповолемии. С этой целью рекомендуют определение содержания в крови натрийуретических пептидов, в частности промозгового пептида.

Тиазидовые и петлевые диуретики оказывают диуретическое действие в условиях наличия сниженного

pH крови (в кислой среде). Но в ходе лечения кислотно-щелочное равновесие может измениться, и pH увеличится (станет щелочным). В этих условиях диуретическое действие может оказывать только ингибитор карбоангидразы — ацетазоламид. Его назначают в течение нескольких дней (до 5 дней) 1 р./сут в дозе 0,25–0,5 г.

Причины рефрактерности к диуретикам:

- резкое снижение ОЦК;
- активация нейроэндокринной системы;
- задержка натрия после снижения ОЦК;
- почечная недостаточность;
- снижение перфузии почек из-за уменьшения сердечного выброса;
- нарушение всасывания диуретиков;
- потребление большого количества соли;
- развитие алкалоза.

Антагонисты синтеза альдостерона (альдактон, эплеренон), назначенные дополнительно к ингибиторам АПФ и другим препаратам, достоверно улучшают отдаленные исходы. В определенной степени такой эффект обусловлен торможением действия альдостерона, содержание которого в крови многих больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями повышено и оказывает отрицательное влияние на прогноз их жизни. Об этом свидетельствуют данные, полученные в исследовании LURIC, в котором наблюдались 3153 больных с ИБС, АГ, СН, получавших терапию ингибитором АПФ или ингибиторами рецепторов ангиотензина II (62%), бета-блокаторами (70%), антагонистами кальция (11%) и диуретиками (24%). Повышенное содержание альдостерона у больных ИБС, АГ достоверно ассоциировалось с риском смерти, а при возникновении острого коронарного синдрома — с риском внезапной смерти. У больных с систолической формой СН ее тяжесть имела достоверную связь с уровнем содержания альдостерона, а у больных с ее диастолической формой в группе с высоким содержанием альдостерона отмечено также наличие связи с риском смерти.

При терапии альдактоном у некоторых больных развивается гинекомастия. Значительное увеличение грудных желез и появления боли являются показаниями для отмены альдактона. При наличии эплеренона такого больного можно перевести на его прием. В исследовании EMPHASIS, включавшем 2584 больных с СН I–II ФК NYHA после перенесенного ИМ (ФВ 30–35%), медиана наблюдения составила 21 мес. Результаты длительного лечения подтвердили целесообразность использования препаратов из этой группы не только при лечении СН III–IV ФК:

- а) летальность от любых причин в группе на эплереноне составила 19,8%, в контрольной — 27,4% ($p<0,001$);
- б) летальность от кардиоваскулярных причин — 10,8% и 13,5% ($p=0,01$) соответственно по группам;
- в) госпитализировано по всем причинам 29,9% и 35,8% соответственно;
- г) госпитализировано в связи с СН 12% и 18,4% ($p<0,001$) соответственно;
- д) содержание калия в сыворотке $>5,5$ ммоль/л было у 11,8% и 7,2% ($p<0,001$), а <4 ммоль/л — у 38,8% и 48,4% ($p<0,001$) соответственно.

Метаанализ результатов 19 рандомизированных исследований, в которые были включены 10 807 больных с систолической формой СН, в т. ч. больных с перенесенным ИМ, в большинстве случаев получавших ингибиторы АПФ в комбинации с антагонистом альдостерона (альдак-

тон, эплеренон или канреонат), продемонстрировал наличие достоверного снижения общей летальности (на 20%) по сравнению с плацебо. Гиперкалиемия чаще (на 2,9%) регистрировалась на дозе альдактона или эплеренона >50 мг/сут.

Не только гипокалиемия, но и относительно невысокие показатели содержания калия в сыворотке крови больного с СН ассоциируются с увеличением риска общей и кардиоваскулярной летальности, а также риска прогрессирования тяжести застойных явлений. Кроме давно известного факта, что гипонатриемия ассоциируется с плохим прогнозом, в последних работах показано, что и гипохлоремия также обладает прогностически неблагоприятным влиянием.

Антагонисты рецепторов ангиотензина II являются препаратами выбора для лечения больных, у которых возникли побочные эффекты во время приема ингибиторов АПФ (кашель, ангионевротический отек).

Сердечные гликозиды

Это единственная группа препаратов с положительным инотропным и отрицательным хронотропным действием, которая в терапевтических дозах используется для длительного лечения больных с систолической формой СН во всех странах мира. Но в последнем руководстве, принятом в США (2017), эта группа препаратов не рекомендована для лечения больных с СН, что является, вероятно, следствием конкурентной борьбы с ивабрадином (объяснение не представлено). В европейском руководстве сердечные гликозиды остаются в составе средств для лечения данной группы больных. Дигоксин и дигитоксин являются наиболее часто назначаемыми сердечными гликозидами. **Дигитоксин метаболизируется в печени, выделяется с желчью, и поэтому его применение наиболее оправданно у больных с нарушенной функцией почек.**

Показания для назначения сердечных гликозидов следующие: 1) необходимость замедления ритма желудочков у больных с фибрилляцией предсердий при любой степени выраженности симптомов СН, особенно в комбинации с блокатором бета-адренорецепторов, которая в наибольшей степени обеспечивает урежение частоты сердечных сокращений в покое и во время стресса; 2) улучшение состояния больного с систолической формой СН III–IV ФК, особенно при наличии синусовой тахикардии.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании DIG было показано, что средняя суточная доза дигоксина составляет 0,375 мг. Эта доза обеспечивает достижение терапевтической концентрации препарата в крови почти у 90% больных и достоверно улучшает качество жизни больных, особенно имеющих очень низкую ФВ ЛЖ. В группе лечения по сравнению с группой плацебо летальность в целом не уменьшилась. Однако дополнительный анализ результатов в подгруппах с различной тяжестью состояния больных выявил наличие достоверного снижения риска летального исхода в группе пациентов более молодого возраста, требовавших меньшего количества диуретиков, с меньшим кардиоторакальным индексом, меньшим уровнем содержания креатинина в крови и более успешным контролем застоя крови в легких, что сочеталось, по-видимому, с необходимостью использования меньших доз дигоксина (концентрация его в крови у этих больных была <1 нг/мл).

В группе, которая на основании перечисленных показателей характеризовалась как состоящая из более тяжелых больных (различия высокодостоверны, $p < 0,001$), концентрация дигоксина также оказалась выше (>1 нг/мл). Очевидно, врачи для достижения терапевтического эффекта были вынуждены назначать более высокую дозу дигоксина. В этой группе летальность изменилась недостоверно, но была выше и была сопоставимой с летальностью в контрольной группе, состоявшей из таких же больных-«двойников» ($p = 0,08$).

Противопоказаниями для назначения больным с СН сердечных гликозидов являются синусовая брадикардия, слабость синусового узла, синдром Wolff — Parkinson — White, обструктивная кардиомиопатия, атриовентрикулярная блокада II—III ст., гипокалиемия, гиперкальциемия.

До назначения гликозидов следует определить уровень креатинина и калия в сыворотке крови больного. При наличии нормальных показателей и относительно стабильном состоянии больному в течение нескольких дней рекомендуется в амбулаторных условиях принимать дигоксин по 2 таблетки в день; поддерживающая доза у большинства больных составляет 0,25 мг/сут. У больных с повышенным содержанием креатинина индивидуальная доза должна быть уменьшена в соответствии со степенью снижения скорости клубочковой фильтрации (клиренс креатинина рассчитывается по формуле Cockcroft — Gault). Но, по-видимому, для лечения таких больных более оправданно использование дигитоксина. В рекомендациях Европейского общества кардиологов 2008 г. при длительном лечении предлагается обеспечивать концентрацию дигоксина в крови в пределах 0,6–1,2 нг/мл.

У лиц старческого возраста доза дигоксина также должна быть уменьшена (0,0625–0,125 мг, редко — 0,25 мг).

БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНорецепторов

В контролируемых исследованиях было доказано, что терапия кардиоселективными бета-блокаторами (метопрололом сукцинатом, биспрололом) значительно увеличивает выживаемость, улучшает инотропную функцию миокарда и качество жизни больных. Терапия больных старческого возраста бета-блокатором с вазодилатирующими свойствами — небивололом лишь улучшила качество жизни и не повлияла на летальность. Сегодня следует учитывать, что кардиоселективные бета-адреноблокаторы, получившие доказательства положительного влияния на выживаемость, разрешено применять у больных любого возраста. Сравнительная оценка карведилола и метопролола резината (исследование COMET) является примером некорректно организованного исследования, и его результаты нельзя оценивать положительно с позиции точной медицины. Кроме того, общая частота избранной конечной точки на максимальной дозе карведилола была такой же, что и на малоэффективной дозе метопролола тартрата. **В итоге только метопролол и биспролол в адекватно подобранных дозах можно рекомендовать для лечения как имеющие доказательства положительного влияния на выживаемость больных с систолической формой СН.**

Общие требования, которые должны быть учтены перед началом терапии больных с систолической формой СН с помощью бета-блокатора:

- ♦ завершен выбор оптимальной (целевой) дозы ингибитора АПФ / антагониста рецепторов ангиотензина II;



Кординик®

никорандил

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:

- ✓ «Стабильная ишемическая болезнь сердца» Минздрав РФ, 2016
- ✓ «Национальные рекомендации по кардиоваскулярной профилактике», класс рекомендаций I, уровень доказательств B;
- ✓ «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика»

- ♦ состояние больного с СН II–IV ФК на терапии стабилизировано, и завершён подбор дозы диуретиков, периферические отеки и застой крови в легких контролируются;
- ♦ предпочтительнее подбор терапии начинать в стационаре, особенно большая осторожность требуется у больных с недавно возникшей и тяжелой формой СН.

Терапия начинается с малой дозы, повышение ее проводится постепенно, с интервалом 1–2 нед. В случае ухудшения состояния больного доза не увеличивается либо даже уменьшается. Повышение дозы прекращается, когда у больного достигается целевая доза либо досрочно — в случае урежения ритма желудочков на 15–20% или снижения частоты ритма примерно до 60/мин при условии хорошей переносимости терапии.

При анализе полученных результатов в исследовании SHIFT [11] пришли к заключению, что эффективность бета-блокатора ассоциируется с урежением ритма сердца. У больных из группы плацебо увеличение ЧСС на каждый удар сочеталось с ростом числа комбинированных конечных точек на 3% ($p < 0,0001$).

Терапия бисопрололом в индивидуально подобранных дозах (от 1,25 до 10 мг) также обеспечила снижение общей летальности на 32% ($p < 0,0001$). Суточная доза препарата почти у половины больных составила 10 мг и только у трети — менее 5 мг.

Для обеспечения оптимальной частоты сердечного ритма у больных с СН (около 60/мин при ее хорошей переносимости) в руководстве АККФ/ААС (2013) рекомендованы следующая тактика выбора препарата(ов) и уровень их доказательности:

1. Бета-блокатор — 1 А.
2. Дигоксин — 1 В.
3. Комбинация их — 1 В.
4. У больных с непереносимостью бета-блокатора — амиодарон + дигоксин — II С.
5. Абляция синусового узла и имплантация электрокардиостимулятора (двух-, трехкамерного) при непереносимости препаратов — II С.

Ивабрадин в американском руководстве (2017) вытеснил дигоксин, несмотря на то, что в большом многоцентровом исследовании SIGNIFY [12] было показано, что у больных стенокардией, т. е. с ишемией миокарда, достоверно увеличивается риск развития ИМ и внезапной смерти. В исследовании SHIFT у больных с СН [11] отмечалось снижение смертности от СН, однако препарат не оказал влияния на общую смертность. Кроме того, у многих из них возникает фибрилляция предсердий, при которой частота ритма контролируется гликозидами. Поэтому очень трудно понять, чем ивабрадин лучше дигоксина. Полагаем, что американские врачи сумеют оценить по достоинству эти изменения. Отечественным кардиологам следует считать, что данная рекомендация не имеет научных доказательств.

Вазодилататоры

Эта группа препаратов рассматривается как дополнительная или как терапия второго или третьего выбора. Из этой группы доказательства наличия пользы были получены при длительной терапии комбинацией изосорбида динитрата и гидралазина (апрессина) в дозах, соответственно, 20–40 мг 4 р./сут (или в ретардной форме 2 р./сут) и 25–75 мг 3–4 р./сут. Прием препаратов в данной комбинации оказывает более выраженное инотропное действие, чем ингибиторы АПФ.

В исследовании A.L. Taylor et al. (2004) было показано, что присоединение к стандартной терапии (ингибитор АПФ, бета-блокатор, диуретик, дигоксин) комбинации изосорбида динитрата и апрессина (1050 больных с СН III–IV ФК) привело к достоверному по сравнению с плацебо снижению летальности (6,2% и 10,2% соответственно). Эти результаты могут служить основанием для такого лечения больных, у которых невозможно использование ингибиторов АПФ в комбинации с альдактоном или с антагонистами рецепторов ангиотензина II (например, из-за возникающей гиперкалиемии), а также в случае недостаточной эффективности терапии препаратами из всех четырех групп. В руководстве ACCF/ANA (2013, 2017) рекомендовано использовать комбинацию гидралазина и изосорбида динитрата у американцев африканского происхождения с систолической формой СН III–IV ФК и, вероятно, у больных с наличием противопоказаний или с непереносимостью ингибиторов АПФ и антагонистов рецепторов ангиотензина II.

К сожалению, данная комбинация вазодилататоров в нашей стране отсутствует, а больных с противопоказаниями для терапии ингибиторами АПФ и антагонистами рецепторов ангиотензина II много. Но сегодня мы располагаем другим вазодилататором с двойным механизмом действия — никорандилом, который достаточно широко распространен в странах Европы и Азии. В нашей стране он производится под наименованием Кординик (компания «ПИК-ФАРМА») и используется при лечении больных стенокардией, преимущественно вместо пролонгированных нитратов. Сегодня имеются доказательства его положительного влияния на показатели гемодинамики у больных с систолической формой СН. Например, в двойном слепом рандомизированном исследовании у 25 больных с застойной СН оценили острый гемодинамический эффект никорандила после приема внутрь в дозах от 10 до 60 мг [13]. Последняя доза статистически значимо снизила общее систолическое и диастолическое АД, давление в правом предсердии, давление заклинивания в легочных капиллярах, системное и легочное сосудистое сопротивление, систолическое и диастолическое АД в легочной артерии. Доза препарата 40 мг вызвала подобные гемодинамические изменения результатов при оценке сердечного индекса, а также системного и легочного сопротивления. Другие гемодинамические показатели изменялись в меньшей степени. Все показатели вернулись к исходному состоянию в пределах 3 ч. При применении доз 10 и 20 мг все показатели не изменялись в значительной степени. Определение содержания препарата показало, что эти изменения ассоциировались с быстрым уменьшением его концентрации в крови.

В другом исследовании анализировали результаты метаанализа данных, полученных при наблюдении за 1222 больными с СН на фоне терапии никорандилом [14]. Из них в 5 рандомизированных исследованиях продемонстрированы снижение общей летальности ($p < 0,001$), улучшение насосной функции сердца ($p = 0,02$). А в 15 наблюдательных исследованиях терапия не только улучшила ФК больных с СН, но и снизила давление заклинивания в легочных капиллярах в среднем на 6,86 мм рт. ст. ($p < 0,01$) и общее АД в легочной артерии ($p < 0,001$). Дозы препарата колебались в пределах 15–30–40–60 мг/сут. В контролируемых исследованиях показано, что на фоне терапии

наблюдается достоверное снижение систолического и диастолического АД (в среднем на 6 и 6,6 мм рт. ст. соответственно ($p=0,006$)). При этом не отмечено существенного изменения ЧСС ($p=0,7$).

В недавних исследованиях эффективность никорандила оценили отдельно у больных с СН, вызванной ИБС. Результаты позволяют рассматривать никорандил как потенциально эффективный препарат у данной группы больных. В пилотном исследовании с изучением эффективности никорандила (Кординик, компания «ПИК-ФАРМА») у больных со стабильно протекающей ИБС, осложненной хронической СН с низкой ФВ ЛЖ, прием препарата по 10 мг 3 р./сут к 48-й нед. снизил конечно-систолический объем ЛЖ на 12,3% ($p<0,05$), ФВ ЛЖ возросла на 14,5% ($p<0,05$), отношение пиковых скоростей трансмитральных диастолических потоков Е/А увеличилось на 12,5% ($p<0,05$) [15]. В группе плацебо достоверных изменений не было. Кординик не вызвал серьезных нежелательных явлений. В недавно опубликованном ретроспективном исследовании изучали смертность больных с СН ишемической этиологии в зависимости от влияния перорального приема никорандила (средний период наблюдения — 963 дня, $n=334$) [16]. В анализе выживаемости Каплана — Мейера сердечная смертность была ниже в группе никорандила, чем в контрольной: 11,2% vs 19,7% ($p=0,032$). Никорандил снижал относительный риск сердечной смерти на 48,8% ($p=0,035$).

Длительный и положительный опыт применения препарата у больных стенокардией, а также данные о положительных изменениях гемодинамики в большом и малом круге кровообращения у больных с систолической СН позволяют полагать, что в случае наличия противопоказаний для терапии ингибиторами АПФ и антагонистом рецепторов ангиотензина II препарат может быть использован как минимум для улучшения качества жизни, а также выживаемости этих больных при индивидуальном подборе его дозы.

В настоящее время в качестве **цитопротектора** для больных с СН следует рекомендовать омега-3 ненасыщенные жирные кислоты (НЖК) в суточной дозе около 1 г, получившие доказательство положительного влияния на выживаемость (класс II B). Положительное действие омега-3 НЖК у этих больных можно частично объяснить положительным влиянием на инотропную функцию миокарда. В исследовании [17] наблюдались 133 больных, имевших умеренные проявления СН на фоне стандартной терапии. Через 12 мес. терапии были выявлены значимые различия ($p<0,001$) в изменении ФВ ЛЖ (увеличение на 10,4% и снижение на 5% при приеме плацебо).

Альфа-адреноблокаторы (празозин, доксазозин) могут увеличить летальность, что было продемонстрировано в 1986 г. в исследовании V-HeFT-1. Поэтому их не следует применять у больных со сниженной ФВ.

Антагонисты кальция. Пульсурежающие препараты (верапамил, дилтиазем), изучавшиеся у больных после ИМ, увеличивали летальность в группе, которая имела признаки застоя крови в легких (рентгенологические данные), или если в острой стадии ИМ была СН. Поэтому у больных с систолической формой СН их применение противопоказано.

Амлодипин и фелодипин в длительных наблюдениях при их применении у больных с СН не оказали какого-либо действия на отдаленные исходы и поэтому могут быть использованы в данной группе больных в качестве дополнительной терапии при необходимости, например, контроля стенокардии или АГ.

Левосимендан, незиретид также являются вазодилататорами с положительным инотропным действием. Их инфузионное введение у больных с острой СН по сравнению с добутамином лучше переносится больными. Но убедительных данных, свидетельствующих об их положительном влиянии на отдаленные исходы, пока не получено.

Литература

1. Ponikowski P., Anker S.D., AlHabib K.F. et al. Heart failure: preventing disease and death worldwide // ESC Heart Failure. 2014. Vol. 1. P. 4–25. doi: 10.1002/ehf2.12005.
2. Ceia F., Fonseca C., Mota T. et al. EPICA Investigators. Prevalence of chronic heart failure Southwestern Europe: the EPICA study // Eur J Heart Fail. 2002. Vol. 4. P. 531–539.
3. Ohlmeier C., Mikolajczyk R., Frick J. et al. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons // Clin Res Cardiol. 2015. Vol. 104. P. 688–696. doi: 10.1007/s00392-015-0841-4.
4. Taichman D.B., Backus J., Baethge C. et al. Clinical Trial Data-A Proposal from the International Committee of Medical Journal Editors // N Engl J Med. 2016. Vol. 374(4). P. 384–386.
5. Мазур Н.А. Практическая кардиология. М.: Медпрактика-М, 2015. 679 с. [Mazur N.A. Prakticheskaja kardiologija. M.: Medpraktika-M, 2015. 679 s. (in Russian)].
6. Ponikowski P. (председатель). 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) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC // Eur Heart J. 2016. Vol. 37(27). P. 2129–2200. doi: 10.1093/eurheartj/ehw128. Epub 2016 May 20.
7. Yancy C.W., Januzzi J.L. Jr, Allen L.A. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway for Optimization of Heart Failure Treatment: Answers to 10 Pivotal Issues About Heart Failure With Reduced Ejection Fraction // J Am Coll Cardiol. 2017. 50735-1097(17)41641.
8. 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.
9. Digitalis Investigation Group. The effect of digoxin on mortality and morbidity in patients with heart failure // N Engl J Med. 1997. Vol. 336(8). P. 525–533.
10. Swedberg K., Komajda M., Böhm M. et al. For the SHIFT Investigator. Effects on Outcomes of Heart Rate Reduction by Ivabradine in Patients With Congestive Heart Failure: Is There an Influence of Beta-Blocker Dose? Findings From the SHIFT (Systolic Heart failure treatment with the If inhibitor ivabradine Trial) Study // J Am Coll Cardiol. 2012. Vol. 59. P. 1938–1945.
11. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al.; SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure // N Engl J Med. 2014. Vol. 371(12). P. 1091–1099.
12. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure // Journal of the American College of Cardiology. Vol. 62 (16). P. e147–e239.
13. Tice F.D., Binkley P.F., Cody R.J. et al. Hemodynamic effects of oral nicorandil in congestive heart failure // Am J Cardiol. 1990. Vol. 65(20). P. 1361–1367.
14. Zhao F., Chaugai S., Chen P. et al. Effect of nicorandil in patients with heart failure: a systematic review and meta-analysis // Cardiovasc Ther. 2014. Vol. 32(6). P. 283–296. doi: 10.1111/1755-5922.12097.
15. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А., Савичева С.В., Потанина М.В. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка // Сердечная недостаточность. 2016. № 17 (1). С. 3–9 [Rjabihin E.A., Mozhejko M.E., Krasil'nikova Ju.A., Savicheva S.V., Potanina M.V. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoy bolezni serdca, oslozhnennoj hronicheskoy serdечноj nedostatochnost'ju s nizkoj frakciej vybrosa levogo zheludochka // Serdechnaja nedostatochnost'. 2016. №17(1). С. 3–9 (in Russian)].
16. Yoshihisa A., Sato Y., Watanabe S. et al. Decreased cardiac mortality with nicorandil in patients with ischemic heart failure // BMC Cardiovascular Disorders. 2017. Vol. 17. P. 141–146.
17. Nodari S., Triggiani M., Campia U. et al. Effects of n-3 polyunsaturated fatty acids on left ventricular function and functional capacity in patients with dilated cardiomyopathy // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 57(7). P. 870–879. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.017. Epub 2011 Jan 6.

Кризовое течение артериальной гипертензии на догоспитальном этапе: алгоритм ведения пациента

Профессор О.В. Филиппова

ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются вопросы лечения гипертонического криза на догоспитальном этапе. Вне стационара допускается лечение неосложненного гипертонического криза, для чего могут быть использованы различные пероральные препараты с учетом противопоказаний к их назначению. Давление должно снижаться постепенно — на 20–25% по сравнению с исходным, в течение 2–6 ч, с последующим достижением целевого АД в сроки 24–48 ч. Препаратом первого выбора может быть каптоприл (например, широко известный оригинальный препарат Капотен), имеющий широкие показания к применению и относительно малое количество ограничений. При отсутствии противопоказаний альтернативой ему могут быть нифедипин или моксонидин. Однако нифедипин обладает выраженным проаритмогенным эффектом, а потому подходит далеко не всем пациентам. Моксонидин действует длительно и характеризуется поздним началом действия, что обуславливает медленное наступление его эффекта, а также повышает риск развития неуправляемой гипотензивной реакции, ведущей к дестабилизации гемодинамики, и обладает рядом негативных побочных эффектов со стороны центральной нервной системы. Для терапии гипертонического криза пациентам с тахикардией, выраженными вегетативными проявлениями может быть назначен на короткий срок бета-блокатор. Для купирования криза на фоне сердечной недостаточности и отеков, возможно, будет полезен фуросемид. После купирования гипертонического криза необходимо подобрать или скорректировать постоянную гипотензивную терапию.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертонический криз, сердечно-сосудистые заболевания, антигипертензивные средства, каптоприл, Капотен, нифедипин, бета-блокаторы.

Для цитирования: Филиппова О.В. Кризовое течение артериальной гипертензии на догоспитальном этапе: алгоритм ведения пациента // PMЖ. 2018. № 1(II). С. 76–81.

ABSTRACT

Hypertensive crisis at the prehospital stage: patient management algorithm
Filippova O.V.

Sechenov University, Moscow

The article discusses the treatment of hypertensive crisis at the prehospital stage. The uncomplicated hypertensive crisis can be treated on the out-patient basis; for this purpose various oral preparations can be prescribed, taking into account contraindications to their use. The pressure should be decreased gradually, by 20-25% compared to the initial value during 2-6 hours with the subsequent achievement of the target BP within 24-48 hours. The drug of the first choice can be captopril (for example, the well-known original preparation Kapoten), which has wide indications for use and a relatively small number of restrictions. In the absence of contraindications, nifedipine or moxonidine may be used as an alternative. However, nifedipine has a pronounced proarrhythmic effect, and therefore is not suitable for some patients. Moxonidine acts long and is characterized by a late onset of action, which causes a slow onset of its effect, and also increases the risk of uncontrolled hypotensive reaction leading to destabilization of hemodynamics, and has a number of negative side effects from the central nervous system. For the treatment of hypertensive crisis, a short course of beta-blocker may be prescribed to the patients with tachycardia and expressed vegetative manifestations. To relief the crisis against the background of heart failure and edema, furosemide may be used. After relief of the hypertensive crisis, it is necessary to select or adjust a constant antihypertensive therapy.

Key words: hypertension, hypertensive crisis, cardiovascular diseases, antihypertensive drugs, captopril, Kapoten, nifedipine, beta-blockers.

For citation: Filippova O.V. Hypertensive crisis at the prehospital stage: patient management algorithm // RMJ. 2018. № 1(II). P. 76–81.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным Минздрава России, в 2017 г. продолжительность жизни россиян достигла национального исторического максимума — 72,6 года. Одна из причин этого успеха заключается в том, что повысилась эффективность контроля таких факторов риска, как артериаль-

ная гипертензия (АГ) и гиперхолестеринемия [1]. К сожалению, несмотря на значительные успехи здравоохранения, АГ в Российской Федерации остается одной из наиболее значимых медико-социальных проблем. Согласно данным исследования «ЭССЕ», контролируют артериальное давление (АД) только треть женщин и 14,4% мужчин [2]. Одной

из причин утраты контроля над АД является нерациональное применение антигипертензивной терапии. Так, анализ применения бета-адреноблокаторов показал, что ни в одном случае доза препарата не превышала 50% от рекомендованной [3]. Наиболее часто АД резко повышается вследствие прекращения приема антигипертензивных средств. Подъем АД могут также вызывать такие факторы, как психоэмоциональный стресс, физическая нагрузка, злоупотребление алкоголем, метеорологические колебания, избыточное потребление соли, жидкости, а также прием ряда лекарственных средств (нестероидных противовоспалительных средств, симпатомиметиков, в т. ч. деконгестантов, кофеина, натрий-содержащих антацидов, оральных контрацептивов, глюкокортикостероидов, препаратов солодки и др.) [4–6].

Гипертонический криз

При утрате контроля над АД может развиваться гипертонический криз. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, гипертонический (гипертензивный) криз — внезапное повышение АД, сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного его снижения [4]. Причиной гипертонического криза может быть как гипертоническая болезнь (эссенциальная АД) (70%), так и симптоматические АД (в т. ч. феохромоцитома, тиреотоксикоз, вазоренальная АД), а также некоторые другие состояния (острый гломерулонефрит, черепно-мозговая травма, преэклампсия и эклампсия беременных и др.) [4–6].

Ежегодно гипертонический криз развивается у 1–5% пациентов с АД, из которых каждый четвертый страдает от различных осложнений криза. Осложненным гипертоническим кризом называют ассоциацию неконтролируемой АД с субъективными и объективными признаками поражения сердца, центральной нервной системы, почек, сетчатки и других органов-мишеней (в англоязычной литературе — hypertensive emergency) [4].

До 40% пациентов, перенесших осложненный криз, умирают в течение 3 лет от почечной недостаточности или инсульта, у 3,2% в дальнейшем развивается почечная недостаточность, требующая гемодиализа. Прогноз ухудшается при большой продолжительности АД, пожилом возрасте, гипертензивной ретинопатии 2–4 степени, уровне мочевины в сыворотке выше 10 ммоль/л, а также повышенном содержании креатинина в сыворотке крови [4, 6].

Возможные осложнения гипертонического криза включают развитие гипертонической энцефалопатии, острого коронарного синдрома (инфаркта миокарда), острой левожелудочковой недостаточности (отека легких), расслоения аорты. Также как осложненный рассматривают криз, если он развился при феохромоцитоме, эклампсии и преэклампсии беременных, тяжелой АД, ассоциированной с субарахноидальным кровоизлиянием при травме головного мозга, угрозе кровотечения у послеоперационных больных и др.

Клиническая картина гипертонического криза и оценка признаков поражения органов-мишеней

Главная и обязательная черта гипертонического криза — это подъем АД до индивидуально высоких цифр в течение минут, максимум — нескольких часов. Следует учитывать, насколько повышение АД превосходит индивидуально привычные цифры АД, т. к. в молодом воз-

расте симптоматика криза может быть при более низком уровне АД, а в пожилом — отсутствовать при более высоком. В настоящее время отсутствуют четкие представления, какие показатели АД следует считать соответствующими кризовому течению гипертензии при наличии выраженной клинической картины криза [4]. Последние рекомендации American College of Cardiology (ACC) (2017) указывают, что нормальным является АД <120/<80 мм рт. ст., тем не менее значения давления для диагностики криза определены как САД более 180 мм рт. ст., а ДАД — более 120 мм рт. ст. [6].

Яркость клинической симптоматики тесно связана с темпом повышения АД. Классические жалобы, которые предъявляет пациент, включают головную боль, головокружение, тошноту, рвоту, нарушения зрения, «мушки» перед глазами, двоение в глазах. Тяжесть этих симптомов определяется выраженностью и длительностью предшествующей АД: у пациентов с постепенным повышением АД в течение многих лет сохраняется саморегуляция мозгового кровотока, поэтому симптоматика у них может быть менее яркой. Возможны онемение рук, лица, языка, ощущение мурашек, слабость в руках, боли в области сердца, ощущение сердцебиения, одышки. Характерны признаки вегетативной дисфункции: озноб, чувство страха, раздражительность, потливость, иногда чувство жара, жажда, в конце криза — учащенное, обильное мочеиспускание с выделением большого количества светлой мочи. У пожилых пациентов вегетативные симптомы чаще отсутствуют, т. к. с возрастом снижается реактивность вегетативной нервной системы [5].

Если диагноз «гипертонический криз» поставлен, следующий шаг — оценка признаков поражения органов-мишеней. Разделение на неосложненный гипертонический криз (жизнениеугрожающий), без признаков поражения органов-мишеней, и осложненный (жизнениеугрожающий), с признаками поражения органов-мишеней, рационально с точки зрения определения тактики лечения и прогноза для пациента.

Как осложненный криз следует расценить, если имеется повреждение органа-мишени: новое, прогрессирующее или ухудшающееся [6].

Осложненный гипертонический криз характеризуется развитием острого, потенциально летального повреждения органов-мишеней: острой гипертонической энцефалопатии, острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острой левожелудочковой недостаточности (отека легких), острого коронарного синдрома, расслаивающейся аневризмы аорты, тяжелого артериального кровотечения, острой ретинопатии с кровоизлиянием в сетчатку глаза. Осложненный гипертонический криз требует немедленно-го снижения АД, лечения осложнений [4, 6].

Лечение гипертонического криза

При наличии объективных признаков поражения сердца, центральной нервной системы, почек, сетчатки и других органов необходимо парентеральное введение антигипертензивных препаратов. Российские алгоритмы ведения пациента с гипертоническим кризом ставят целью быстрое снижение АД в течение 30–120 мин на 15–25%, так, чтобы в течение 2–6 ч достичь уровня АД 160/100 мм рт. ст. Более быстрое снижение АД нежелательно, т. к. это может привести к снижению перфузии органов. Далее целесообразен переход на пероральные препараты [4]. Осложненный гипертонический криз — показание к госпитализации в отделение интенсивной терапии, поэтому подробный анализ препаратов для его купирования в данной статье не приводится.

Таблица 1. Пероральные препараты для купирования гипертонического криза

Препарат	Дозы, мг	Начало действия	Период полувыведения	Противопоказания*
Каптоприл	12,5–25	15–60 мин	1,9 ч	Стеноз почечной артерии, хроническая почечная недостаточность, беременность, лактация, первичный гиперальдостеронизм, идиопатический или наследственный ангионевротический отек (отек Квинке), тяжелые нарушения функции печени/почек, состояние после трансплантации почки, рефрактерная гиперкалиемия. С осторожностью — при тяжелых аутоиммунных заболеваниях, угнетении костно-мозгового кроветворения, пациентам на гемодиализе
Моксонидин	0,4	30–60 мин	6–8 ч	Ангioneвротический отек в анамнезе, возраст до 18 лет, синдром слабости синусового узла, синоатриальная блокада, атриовентрикулярная блокада II и III степени, выраженная брадикардия, тяжелая печеночная недостаточность, острая и хроническая сердечная недостаточность, период грудного вскармливания. С осторожностью — атриовентрикулярная блокада I степени, ишемическая болезнь сердца, заболевания периферического кровообращения, эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессия, глаукома, умеренная почечная недостаточность, печеночная недостаточность, беременность
Нифедипин	10–20	15–30 мин	10–30 мин	Острые нарушения мозгового кровообращения, инфаркт миокарда (первые 4 нед.), нестабильная стенокардия, хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, кардиогенный шок, выраженный аортальный стеноз, лактация, возраст до 18 лет. С осторожностью — при синдроме слабости синусового узла, хронической сердечной недостаточности, выраженной брадикардии или тахикардии, аортальном или митральном стенозе. Беременным противопоказан, кроме тех случаев, когда невозможно применять другие препараты. В эксперименте описано отрицательное действие на плод. Отрицательно влияет на сперму, что следует учесть при попытках экстракорпорального оплодотворения и т. п.
Метопролол	25–100	30–45 мин	3–4 ч	Атриовентрикулярная блокада II и III степени, сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, синусовая брадикардия, синдром слабости синусового узла, кардиогенный шок, выраженные нарушения периферического кровообращения, возраст до 18 лет, беременность, грудное кормление, одновременный прием ингибиторов моноаминоксидазы. С осторожностью — при атриовентрикулярной блокаде I степени, стенокардии Принцметала, хронической обструктивной болезни легких, бронхиальной астме, сахарном диабете, тяжелой почечной недостаточности, депрессии
Фуросемид	25–50 (40–80)	1–2 ч	0,5–1,1 ч	Анурия, почечная недостаточность, прекоматозные и коматозные состояния, связанные с печеночной недостаточностью, гиповолемия или дегидратация, тяжелая гипонатриемия, беременность, период грудного вскармливания, возраст до 3 лет. С осторожностью — пациентам с сахарным диабетом, подагрой, при гепаторенальном синдроме, гипопроteinемии. Избегать применения на фоне ризперидона

* Все препараты противопоказаны при повышенной чувствительности к активному веществу или любому из компонентов препарата.

Рекомендации АСС несколько отличаются для разных видов осложненных кризов. Если у пациента имеется тяжелая эклампсия или преэклампсия, феохромоцитомный криз, то предлагается снижать систолическое АД ниже 140 мм рт. ст. в течение первого часа, и ниже 120 мм рт. ст. в случае, если имеется расслоение аорты. Остальным пациентам с осложненным гипертоническим кризом следует снижать давление максимум на 25% в течение первого часа, затем до 160/100 мм рт. ст. следующие 2–6 ч, и далее до нормальных показателей в течение 24–48 ч. Пациент также должен быть госпитализирован [6].

В случаях, когда давление значительно повышается (в т. ч. выше 180/110 мм рт. ст., а по данным некоторых авторов — выше 220/130 мм рт. ст.), но субъективная и объективная симптоматика не выражены, криз расценивают как неосложненный. Неосложненный гипертонический криз может также протекать с субъективными и объективными симптомами на фоне существенного повышения АД, но без признаков поражения органов-мишеней [4, 6].

Для купирования гипертонического криза рекомендуется назначение пероральных антигипертензивных препаратов (табл. 1). Цель — постепенное снижение АД на 20–25% по сравнению с исходным в течение 2–6 ч, с последующим достижением целевого АД в сроки 24–48 ч. Далее необходим подбор или коррекция постоянной антигипертензивной терапии. Рекомендации АСС советуют для этой категории пациентов снижать АД не более чем на 25% в течение первого часа, далее — до 160/100 мм рт.

ст. в течение 2–6 ч, с постепенной нормализацией давления в течение 24–48 ч. После купирования неосложненного гипертонического криза пациенты могут быть оставлены дома, но желательно врачебное наблюдение на протяжении не менее 6 ч для исключения осложнений.

При выборе терапии необходимо уточнить, принимал ли пациент какие-либо лекарственные препараты самостоятельно, когда и с каким эффектом. Это поможет не только более рационально выбрать препарат, но и избежать нежелательных лекарственных взаимодействий. Необходимо учесть и противопоказания к применению препаратов (табл. 1). Лекарственные средства для купирования гипертонических кризов следует выбирать, ориентируясь на приказ МЗ РФ от 9.11.2012 г. № 708н «Об утверждении стандарта первичной медико-санитарной помощи при первичной артериальной гипертензии (гипертонической болезни)», приказ МЗ РФ № 549н от 7.08.2013 г. «Об утверждении требований к комплектации лекарственными препаратами и медицинскими изделиями укладок и наборов для оказания скорой медицинской помощи» [7, 8].

Препаратом первого выбора для лечения неосложненного гипертонического криза является **каптоприл** (оригинальный препарат Капотен, компания АО «Акрихин») — единственный представитель класса ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), который допускается использовать как для постоянной терапии АГ, так и для купирования криза, поскольку он, в отличие от эналаприла и ряда других ИАПФ, является активным

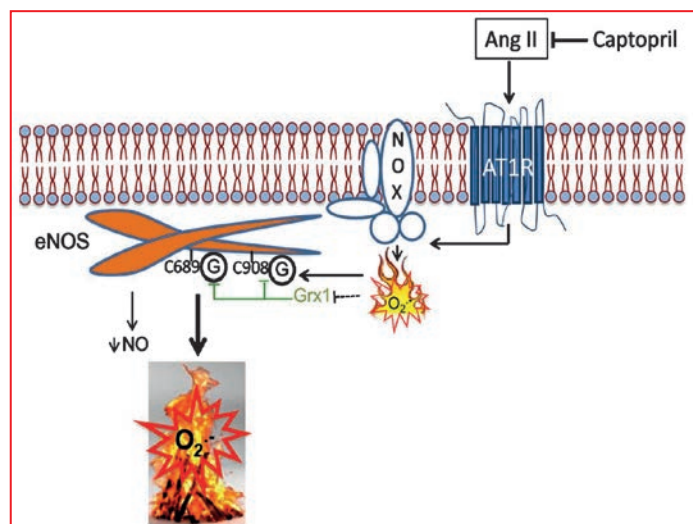


Рис. 1. Схема влияния каптоприла на эндотелиальную дисфункцию при гипертоническом кризе [12]

веществом, а не пролекарством, к тому же — короткодействующим.

Каптоприл предотвращает переход ангиотензина I в ангиотензин II (который оказывает сосудосуживающее воздействие и способствует выделению альдостерона), блокирует инактивацию эндогенных вазодилаторов — простагландина E2 и брадикинина, повышает активность калликреин-кининовой системы, стимулирует синтез биологически активных веществ (простагландин E2 и I2, брадикинина, предсердно-натрийуретического и эндотелиального релаксирующего фактора), которые оказывают сосудорасширяющее и натрийуретическое воздействие, улучшают почечный кровоток. Препарат также снижает выделение из нервных окончаний норадреналина, образование эндотелина-1 и аргинин-вазопрессина, обладающих сосудосуживающими свойствами [9, 10].

Активность АПФ через 1–3 ч после приема внутрь дозы 12,5 мг снижается на 40%. Антигипертензивное воздействие после перорального приема каптоприла проявляется через 15–60 мин, становясь максимальным через 60–90 мин, и длится 6–12 ч. К концу суток содержание препарата в крови от максимального составляет 7–8%. При приеме пищи биодоступность снижается на 30–55%, но фармакокинетические и фармакодинамические параметры существенно не меняются.

Каптоприл снижает общее периферическое сопротивление сосудов, давление в малом круге, пост- и преднагрузку на сердце, сопротивление легочных сосудов, повышает сердечный выброс (при этом частота пульса не меняется). Важным следствием применения каптоприла является не только расширение сосудов, но и нормализация функции эндотелия (рис. 1). Известно, что эндотелиальная дисфункция приводит к ухудшению прогноза АГ [11, 12].

Каптоприл следует предпочесть, если у пациента имеются сердечная недостаточность, перенесенный инфаркт миокарда.

Перед назначением каптоприла необходимо уточнить наличие патологии почек (возможно развитие почечной недостаточности при двустороннем стенозе почечных артерий, стенозе артерии единственной почки).

При сублингвальном приеме эффект наступает значительно быстрее — в течение 5–10 мин и продолжается в течение 1 ч. К сожалению, при сублингвальном приеме

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



1

Показан большинству гипертоников при внезапном повышении артериального давления¹

2

Быстро снижает артериальное давление в течение 30 минут¹

3

Включен в Стандарты лечения как препарат первой помощи при высоком артериальном давлении²

Информация для медицинских и фармацевтических работников



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

¹Гипертонические кризы / Под ред. С.Н. Терещенко, Н.В. Плаунова. – М.: Медпресс-информ, 2013. – С. 21-23.

²Приказ №1513и от 24 декабря 2012 года «Об утверждении стандарта скорой медицинской помощи при болезнях, характеризующихся повышенным кровяным давлением» зарегистрирован в Министерстве юстиции 27.02.2013, №27355.

возможно развитие коллапса, особенно у пациентов с висцеральной формой АГ, а также у пациентов, находящихся на бессолевой диете. При приеме внутрь препарат хорошо переносится, наиболее частый побочный эффект — сухой кашель [9, 10].

Альтернатива каптоприлу в ряде случаев — **нифедипин**, дигидропиридиновый антагонист кальция, который расслабляет гладкую мускулатуру сосудов и расширяет коронарные и периферические артерии путем блокады медленных кальциевых каналов. Уменьшает общее периферическое сопротивление сосудов и постнагрузку на сердце. Препараты нифедипина короткого действия не рекомендуют для базового лечения АГ, поскольку их использование может сопровождаться быстрым и непредсказуемым снижением АД с рефлекторной активацией симпатической нервной системы и развитием тахикардии, что может вызвать ишемию миокарда. Также опасно использовать препараты нифедипина, если гипертонический криз был спровоцирован отменой бета-адреноблокаторов, — возможен приступ стенокардии. Всегда следует помнить про потенциальный проаритмогенный эффект нифедипина и оценивать соответствующие риски при его применении.

Для купирования криза нифедипин используют внутрь или сублингвально. При приеме внутрь действие проявляется через 30–60 мин. Таблетки, покрытые оболочкой, и драже рекомендуется глотать целиком, но разжевывание таблеток нифедипина ускоряет развитие эффекта, поэтому при кризе таблетку рекомендуется разжевать, подержать некоторое время во рту, а затем проглотить с небольшим количеством воды. Действие продолжается 4–6 ч. При сублингвальном применении эффект наступает через 5–10 мин и достигает максимума в течение 15–45 мин. Стартовая доза — 10 мг, прием препарата можно повторить не ранее, чем через 2 ч [13, 14].

Эффективность препарата тем выше, чем выше уровень исходного АД. Следует учитывать, что у больных старше 60 лет гипотензивная активность нифедипина выше, поэтому начальная доза препарата для них — 5 мг. Коррекция дозы может потребоваться также при снижении у пациента печеночной функции. Данные об эффективности при снижении функции почек противоречивы [13, 14].

Типичные побочные эффекты нифедипина: артериальная гипотензия в сочетании с рефлекторной тахикардией, тахикардия, сонливость, головная боль, головокружение, гиперемия кожи лица и шеи, отеки лодыжек. Из-за рефлекторной тахикардии возрастает нагрузка на сердце, поэтому нифедипин противопоказан пациентам с острой коронарной недостаточностью (при инфаркте миокарда, нестабильной стенокардии), с многососудистым поражением коронарного русла, тяжелой сердечной недостаточностью, в случае наличия выраженной гипертрофии левого желудочка.

При одновременном применении нифедипина с магния сульфатом (в/в введение) могут развиваться нервно-мышечная блокада (порывистые движения, затрудненное глотание, парадоксальное дыхание и мышечная слабость) и выраженное снижение АД.

Сочетанное применение нифедипина с бета-адреноблокаторами обычно хорошо переносится и рекомендуется для устранения рефлекторной тахикардии, однако имеются отдельные сообщения о том, что при таком комбинированном лечении может увеличиваться риск усиления сердечной недостаточности, выраженной гипотензии и обострения стенокардии у пациентов с сердечно-сосудистыми

заболеваниями. Поэтому при одновременном применении нифедипина с бета-адреноблокаторами необходимо соблюдать осторожность и контролировать состояние пациента, т. к. может потребоваться корректировка дозы нифедипина [13, 14].

Метопролол, относящийся к β_1 -блокаторам, снижает действие катехоламинов на сердечную деятельность, таким образом препятствуя увеличению частоты пульса, минутного объема и усилению сократимости сердца. Метопролол, как и другие β -блокаторы, выгоднее использовать для длительного лечения, поскольку при его приеме выработка ренина снижается постепенно. Эффект наступает через несколько дней, а стабильное действие метопролола на давление отмечается через 1–2 мес. [15, 16]. Вместе с тем за счет снижения сердечного выброса препарат будет эффективен и для купирования гипертонических кризов. Метопролол не только обладает антигипертензивным действием, но и вызывает замедление сердечного ритма, обладает антиаритмическим действием. Соответственно, его следует выбирать для стартовой терапии гипертонического криза пациентам с тахикардией (гиперактивация симпатико-адреналовой системы), выраженными вегетативными проявлениями. Как правило, это молодые пациенты, а также больные, у которых криз спровоцирован физической активностью или эмоциональным перенапряжением [4–6].

Действие препарата начинается через 15 мин. Стартовая доза — 50 мг, возможно увеличение дозы до 100 мг. При печеночной недостаточности может потребоваться уменьшение дозы. Влияние на АД меньше, если препарат применяют на фоне нестероидных противовоспалительных средств, глюкокортикоидов и эстрогенов, у курильщиков. Повышение дозы препарата у этих лиц увеличивает риск развития побочных эффектов. В дозе свыше 200 мг/сут уменьшается кардиоселективность препарата.

При выборе лекарственных форм метопролола для купирования криза исключается применение препаратов пролонгированного действия. Таблетки не рекомендуется разжевывать.

Препарат противопоказан, если у пациента имеется бронхообструктивный синдром или развивается отек легких. Если в подобных случаях назначение препарата необходимо, его следует дополнять ингаляционным использованием β_2 -адреномиметиков. Если у пациента феохромоцитомы, в дополнение к метопрололу назначается альфа-адреноблокатор. Сопутствующий прием алкоголя и антигипертензивных средств может привести к ухудшению состояния пациента [15, 16]. Значительное количество ограничений привело к тому, что в рекомендациях АСС бета-блокаторы, в т. ч. метопролол, рассматриваются как препараты второй линии [6].

Моксонидин вошел в рекомендации для лечения гипертонических кризов сравнительно недавно [4], но уже достаточно популярен в России. Является препаратом с центральным механизмом действия, селективно стимулирует имидазолин-чувствительные рецепторы, принимающие участие в тонической и рефлекторной регуляции симпатической нервной системы. В результате снижаются периферическая симпатическая активность и АД. Поскольку моксонидин на 21% улучшает индекс чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением и инсулинорезистентностью [17], он широко применяется у пациентов с метаболическим синдромом. Рекомендации АСС не включают этот препарат в число рекомендуемых антигипертензивных средств.

При приеме внутрь гипотензивный эффект наступает через 10–15 мин. Препарат может вызывать сухость во рту, сонливость, слабость, головокружение, расстройства сна. Недостатки моксонидина при купировании гипертонического криза описаны выше.

Клонидин при приеме сублингвально не имеет никаких преимуществ перед нифедипином, за исключением кризов, связанных с отменой регулярного приема клонидина [5]. Прием клонидина противопоказан при брадикардии, синдроме слабости синусового узла, АВ-блокаде II–III степени, также нежелательно применять его при депрессии.

Фуросемид — один из мощных петлевых диуретиков. В отличие от тиазидных диуретиков, широко используемых в качестве базовой терапии у пациентов с АГ, фуросемид снижает давление не за счет влияния на стенку сосуда, а путем усиления диуреза и уменьшения объема циркулирующей крови [18]. Эффективен при снижении АД у больных с признаками задержки жидкости, при кризе на фоне хронической сердечной недостаточности.

Препарат назначается по 40 мг внутрь (при необходимости — повторно, до 80 мг), эффект начинается в течение 60 мин и продолжается 3–6 ч (при сниженной функции почек — до 8 ч). Таблетки следует принимать натощак, не разжевывая. В период действия резко возрастает выведение ионов натрия, однако после его прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня (синдром рикошета). Этот феномен обусловлен резкой активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез. В результате АД может повыситься. Рекомендуется одновременный прием препаратов калия и магния.

В случае если фуросемид назначается пациенту с доброкачественной гиперплазией предстательной железы, необходимо убедиться, что имеется возможность опорожнить мочевой пузырь, т. к. иначе может развиваться острая задержка мочи.

Побочные эффекты фуросемида многочисленны. Наиболее частые: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомagneмизм, гипохлоремический алкалоз, артериальная гипотензия, снижение толерантности к глюкозе. Нарушения водно-электролитного обмена выражаются в повышенной жажде, головной боли, мышечной слабости, спутанности сознания, нарушениях сердечного ритма. На фоне уменьшения объема циркулирующей крови развивается склонность к тромбозам, тромбоэмболиям [18].

Если пациент получал фуросемид, ИАПФ и антагонисты ангиотензиновых рецепторов следует назначать через 3 дня после его отмены, в противном случае возможны чрезмерное снижение АД и ухудшение функции почек, в отдельных случаях — развитие острой почечной недостаточности [18].

В дополнение к антигипертензивным средствам пациенту может быть рекомендована **симптоматическая терапия** [4]. Так, для купирования тошноты и рвоты можно назначить метоклопромид, в тяжелых случаях — дроперидол. Для уменьшения головной боли может быть использован метамизол натрия. При выраженной вегетативной симптоматике, психоэмоциональном возбуждении можно дополнить лечение седативными и транквилизирующими средствами. Если имеются судороги, выражена неврологическая симптоматика с угрозой развития острого нарушения мозгового кровообращения, в комплексное лечение следует включить сульфат магния внутривенно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на догоспитальном этапе медицинской помощи имеются достаточно большие возможности для купирования неосложненного гипертонического криза при помощи пероральных лекарственных средств. Препаратом первого выбора может быть каптоприл, имеющий широкие показания к применению и относительно малое количество ограничений. При отсутствии противопоказаний альтернативой может являться нифедипин. Для терапии гипертонического криза молодым пациентам с тахикардией, выраженными вегетативными проявлениями, пациентам, у которых криз спровоцирован физической активностью или эмоциональным перенапряжением, может быть назначен короткодействующий бета-блокатор. Если пациент имеет в анамнезе метаболический синдром, ожирение, вариантом стартовой терапии гипертонического криза является моксонидин. Если же криз развился на фоне сердечной недостаточности и отеков, возможно, пациенту будет полезен фуросемид. В любом случае давление должно снижаться постепенно, во избежание развития гипоперфузии головного мозга и миокарда. Пациенты с осложненным гипертоническим кризом должны быть помещены в стационар под врачебное наблюдение и получать в качестве стартовой терапии антигипертензивные препараты парентерально. После купирования гипертонического криза необходимо подобрать или скорректировать постоянную антигипертензивную терапию.

Литература

1. Доклад министра здравоохранения Российской Федерации В.И. Скворцовой в Государственной думе в рамках «Правительственного часа» (Электронный ресурс). Материал опубликован 6 декабря 2017 г. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/12/06/6547-doklad-ministra-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-veroniki-skvortsovoy-v-gosudarstvennoy-dume-v-ramkah-pravitelstvennogo-chasa> (дата обращения: 12.03.2018) [Doklad ministra zdravoohraneniya Rossijskoj Federacii V.I. Skvortsovoj v Gosudarstvennoj dume v ramkah «Pravitel'stvennogo chasa» (Jelektronnyj resurs). Material opublikovan 06 dekabrja 2017 g. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/news/2017/12/06/6547-doklad-ministra-zdravoohraneniya-rossiyskoy-federatsii-veroniki-skvortsovoy-v-gosudarstvennoy-dume-v-ramkah-pravitelstvennogo-chasa> (data obrashhenija: 12.03.2018) (in Russian)].
2. Бойцов С.А., Баланова Ю.А., Шальнова С.А. и др. Артериальная гипертония среди лиц 25–64 лет: распространенность, осведомленность, лечение и контроль. По материалам исследования «ЭССЕ» // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2014. Т. 13. № 4. С. 4–14 [Bojcov S.A., Balanova Ju.A., Shal'nova S.A. i dr. Arterial'naja gipertonija sredi lic 25–64 let: rasprostranennost', osvedomlennost', lechenie i kontrol'. Po materialam issledovanija «JeSSE» // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2014. T. 13. № 4. S. 4–14 (in Russian)].
3. Фомин И.В., Поляков Д.С. б-Адреноблокаторы и реальная клиническая практика в России: пропасть между пониманием доз б-адреноблокаторов и последующим прогнозом у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // Системные гипертензии. 2017. Т. 14. № 3. С. 36–41 [Fomin I.V., Poljakov D.S. b-Adrenoblokatory i real'naja klinicheskaja praktika v Rossii: propast' mezhdu ponimaniem doz b-adrenoblokatorov i posledujushim prognozom u bol'nyh s serdечно-sosudistymi zabolevanijami // Sistemye gipertenzii. 2017. T. 14. № 3. S. 36–41 (in Russian)].
4. Алгоритмы ведения пациента с гипертоническим кризом. Общероссийская общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». СПб., 2015 (Электронный ресурс). URL: http://www.scardio.ru/content/activities/2015/Algorithms_GK.pdf (дата обращения: 12.03.2018) [Algoritmy vedenija pacienta s gipertonicheskim krizom. Obshherossijskaja obshhe-stvennaja organizacija sodejstvija profilaktike i lecheniju arterial'noj gipertenzii «Antigipertenzivnaja liga». SPb., 2015 (Jelektronnyj resurs). URL: http://www.scardio.ru/content/activities/2015/Algorithms_GK.pdf (data obrashhenija: 12.03.2018) (in Russian)].
5. Гипертонические кризы: клинические рекомендации. М. – Ростов-на-Дону, 2014 (Электронный ресурс). URL: <http://sevgb6.ru/doc/klinicheskie-rekomendacii/gipertonicheskiy-kriz.pdf> (дата обращения: 12.03.2018) [Gipertonicheskie krizy: klinicheskie rekomendacii. M. – Rostov-na-Donu, 2014. (Jelektronnyj resurs). URL: <http://sevgb6.ru/doc/klinicheskie-rekomendacii/gipertonicheskiy-kriz.pdf> (data obrashhenija: 12.03.2018) (in Russian)].
6. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // J Am Coll Cardiol. 2017. doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.006.

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

Алкоголь и сердце

Д.м.н. А.П. Васильев, Н.Н. Стрельцова

Тюменский кардиологический научный центр (филиал Томского национального исследовательского медицинского центра РАН)

РЕЗЮМЕ

Тысячелетний опыт употребления человеком спиртосодержащих жидкостей в различных регионах Земли независимо друг от друга, а также потребность в поедании многими животными забродивших плодов, содержащих этанол, указывают на его определенную биологическую ценность. Тот факт, что в организме человека постоянно присутствует этанол эндогенного происхождения, свидетельствует о том, что это химическое соединение не только не чуждо человеческой природе — оно принимает активное участие в метаболических процессах. Часто встречаемое в литературных источниках весьма упрощенное представление об алкоголе как об абсолютном зле, безусловном этиопатогенетическом факторе развития тяжелых соматических и психосоциальных заболеваний, неправомерно. В статье представлены современные данные о положительном влиянии алкоголя на сердечно-сосудистую систему, его негативная роль при чрезмерном употреблении; распространенность алкогольного поражения сердца, патофизиологические механизмы его развития, клинические проявления по стадиям развития. Подчеркнута важность диагностики кардиомиопатии на ранних, обратимых этапах ее развития.

Следует еще раз подчеркнуть, что нельзя подменять термин «борьба с алкоголизмом» термином «борьба с алкоголем». Последнее, как показывает история, бесперспективно и в силу биологических, традиционных, религиозных и прочих факторов не имеет смысла. Ключевым условием употребления алкоголя должна стать умеренность.

Ключевые слова: алкоголь, сердце, сердечно-сосудистые заболевания, кардиомиопатия, клиническая картина, диагностика.

Для цитирования: Васильев А.П., Стрельцова Н.Н. Алкоголь и сердце // PMЖ. 2018. № 1(II). С. 82–85.

ABSTRACT

Alcohol and heart disease

Vasiliev A.P., Streltsova N.N.

Tyumen Cardiology Research Center (branch of Tomsk National Research Medical Center of Russian Academy of Sciences)

A thousand-year human experience of alcohol consumption in different regions independently of each other as well as eating fermenting fruits that contain ethanol among most animals indicate its specific biological value. The fact that endogenous ethanol is constantly present in the human body prove that this chemical compound is not extraneous for human nature, but it plays an active role in metabolism. Frequently found in literature simplified beliefs of alcohol as a pure evil and as a significant ethiopathogenetic risk factor for severe somatic and psychosocial diseases is a wrongful view. The study presents current data on the beneficial effect of alcohol on the cardiovascular system, harmful effects of heavy alcohol consumption; the prevalence of alcoholic heart disease and pathophysiologic mechanisms for its development, clinical manifestations of each stage of development. The survey highlights the importance of diagnosis of cardiomyopathy at early and reversible stages.

Nevertheless, it should be emphasized once more that the term «struggle with alcoholism» cannot be substituted for the term «fighting with alcohol». History shows that such substitution has no future and there is no sense due to biological, traditional, religious and other factors. Moderate alcohol consumption must be the indispensable condition.

Key words: alcohol, heart, cardiovascular diseases, cardiomyopathy, clinical picture, diagnosis.

For citation: Vasiliev A.P., Streltsova N.N. Alcohol and heart disease // RMJ. 2018. № 1(II). P. 82–85.

Краткий экскурс в историю употребления алкоголя

В ходе археологических раскопок в Армении была обнаружена винодельня, созданная около 6 тыс. лет до н. э. Эта и другие аналогичные находки на всех континентах указывают на то, что употребление спиртосодержащих напитков было широко распространенной культурной традицией, восходящей к ранним этапам эволюции человека.

Американские ученые, применив метод палеогенетики, выявили, что около 10 млн лет назад произошла мутация в ферменте алкогольдегидрогеназа IV (ADH4 – фермент, перерабатывающий этанол). По мнению авторов, это событие

послужило мощным фактором эволюции предшественников *Homo sapiens* [1]. Тысячелетний опыт употребления человеком спиртосодержащих жидкостей в различных регионах Земли независимо друг от друга, а также потребность в поедании многими животными забродивших плодов, содержащих этанол, указывает на его определенную биологическую ценность. Тот факт, что в организме человека постоянно присутствует этанол эндогенного происхождения, свидетельствует о том, что это химическое соединение не только не чуждо человеческой природе — оно принимает активное участие в метаболических процессах. Часто встречаемое в литературных источниках весьма упрощенное представление об алкоголе как об абсолютном зле, без-

условном этиопатогенетическом факторе развития тяжелых соматических и психосоциальных заболеваний, неправомерно. С такой же легкостью можно предъявлять претензии к поваренной соли, животным жирам, углеводам, избыток которых может приводить к развитию артериальной гипертензии, гиперхолестеринемии, гипергликемии. Очевидно, и алкоголь способен оказывать негативное влияние на организм лишь при чрезмерном его употреблении.

По-видимому, следует признать, что в настоящее время алкоголь является важным атрибутом человеческой жизнедеятельности, рассматривать который следует не только в национальных, традиционных, культурных, религиозных, экономических, но и биологических аспектах.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ АЛКОГОЛЯ НА ЗДОРОВЬЕ ЧЕЛОВЕКА

Эпидемиологическими исследованиями показано, что зависимость смерти от ишемической болезни сердца (ИБС) и дозы употребленного алкоголя имеет U-образный характер [2]. Наиболее высока вероятность смерти от алкогольной кардиомиопатии у тех людей, которые не употребляют алкоголь, и тех, кто употребляет его сверх меры. У лиц, выпивающих умеренно, вероятность смерти от ИБС сравнительно невелика [3]. Как показало 12-летнее наблюдение за 38 077 мужчинами, употребление небольших доз спиртных напитков 3–4 или 5–6 раз в неделю снижало риск развития инфаркта миокарда на 32% и 37% соответственно по сравнению с принимавшими алкоголь менее 1 раза в неделю [4]. В другом исследовании [5] продемонстрировано, что умеренное употребление алкоголя снижало риск коронарных событий на 42%. Положительное влияние регулярного приема небольшого количества спиртных напитков отмечено также у больных перемежающейся хромотой [6].

В современных рекомендациях США (ACC/AHA) [7], Европейского кардиологического общества (ESC) [8] и Российского кардиологического общества [9] допускается с целью профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) употребление алкоголя до 28 г/сут для мужчин и 14 г/сут для женщин (класс рекомендаций II B). Упорные поиски механизма протекторного действия эффекта спиртных напитков, в частности попытки связать его с влиянием флавоноидов, содержащихся в красных винах, привели к выводу, что основным действующим веществом в кардиоваскулярной профилактике является этанол [10]. Кардиопротекторный эффект этанола во многом связывают с его способностью повышать уровень холестерина липопротеидов высокой плотности [11, 12], антитромботическим действием [13, 14].

Тем не менее, несмотря на многочисленные указания на профилактическое действие небольших доз алкоголя, его применение не может быть широко рекомендовано в качестве средства профилактики ССЗ, т. к. многие люди не способны контролировать эффективную дозу (30–60 мл крепких напитков, 120–200 мл вина в сутки [15]), превышение которой в течение длительного времени может привести к серьезным последствиям, что представляется более актуальным.

Необходимость более подробного рассмотрения **алкогольного повреждения миокарда** диктуется высокой распространенностью в России чрезмерного употребления спиртных напитков, которое, как правило, наиболее ярко

проявляется в период экономического спада [16]. В нашей стране «алкогольная смертность» составляет около 5% общей смертности. В последнее время выросла смертность от заболеваний сердца, связанных с алкоголем, и среди молодых людей: ее показатель среди 20–29-летних россиян вырос с 29% до 36,6%. Клинически распознаваемая патология сердца встречается у 50% больных алкоголизмом; кардиальная патология является причиной смерти у 15% больных алкоголизмом; у 10% больных, особенно молодого возраста, алкогольное поражение сердца является причиной внезапной смерти [17, 18].

ТОКСИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ АЛКОГОЛЯ НА СЕРДЦЕ

Несмотря на то, что алкогольное повреждение описано еще в XIX в. («мюнхенское сердце») и с 1996 г. рассматривается Всемирной организацией здравоохранения в рамках дилатационной кардиомиопатии, которая, согласно Международной классификации болезней, выделена в отдельную нозологическую форму, существуют определенные трудности в практической постановке данного диагноза. Можно с уверенностью говорить, что она встречается чаще, чем диагностируется. В соответствии с принятыми представлениями алкогольная кардиомиопатия относится к вторичным токсическим дилатационным кардиомиопатиям. Вместе с тем существует иная, весьма обоснованная точка зрения, согласно которой алкогольное поражение сердца следует рассматривать в рамках учения Г.Ф. Ланга о дистрофии миокарда [19]. Однако мы будем придерживаться принятой в настоящее время терминологии. По оценкам различных авторов, в 2–36% случаев дилатационная кардиомиопатия имеет алкогольную этиологию. Считается, что риск алкогольной кардиомиопатии коррелирует с количеством потребляемого этилового спирта и длительностью его регулярного приема, однако единой установки относительно минимальных доз, необходимых для развития этого заболевания, и продолжительности употребления алкоголя не существует. В последние годы критерием для установки диагноза алкогольной кардиомиопатии служит факт потребления алкоголя в количестве, обеспечивающем 50–60% суточного калоража пищевого рациона в течение более 10 лет [20], или, по данным D. McCall (1987), ежедневный прием не менее 125 мл этилового спирта на протяжении 10 лет и более. Однако поскольку спиртные напитки употребляют 80–90% населения, то даже в случаях его регулярного приема к установлению диагноза алкогольной кардиомиопатии следует подходить с осторожностью. При этом необходимо исключить другие причины застойной сердечной недостаточности, в частности артериальную гипертензию, которая довольно часто встречается у лиц, страдающих хроническим алкоголизмом. Поскольку люди имеют разную чувствительность к спиртосодержащим напиткам, обусловленную генетически детерминированной вариабельностью ферментативной активности, признаки поражения сердца могут появиться под воздействием разных ежедневных порций и различной продолжительности приема алкоголя. В этой связи весьма вероятно, что проявления алкогольного поражения сердца могут наблюдаться у пациентов без явных признаков алкогольной зависимости, особенно на фоне артериальной гипертензии, ИБС.

Токсическое действие этанола на кардиомиоциты разнообразно. Наиболее важными из этих эффектов представляются следующие:

- влияние на метаболизм и энергообеспечение клетки;
- прямое токсическое действие ацетальдегида и этанола на синтез белка;
- срыв сопряжения между возбуждением и сокращением;
- свободнорадикальное повреждение;
- нарушение липидного обмена;
- дисбаланс катехоламинов и других гормонов;
- ионный дисбаланс;
- воздействие на цитоскелет;
- активация провирусов;
- изменение процессов возбуждения и проведения в сердечной мышце;
- токсическое действие спиртных напитков, обусловленное примесями металлов (например, кобальта) [21].

Указанные механизмы приводят к формированию ремоделирования сердца, включающего: нарушение структуры сократительного аппарата кардиомиоцитов, их функциональную асимметрию, изменение межклеточных взаимодействий, интерстициальный фиброз, деспирализацию хода мышечных пучков и изменение формы полостей сердца [22]. В конечном итоге это приводит к развитию сердечной недостаточности.

Постановка диагноза алкогольной кардиомиопатии значительно затруднена при отсутствии у больных признаков токсического поражения других органов, а также вследствие ненадежности их утверждения относительно количества потребляемых спиртных напитков и даже самого факта их приема или абстиненции.

ТЕЧЕНИЕ И КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА АЛКОГОЛЬНОЙ КАРДИОМИОПАТИИ

В течении алкогольной кардиомиопатии выделяют 3 стадии.

I стадия продолжается около 10 лет. Клинически напоминает картину нейроциркуляторной дистонии с жалобами на упорную «беспричинную» боль в области сердца, сердцебиение, чувство нехватки воздуха, головную боль, раздражительность, потливость, плохой сон. Сердце не увеличено, тахикардия, артериальное давление умеренно повышено.

II стадия развивается при злоупотреблении алкоголем свыше 10 лет. Появляются акроцианоз, одутловатость лица. При небольшой физической нагрузке появляются одышка, кашель. Могут наблюдаться отеки нижних конечностей. Размеры сердца увеличены, тоны глухие, иногда ритм галлопа. Отмечаются различные аритмии. Печень увеличена в размерах, характерны застойные явления в малом круге кровообращения.

III стадия представляет собой результат прогрессирующего кардиосклероза и необратимых метаболических изменений в миокарде.

Клиническая картина находится в соответствии со стадией алкогольного поражения сердца. Постоянным признаком алкогольной миокардиодистрофии являются боли в области сердца – длительные, ноющие, тянущие; проявляющиеся в течение нескольких дней после злоупотребления алкоголем и с трудом поддающиеся медикаментозной коррекции. Боль обычно появляется на следующий

день после алкогольного эксцесса, а чаще после нескольких дней злоупотребления алкоголем, на выходе больного из запоя. Боль при этом локализуется в области соска, верхушки сердца, иногда захватывает всю предсердечную область. Обычно боль проявляется постепенно, исподволь, бывает ноющей, тянущей, колющей; иногда больные жалуются на ощущение жжения в этой области. Появление боли не связано с физической нагрузкой. Она лишена характерной для стенокардии приступообразной окраски, т. е. четкости появления и исчезновения, почти никогда не располагается за грудиной и не носит характер сжимающей, сдавливающей, может длиться часами и сутками и обычно сочетается с жалобами больного на чувство нехватки воздуха, неполноты и неудовлетворенности вдохом, сердцебиение, похолодание конечностей. Таким образом, расспрос позволяет уточнить характер болевого синдрома, исключить его ангинозную природу (стенокардию, инфаркт миокарда) и отнести боль к разряду кардиалгий.

Кардиалгия как основное проявление алкогольного поражения сердца встречается уже на I стадии заболевания и на этапе бытового пьянства. Хотя вся симптоматика носит функциональный характер, эхокардиографическое исследование выявляет у этих больных начальные признаки гипертрофии желудочков сердца. Подобные изменения сердца следует отнести к I стадии алкогольной кардиомиопатии. Прекращение приема алкоголя на этой стадии ведет к полному выздоровлению. Данное обстоятельство свидетельствует о важности своевременной и правильной интерпретации боли в грудной клетке и выявления ее природы.

Весьма важным и практически облигатным компонентом алкогольного поражения сердечно-сосудистой системы является артериальная гипертония. При употреблении вина более 500 мл/нед. систолическое и диастолическое АД повышается в среднем на 4,6 и 3,0 мм рт. ст. соответственно [23]. В патогенезе алкогольной гипертензии ведущую роль играют нарушение регуляции сосудистого тонуса, обусловленное токсическим влиянием этанола на различные отделы нервной системы, адренергическое действие алкоголя и вызываемые им симпатикотонические реакции [24]. Определенная роль принадлежит преходящей гиперфункции коры и мозгового слоя надпочечников с повышением уровня гормонов, наблюдаемой у больных алкоголизмом I и II стадии в ближайшие после алкогольных эксцессов дни. Указанные факторы являются причиной повторных вазоспастических реакций преимущественно мелких артерий и повышения периферического сопротивления.

Алкогольная гипертензия с умеренным повышением давления до 180–160/110–90 мм рт. ст. выявляется обычно у больных алкоголизмом I и особенно II стадии в ближайшие после алкогольных эксцессов дни, чаще в 1–5 сут. Особенно характерно повышение АД, иногда весьма значительное (200–220/110–130 мм рт. ст.), в предделириозном периоде.

Объективное обследование, помимо артериальной гипертензии, выявляет почти постоянно тахикардию до 100–110 в 1 мин в покое, гиперемия лица, гипергидроз, тремор рук, языка, век, нарушение координационных проб. На глазном дне – расширение вен и иногда незначительное сужение артерий. Границы сердечной тупости на начальном этапе развития болезни чаще всего не расширены, усиления верхушечного толчка нет.

Подобная алкогольная гипертензия носит нестойкий характер; при условии отказа от употребления алко-

ля и под влиянием седативной терапии АД обычно в течение 5–10 дней нормализуется. Одновременно или через 3–5 дней после нормализации АД исчезают вегетативные расстройства.

Одним из самых частых проявлений алкогольной кардиомиопатии являются аритмии. Они могут быть разнообразными. Более или менее характерны пароксизмы фибрилляции предсердий или постоянная форма фибрилляции предсердий. Обычно усилению аритмий или появлению пароксизмов предшествует алкогольный эксцесс. При этом приступы нарушений ритма нередко повторяются неоднократно. Связь аритмий со злоупотреблением алкоголя четко прослеживается и самими больными. В генезе пароксизмальных нарушений ритма при алкогольной кардиомиопатии, помимо токсического воздействия этанола на миокард, следует учитывать симпатикоадреналовое действие алкоголя.

Необходимо подчеркнуть, что нарушения сердечного ритма могут явиться одним из первых признаков алкогольной кардиомиопатии. Аритмия, особенно у молодых мужчин при отсутствии иной патологии сердца (клапанные пороки, тиреотоксическая дистрофия миокарда, постинфарктный кардиосклероз), дает основание предполагать наличие алкогольной миокардиодистрофии как возможной причины возникновения аритмии. Целенаправленный расспрос в этих случаях позволяет уточнить связь нарушения ритма с употреблением алкоголя.

Изменения электрокардиограммы у пациентов с алкогольной кардиомиопатией касаются как предсердного, так и желудочкового комплекса. Кроме того, электрокардиографическое исследование позволяет уточнить характер нарушения ритма и является единственным методом обнаружения нарушения проводимости. Изменения предсердного комплекса чаще всего заключаются в появлении расширенных расщепленных зубцов Р или высоких Р (типа Р-pulmonale), т. е. изменения предсердного комплекса аналогичны наблюдаемым при перегрузке левого или правого предсердия. Для алкогольной кардиомиопатии особенно характерны изменения конечной части желудочкового комплекса – сегмента ST и зубца Т в виде депрессии сегмента ST ниже изолинии, появление патологического высокого, двухфазного, изоэлектрического или отрицательного зубца Т.

Изменения электрокардиограммы, касающиеся предсердного комплекса и высоты зубца Т, очень изменчивы и нередко регистрируются только в первые дни, а иногда и в первые сутки после алкогольных эксцессов. Высокий зубец Т в грудных отведениях – обычно наименее стойкий электрокардиографический признак: высота зубца обычно соответствует величине синусовой тахикардии и нормализуется вместе с исчезновением последней. Депрессия сегмента ST и отрицательный зубец Т сохраняются дольше, иногда в течение нескольких недель. Характерными изменениями являются укорочение сегмента PQ, удлинение сегмента QT в сочетании с небольшой элевацией сегмента ST. При мониторингировании электрокардиограммы выявляются разнообразные нарушения ритма и проводимости: предсердные и желудочковые экстрасистолы, пароксизмы фибрилляции предсердий и желудочковой тахикардии, синоатриальные и атриовентрикулярные блокады.

Финалом развития алкогольной миокардиодистрофии является развитие сердечной недостаточности, которая, как правило, бывает тотальной (бивентрикулярной).

О начальной степени сердечной недостаточности можно говорить тогда, когда после недельного воздержания от употребления алкоголя у больного сохраняется выраженная тахикардия. При этом наблюдаются одышка при незначительной физической нагрузке, общая слабость, нарушения ритма. Эхокардиографическая картина III стадии алкогольного поражения сердца характеризуется снижением фракции выброса левого желудочка, относительной недостаточностью митрального и трикуспидального клапанов, диффузным гипокинезом миокарда. Если на стадии развития сердечной недостаточности больной продолжает употреблять алкоголь, прогноз крайне неблагоприятный – 75% больных умирают в течение 3 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, алкогольная кардиомиопатия – довольно нередкое заболевание с плохим прогнозом. Атипичный характер болевого синдрома в грудной клетке, неспецифические изменения на электрокардиограмме и связь заболевания с длительным приемом алкоголя дают основание диагностировать данную патологию на раннем, обратимом этапе ее развития. Это имеет принципиальное значение, поскольку позволяет продлить жизнь больному. **Разумеется, если у него останется мужества полностью отказаться от употребления алкоголя.**

Хотелось бы еще раз обратить внимание на одно обстоятельство: нельзя подменять термин «борьба с алкоголизмом» термином «борьба с алкоголем». Последнее, как показывает история, бесперспективно и в силу биологических, традиционных, религиозных и прочих факторов не имеет смысла. Ключевым условием употребления алкоголя должна стать **умеренность**.

Литература

1. Carrigan M.A., Uryasen O., Frye C.B. et al. Hominids adapted to metabolize ethanol long before human-directed fermentation // *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2015. Vol. 112(2). P. 458–463.
2. Walsh C.R., Larson M.G., Evans J.C. et al. Alcohol Consumption and Risk for Congestive Heart Failure in the Framingham Heart Study // *Ann Intern Med*. 2002. Vol. 136. P. 181–191.
3. Abramson J.L., Williams S.A., Krumholz H.M., Vaccarino V. Moderate Alcohol Consumption and Risk of Heart Failure Among Older Persons // *JAMA*. 2001. Vol. 285. P. 1971–1977.
4. Mukamal K. J., Conigrave K.M., Mittleman M.A. et al. Roles of Drinking Pattern and Type of Alcohol Consumed in Coronary Heart Disease in Men // *The New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 348. P. 109–118.
5. Yang T., Doherty T.M., Wong N.D., Detrano R.C. Alcohol consumption, coronary calcium, and coronary heart disease events // *AJC*. 1999. Vol. 84. P. 802–806.
6. Djousse L., Levy D., Murabito J.M. et al. Alcohol Consumption and Risk of Intermittent Claudication in the Framingham Heart Study // *Circulation*. 2000. Vol. 102. P. 3092–3097.
7. Meschia J.F., Bushnell C., Boden-Albala B. et al. Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association Guidelines for the Primary Prevention of Stroke: A Statement for Healthcare // *Journal of cerebral circulation*. 2014. Vol. 45. P. 3754–3832.
8. Perk J., De Backer G., Gohlke H. et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012) The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation (EACPR) // *European Heart Journal*. 2012. Vol. 33. P. 1635–1701.
9. Кардиоваскулярная профилактика. Национальные рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2011. № 10 (6). Приложение 2. С. 3–64 [Kardiovaskuljarnaja profilaktika. Nacional'nye rekomendacii // Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika. 2011. № 10 (6). Prilozhenie 2. S. 3–64 (in Russian)].
10. Ruidavets J.-B., Ducimetiere P., Evans A. et al. Patterns of alcohol consumption, and ischaemic heart disease in culturally divergent countries: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) // *BMJ*. 2010. Vol. 341. P. 6077.

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

Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени

Профессор В.А. Ахмедов

ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, Омск

РЕЗЮМЕ

В представленной обзорной статье проводится анализ патогенетических механизмов формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени (НАЖБП). Рассмотрена роль инсулинорезистентности, провоспалительных цитокинов, адипоцитокинов, генетических факторов формирования атеросклероза, диастолической дисфункции левого желудочка и хронической сердечной недостаточности. Отмечено, что эктопическое накопление жировой ткани может являться ключевым патогенетическим элементом формирования ССЗ, и, следовательно, пациенты с НАЖБП имеют высокий риск их развития. Показано, что лица с НАЖБП и более высокими уровнями С-реактивного белка имеют самый высокий риск формирования ССЗ. Продemonстрировано, что степень гистологических изменений в печени у пациентов с НАЖБП коррелировала с проявлениями атеросклеротических изменений в сонных артериях. Показано, что наличие у пациентов с НАЖБП повышения в биохимическом анализе крови уровня трансаминаз являлось независимым фактором риска формирования сердечной недостаточности. Отмечено, что эхокардиографические признаки склеротических изменений аортального клапана имеют четкую связь с наличием у пациентов НАЖБП. Показано, что наличие генотипа PNPLA3 GG связано с выраженностью атеросклеротических изменений в сонных артериях у молодых пациентов с НАЖБП.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, инсулинорезистентность, риск, сердечно-сосудистые заболевания, атеросклероз.

Для цитирования: Ахмедов В.А. Взаимосвязь сердечно-сосудистых осложнений и неалкогольной жировой болезни печени // PMЖ. 2018. № 1(II). С. 86–88.

ABSTRACT

Interrelation of cardiac-vascular complications and non-alcoholic fatty liver disease
Akhmedov V.A.

Omsk State Medical University

The review analyses the pathogenetic mechanisms of cardiovascular diseases formation in patients with non-alcoholic fatty liver disease. The article considers the role of insulin resistance, pro-inflammatory cytokines, adipocytokines, genetic factors in the formation of atherosclerosis, diastolic left ventricular dysfunction and chronic heart failure. It is noted that ectopic accumulation of adipose tissue can be a key pathogenetic element in the formation of cardiovascular diseases, and therefore patients with NAFLD have a high risk of their development. It is shown that individuals with NAFLD and higher C protein levels have the highest risk of cardiovascular disease. It is demonstrated, that the degree of histological changes in the liver in patients with NAFLD correlates with atherosclerotic changes in the carotid arteries. The increase of transaminases in the biochemical blood test of patients with NAFLD is an independent risk factor for the formation of heart failure. It is noted that the echocardiographic signs of sclerotic changes in the aortic valve have a clear connection with NAFLD. It is shown that PNPLA3 GG genotype is associated with the severity of atherosclerotic changes in the carotid arteries in young patients with NAFLD.

Key words: non-alcoholic fatty liver disease, insulin resistance, risk, cardiovascular diseases, atherosclerosis.

For citation: Akhmedov V.A. Interrelation of cardiac-vascular complications and non-alcoholic fatty liver disease // RMJ. 2018. № 1(II). P. 86–88.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) в настоящее время стала одной из важнейших проблем здравоохранения во всех странах мира вследствие высокой распространенности данного заболевания [1]. Распространенность НАЖБП у жителей западных стран составляет от 20 до 30%, а в странах Азии – от 5 до 18%, и с возрастом частота заболеваемости увеличивается [2]. В настоящее время НАЖБП считается компонентом метаболического синдрома (МС) [3], который является значимым фактором риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [4].

В представленной обзорной статье проводится анализ путей взаимосвязи формирования сердечно-сосудистых осложнений и НАЖБП.

В недавно проведенном исследовании было показано, что наличие НАЖБП было связано с риском повышенной жесткости артерий у женщин в постменопаузальном периоде, при этом интересной особенностью оказалось, что данные изменения выявлялись независимо от наличия признаков МС [5]. Аналогичные результаты по выявлению высокой частоты риска формирования ССЗ у пациентов с НАЖБП без избыточной массы тела были получены и в недавно проведенном когортном исследовании [6]. По результатам данного исследования было показано, что риск возникновения ССЗ у лиц с умеренно повышенной массой тела и наличием НАЖБП был выше, чем у лиц с избыточной массой тела, но без НАЖБП. Результаты дан-

ного исследования позволили предположить, что наличие у пациентов НАЖБП играет более значимую роль в формировании ССЗ, чем просто наличие избыточной массы тела. В настоящее время ведется активный поиск возможных патогенетических механизмов, лежащих в основе данного феномена. Известно, что НАЖБП сопровождается образованием эктопического жира в ткани печени [7]. Как оказалось, эпикардиальный жир, который является классическим эктопическим жиром, связан с повышенным риском формирования ССЗ [8]. Таким образом, эктопическое накопление жировой ткани может являться ключевым патогенетическим элементом формирования ССЗ, и, следовательно, пациенты с НАЖБП имеют более высокий риск их развития [4].

Кроме того, имеются результаты исследований, показавшие, что лица с НАЖБП обладают более высокой степенью инсулинорезистентности по сравнению с пациентами без НАЖБП, даже в том случае, если имеется нормальный показатель уровня глюкозы в плазме крови натощак и при нормальных значениях показателей инсулина и липидов в сыворотке крови [9].

Существуют исследования, объясняющие патогенетические механизмы формирования связи НАЖБП и ССЗ посредством накопления жировой ткани в печени с последующим развитием гипергликемии, дислипидемии и субклинического воспаления [10]. Данная гипотеза подтверждается тем, что вырабатываемые жировой тканью печени при стеатозе адипокины, такие как адипонектин, лептин, резистин, фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) и интерлейкин-6 [11, 12], активно принимают участие в формировании ССЗ у лиц с НАЖБП [13].

Кроме того, имеется гипотеза, что способность к хранению жировой ткани отличается у различных людей, при этом эктопический жировой слой может легко увеличиваться у тех лиц, у которых отмечается низкая способность к накоплению и хранению подкожной жировой клетчатки и висцеральной жировой ткани [14]. Таким образом, лица с наименьшим весом в сочетании с НАЖБП представляют собой представителей классического фенотипа с низкой способностью хранить подкожный и висцеральный жир. Таким образом, риск формирования ССЗ у пациентов с умеренной массой тела в сочетании с НАЖБП значительно выше, чем у представителей других фенотипов [14].

Риск развития ССЗ при НАЖБП отличался в зависимости от уровня системного воспаления, которое является известным медиатором и биомаркером неблагоприятных исходов у пациентов [15]. Лица с НАЖБП и более высокими уровнями С-реактивного белка имели самый высокий риск формирования ССЗ, что позволяет предположить, что одновременное существование НАЖБП и системного воспаления значительно увеличивает риск развития ССЗ [16]. Данные результаты требуют более пристального внимания к молодым лицам с асимптоматическим течением НАЖБП и повышенными показателями С-реактивного белка, отражающими наличие системного воспалительного процесса, в отношении комплекса мер по рациональному питанию и физической активности для предотвращения прогрессирования НАЖБП.

Недавние исследования показали, что НАЖБП ассоциируется с высоким риском ССЗ посредством эндотелиальной дисфункции [17, 18].

Было показано, что риск ССЗ у пациентов с НАЖБП связан с увеличением толщины комплекса интима – ме-

диа сонной артерии, которая отражает проявление субклинического атеросклероза и служит важным предиктором риска развития инфаркта миокарда и появления атеросклеротических бляшек в сонных артериях [19–21]. Выявленная взаимосвязь между увеличением толщины комплекса интима – медиа сонной артерии и наличием НАЖБП была независимо подтверждена в нескольких исследованиях, свидетельствующих о том, что наличие у пациента НАЖБП ассоциируется с увеличением толщины комплекса интима – медиа, независимо от наличия традиционных кардиометаболических факторов риска [22–24]. В работе было показано, что степень гистологических изменений в печени у пациентов с НАЖБП имела сильную корреляционную связь с проявлениями атеросклеротических изменений в сонных артериях, независимо от классических факторов риска, что указывает на то, что степень изменений в ткани печени играет важную роль в прогрессировании атеросклероза [25].

В настоящее время доказано, что у пациентов со стеатогепатозом отмечается наличие стеатоза миокарда, который является предиктором дисфункции левого желудочка [26].

Немаловажное значение в повышении риска развития ССЗ принадлежит кальцификации коронарных артерий, определяемой с помощью компьютерной томографии [27], при этом наличие у пациентов НАЖБП служит независимым фактором риска кальцификации коронарных артерий [28].

Имеются сведения, что наличие у пациентов НАЖБП независимо коррелирует с нарушением диастолической функции левого желудочка, что было показано на пациентах с НАЖБП без ожирения, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2-го типа, у которых были выявлены нарушения геометрии левого желудочка и признаки его диастолической дисфункции [29].

Определенное значение придается повышенному риску формирования у пациентов с НАЖБП застойной сердечной недостаточности. В 2 популяционных когортных исследованиях, включавших более 7000 человек, было показано, что наличие у пациентов НАЖБП с повышением уровня трансаминаз являлось независимым фактором риска формирования сердечной недостаточности [30, 31].

Имеются данные, показавшие, что эхокардиографические признаки склеротических изменений аортального клапана имели четкую связь с наличием у пациентов НАЖБП, которая являлась независимым фактором риска данных изменений клапана [32].

В последние годы было показано, что на ранних стадиях формирования НАЖБП у пациентов выявляется увеличенное содержание клеток – предшественников эндотелина, повышение количества которых напрямую определяется степенью тяжести НАЖБП [33]. Считается, что повышение количества данных клеток возникает как результат реакции организма на повреждение эндотелия для компенсации и восстановления поврежденного эндотелия, однако данный компенсаторный механизм нестойкий и быстро истощается, приводя к прогрессированию системного эндотелиального повреждения.

Имеет исследование, показавшее, что НАЖБП является серьезным стимулом для прогрессирования инсулинорезистентности и дислипидемии с повышением продукции триглицеридов и липопротеидов низкой плотности, что является значимым фактором риска формирования и прогрессирования системных атеросклеротических проявлений [34].

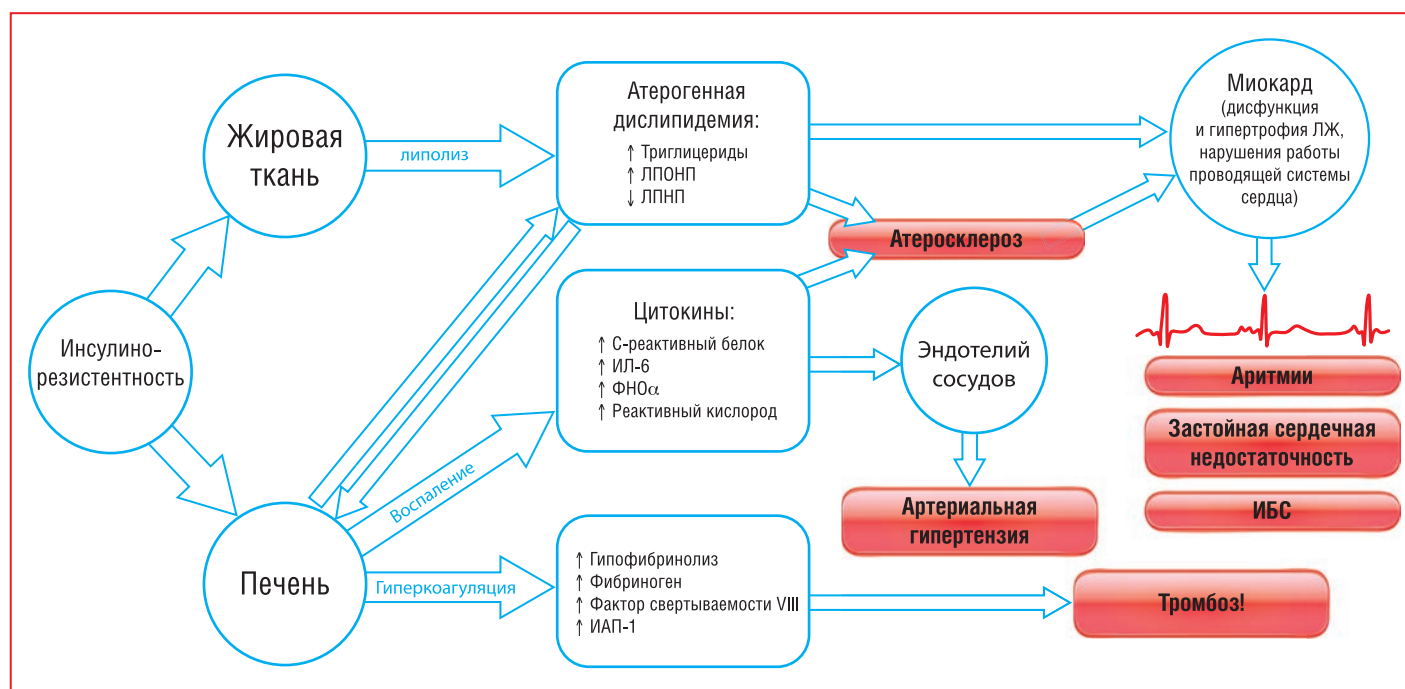


Рис. 1. Патогенез формирования сердечно-сосудистых осложнений при НАЖБП [37]

Снижение выработки адипонектина, обладающего антифибротическим, антиатерогенным и противовоспалительным действием, в сочетании с повышением выработки лептина, имеющего противоположные эффекты, способствует прогрессированию стеатогепатоза в стеатогепатит и повышению риска развития ССЗ у пациентов с НАЖБП [15].

Определенное значение в развитии и прогрессировании ССЗ у пациентов с НАЖБП отводится генетическим механизмам. В частности, было показано, что наличие генотипа PNPLA3 GG (пататин-подобный домен, содержащий 3 фосфолипазы) связан с выраженностью атеросклеротических изменений в сонных артериях у молодых пациентов с НАЖБП [35]. Варианты гена PNPLA3 могут быть связаны с увеличением накопления липидов в артериальной стенке, а также индуцировать высвобождение молекулы адгезии – ICAM-1, приводя к повышению риска развития инфаркта миокарда и инсульта [36].

Кратко патогенетический механизм формирования сердечно-сосудистых осложнений представлен на рисунке 1.

Таким образом, данные современной литературы свидетельствуют о том, что НАЖБП является независимым фактором повышенного риска формирования ССЗ, при этом риск смерти от кардиальной патологии может быть выше у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом и выраженным фиброзом по сравнению с лицами с начальной стадией заболевания – стеатозом. Принимая во внимание столь высокий риск развития ССЗ, следует проводить пациентам с НАЖБП скрининг на наличие заболевания сердечно-сосудистой системы. И наоборот, наблюдая пациента с ССЗ, нельзя забывать о возможности наличия у него НАЖБП, котораяотягощает течение кардиоваскулярной патологии. Не зря подобный «перекрестный» скрининг (у пациентов с НАЖБП на МС и ССЗ, а у пациентов с МС и/или ССЗ на НАЖБП) входит в современные международные рекомендации по диагностике и лечению НАЖБП [38]. Поэтому немедикаментозная и медикаментозная терапия пациентов с НАЖБП, особен-

но на этапе стеатоза, является крайне значимой в плане снижения у них риска формирования и прогрессирования сердечно-сосудистой патологии.

Литература

1. Hashimoto E., Taniai M., Tokushige K. Characteristics and diagnosis of NAFLD/ NASH // J Gastroenterol Hepatol. 2013. Vol. 28. P. 64–70.
2. Masarone M., Federico A., Abenavoli L. et al. Non alcoholic fatty liver: epidemiology and natural history // Rev Recent Clin Trials. 2014. Vol. 9. P. 126–133.
3. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. The metabolic syndrome as a predictor of nonalcoholic fatty liver disease // Ann Intern Med. 2005. Vol. 143. P. 722–728.
4. Hamaguchi M., Kojima T., Takeda N. et al. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease // World J Gastroenterol. 2007. Vol. 13. P. 1579–1584.
5. Li X., Shi H., Wang Z. et al. Arterial stiffness is increased in nondiabetic, nonhypertensive postmenopausal women with nonalcoholic fatty liver disease // J Hypertens. 2017. Vol. 35(6). P. 1226–1234.
6. Yoshitaka H., Hamaguchi M., Kojima T. et al. Nonoverweight nonalcoholic fatty liver disease and incident cardiovascular disease. A post hoc analysis of a cohort study // Medicine. 2017. Vol. 96. P. 18.
7. Byrne C.D. Ectopic fat, insulin resistance and non-alcoholic fatty liver disease // Proc Nutr Soc. 2013. Vol. 72. P. 412–419.
8. Mahabadi A.A., Berg M.H., Lehmann N. et al. Association of epicardial fat with cardiovascular risk factors and incident myocardial infarction in the general population: the Heinz Nixdorf Recall Study // J Am Coll Cardiol. 2013. Vol. 61. P. 1388–1395.
9. Bugianesi E., Gastaldello A., Vanni E. et al. Insulin resistance in nondiabetic patients with non-alcoholic fatty liver disease: sites and mechanisms // Diabetologia. 2005. Vol. 48. P. 634–642.
10. Stefan N., Kantartzis K., Häring H.U. Causes and metabolic consequences of fatty liver // Endocr Rev. 2008. Vol. 29. P. 939–960.
11. Abenavoli L., Milic N., Di Renzo L. et al. Metabolic aspects of adult patients with nonalcoholic fatty liver disease // World J Gastroenterol. 2016. Vol. 22. P. 7006–7016.
12. Abenavoli L., Peta V. Role of adipokines and cytokines in non-alcoholic fatty liver disease // Rev Recent Clin Trials. 2014. Vol. 9. P. 134–140.
13. Ruscica M., Baragetti A., Catapano A.L. et al. Translating the biology of adipokines in atherosclerosis and cardiovascular diseases: gaps and open questions // Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2016. Vol. S0939-4753(16). P. 30350–30357.
14. Taylor R., Holman R.R. Normal weight individuals who develop type 2 diabetes: the personal fat threshold // Clin Sci (Lond). 2015. Vol. 128. P. 405–410.
15. Fargion S., Porzio M., Fracanzani A.L. Nonalcoholic fatty liver disease and vascular disease: State-of-the-art // World J Gastroenterology. 2014. Vol. 20. P. 13306–13324.
16. Kim J., Lee D.Y., Park S.E. et al. Increased risk for development of coronary artery calcification in subjects with non-alcoholic fatty liver disease and systemic inflammation // PLoS ONE. 2017. Vol. 12(7). P. e0180118.
17. Federico A., Dallio M., Masarone M. et al. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease and its connection with cardiovascular disease: role of endothelial dysfunction // Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2016. Vol. 20. P. 4731–4741.

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

Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией (реферат)

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка эффективности и безопасности терапии D-, L-гопантеновой кислотой (Пантогам актив) когнитивных и тревожных нарушений у пациентов с артериальной гипертензией (АГ).

Материал и методы: в исследовании приняли участие 80 пациентов кардиологического стационара с верифицированным диагнозом АГ и коморбидными когнитивными и тревожными нарушениями; 50 пациентов составили основную группу, 30 пациентов — группу контроля. Все пациенты получали стандартную гипотензивную терапию. В комплексную терапию пациентов основной группы был включен Пантогам актив в суточной дозе от 600 до 1200 мг. Проводилось психопатологическое и психометрическое обследование с сопоставлением полученных данных с динамикой соматических показателей (электрокардиограмма, суточное мониторирование артериального давления, биохимический анализ крови). Длительность терапии D-, L-гопантеновой кислотой составила 28 дней.

Результаты исследования: получены данные о достоверной редукции как когнитивных, так и тревожных нарушений в основной группе по сравнению с контрольной, а также у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения в анамнезе. Положительная динамика наблюдалась на протяжении всего времени лечения.

Заключение: подтверждена возможность использования D-, L-гопантеновой кислоты (Пантогам актив) в качестве препарата выбора с бимодальной ноотропной и транквилизирующей активностью для лечения когнитивных и тревожных нарушений у пациентов с АГ. Показано, что в процессе терапии Пантогамом актив происходит быстрая (в течение 1-й нед. терапии) и достоверная редукция тревожных и когнитивных нарушений.

Ключевые слова: соматопсихиатрия, когнитивные нарушения, тревожные расстройства, артериальная гипертензия, лечение.

Для цитирования: Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией (реферат) // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 89–94.

ABSTRACT

Pantogam activ (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension (summary)

Aim: to evaluate the efficacy and safety of the use of D-, L- hopantenic acid (Pantogam active) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension.

Patients and Methods: the study enrolled 80 patients of the cardiology department with the verified diagnosis of hypertension and comorbid cognitive and anxiety disorders (50 patients in the main group, 30 patients in the control group). All patients received standard antihypertensive therapy. Complex therapy of the patients of the main group included Pantogam active in a daily dose from 600 to 1200 mg. Psychopathological and psychometric examinations were conducted, the data were compared with the dynamics of physical parameters (ECG, 24-hour blood pressure monitoring, biochemical blood test). The duration of therapy with D-, L-gepanenic acid was 28 days

Results: there was a significant reduction in both cognitive and anxiety disorders in the main group compared with the control group and in patients with a prior stroke. The positive dynamics was observed during the treatment period.

Conclusions: authors support the possibility of using D-, L-hopantenic acid (Pantogam active) as a drug of choice with bimodal activity (nootropic and tranquilizing) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension. It is shown that the therapy with Pantogam active provides a fast (during the first week of therapy) and reliable reduction of cognitive and anxiety disorders.

A rapid (in the first week) significant reduction of cognitive and anxiety disorders during the treatment with Pantogam activ was noted.

Key words: somatopsychiatry, cognitive impairment, anxiety disorders, arterial hypertension, treatment.

For citation: Pantogam activ (D-, L-hopantenic acid) in the treatment of cognitive and anxiety disorders in patients with arterial hypertension (summary) // RMJ. 2018. № 1(II). P. 89–94.

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные и тревожные расстройства при артериальной гипертензии (АГ) широко распространены [1–4]. Частота когнитивных нарушений (КН) при АГ превышает

таковую в популяции в 10 раз [5]. Субклинические проявления поражения головного мозга наблюдаются по меньшей мере у 44% пациентов с АГ [6]. По данным отечественных исследований [7], нелеченная в течение 5 лет

АГ приводит к возникновению КН у 68% пациентов. Таким образом, АГ рассматривается в настоящее время как самый значимый фактор риска развития не только острых нарушений мозгового кровообращения (ОНМК) [8], но и синдрома умеренных КН [9, 10]. Прогрессирование АГ способствует нарастанию проявлений КН [14, 15] посредством нарушений структуры сосудистой стенки, что ведет к увеличению очагов разрежения белого вещества и появлению лакун в головном мозге (феномен «немых» лакун по данным магнитно-резонансной томографии) [16–18].

Актуальность изучения КН, не достигающих степени сосудистой деменции, обусловлена также тем, что их своевременное выявление и адекватное лечение у пациентов с АГ повышают качество жизни больных, позволяя замедлить, а в некоторых случаях и предотвратить наступление тяжелых проявлений когнитивных расстройств (деменции) [19].

Особого внимания заслуживает вопрос о КН у пациентов, перенесших ОНМК / транзиторную ишемическую атаку (ТИА). Согласно данным ряда исследований [20, 21], частота развития недементных КН в постинсультном периоде достигает 40–49%. Умеренные КН в постинсультном периоде приводят к социально-бытовой дезадаптации даже в отсутствие значительных двигательных нарушений [22]. Существует также тесная корреляция между КН и прогнозом степени инвалидизации пациентов. Среди больных с постинсультной деменцией также выше риск повторного инсульта, что отчасти связано с трудностями проведения вторичной профилактики сосудистой патологии у этой категории пациентов. По некоторым данным, восстановление двигательных функций у больных с более выраженными КН протекает медленнее и обычно бывает менее значительным [23, 24].

Наличие тревожных расстройств имеет высокое прогностическое значение для пациентов с АГ [25]. Частота тревожных нарушений при АГ, по данным литературы [26–28], достигает 42%, что вдвое превышает их распространенность в популяции (без АГ).

В большинстве исследований констатируется факт негативного влияния коморбидных тревожных расстройств на течение АГ (неконтролируемая гипертензия, повышение риска развития кардиоваскулярных осложнений) и поведение пациентов (нарушение комплаентности и формирование кардиоперсонифицированных синдромов) [29–31]. Кроме того, тревожные нарушения, амплифицирующие симптом соматической патологии, способствуют ухудшению показателей качества жизни пациентов, усложнению и удорожанию процесса лечения. Так, по данным ряда авторов [32, 33], наличие тревожных расстройств у пациентов кардиологического стационара повышает риск кардиальных осложнений в 2,5–4,9 раза. Тревожные расстройства также коррелируют с увеличением медицинских затрат и длительностью пребывания больного в кардиологическом отделении [34].

Таким образом, тревожные и когнитивные расстройства лидируют по частоте у пациентов с АГ и серьезным образом влияют на течение и прогноз кардиоваскулярной патологии, ухудшают приверженность терапии и снижают качество жизни больных. Необходимость проведения адекватной купирующей и профилактической терапии этих расстройств наряду с лечением основного заболевания не вызывает сомнений.

Современная гипотензивная терапия способствует реализации протективного эффекта при острых сосудистых

катастрофах (инсульт), но не обладает профилактическим действием в отношении умеренных когнитивных и тревожных нарушений [35, 36]. Назначаемые кардиологами и терапевтами ноотропные препараты для коррекции КН нередко способствуют повышению уровня тревоги. В свою очередь анксиолитическая терапия (в комбинации с кардиотропными препаратами) значительно улучшает качество жизни больных АГ, однако имеет ряд ограничений. Так, пациенты часто избегают приема противотревожных препаратов (бензодиазепины), опасаясь развития привыкания, поведенческих побочных эффектов (вялость, заторможенность, нарушения внимания, трудности сосредоточения) [37]. С учетом отмеченных проблем в последние годы все чаще возникает потребность в препаратах со сбалансированным транквилизирующим и ноотропным эффектом [38, 39].

Назначение одного препарата, обладающего бимодальной (анксиолитической и ноотропной) активностью, способствует одновременной коррекции как когнитивных, так и тревожных расстройств. Таким препаратом является Пантогам актив (группировочное название D-, L-гопантеновая кислота, активное вещество — рац-гопантеновая кислота). За счет включения в формулу L-изомера Пантогам актив обладает дополнительным анксиолитическим действием и может применяться длительно без развития привыкания, синдрома отмены или гиперстимуляции у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями [40].

Цель исследования — оценка эффективности и безопасности терапии препаратом Пантогам актив когнитивных и/или тревожных нарушений у пациентов с длительной текущей АГ II–III степени.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Открытое контролируемое рандомизированное исследование проведено на базе клиники кардиологии Университетской клинической больницы № 1 Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова. Наблюдали 80 пациентов, находившихся на стационарном лечении с диагнозом АГ и коморбидными когнитивными (легкими и умеренными) и тревожными нарушениями.

Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 18 до 75 лет, находящиеся на стационарном лечении с подтвержденным диагнозом АГ II–III стадии; легкие и умеренные когнитивные (<26 баллов по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA)) и тревожные расстройства (>30 баллов по шкале самооценки тревоги Шихана); добровольное информированное согласие пациента на участие в исследовании.

Критерии исключения: гиперчувствительность к Пантогаму актив в анамнезе; наличие психической патологии, депрессивный эпизод умеренной или тяжелой степени, рекуррентная депрессия, текущий эпизод умеренной или тяжелой степени, злоупотребление анальгетиками, стероидами или гормонами, зависимость от психоактивных веществ, расстройства влечений, наличие суицидальных намерений, наличие соматической патологии: тяжелой печеночной и/или почечной недостаточности, злокачественных новообразований, глаукомы; соматическое заболевание в стадии декомпенсации, не позволяющее провести адекватную клиническую и психометрическую оценку психического состояния пациента.

Методом стратификационной рандомизации из пациентов, получавших стандартную гипотензивную терапию, были сформированы 2 группы. В основную группу вошли 50 пациентов, в комплексную терапию которых был включен Пантогам актив. В контрольную группу вошли 30 пациентов. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, проявлениям АГ и психических расстройств. Средний возраст пациентов составил $62,2 \pm 6,1$ года в основной группе и $58,6 \pm 5,4$ года в группе контроля. В обеих группах преобладали пациенты женского пола (62,8% — в основной и 65,1% — в контрольной).

Суточная доза Пантогама актив варьировала от 600 до 1200 мг в зависимости от клинических проявлений и выраженности когнитивных и тревожных расстройств. Длительность терапии составила 28 дней. Состояние пациентов оценивалось до начала терапии, через 7, 14 и 28 дней лечения (1–4-й визиты).

Исследование проводилось врачом-психиатром совместно с кардиологом в условиях кардиологического стационара и на последующем постстационарном этапе. Терапевтическая эффективность Пантогама актив анализировалась по шкалам оценки когнитивных расстройств MoCA, самооценки тревоги Шихана, самооценки качества жизни EQ-5D.

Безопасность и переносимость препарата оценивались на основании данных клинических и параклинических соматических исследований (биохимический анализ крови, электрокардиограмма (ЭКГ), показатели артериального давления (АД), частоты сердечных сокращений (ЧСС), масса тела, суточное мониторирование АД).

Статистический анализ количественных данных проводили с помощью лицензионного статистического пакета SPSS 13.0 for Windows. Динамика состояния пациентов изучалась при помощи теста Вилкоксона. Уровень значимости принимался $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В процессе терапии Пантогамом актив ни один пациент не был исключен из исследования. На протяжении всего стационарного и постстационарного этапов терапии пациенты, принимавшие Пантогам актив, демонстрировали высокую приверженность лечению. Пантогам актив назначался в стартовой дозе 600 мг/сут. В соответствии с выраженностью клинических проявлений тревожных нарушений и КН 20 (40%) пациентов принимали Пантогам актив в суточной дозе 600 мг на протяжении всего курса терапии; у 15 (30%) потребовалось увеличение дозы до 900 мг после 1-й нед. терапии; еще в 15 (30%) случаях (пациенты с ОНМК/ТИА в анамнезе) доза была увеличена по усмотрению исследователя до 1200 мг/сут после 2-й нед. терапии. Средняя суточная доза Пантогама актив в изученной выборке составила 900 мг/сут.

Средняя длительность АГ составила $17,9 \pm 9,2$ года. В 68% наблюдений диагностирована II стадия АГ, в 32% — III стадия; очень высокий риск сердечно-сосудистых осложнений выявлен в 73% наблюдений. Средние баллы по шкале MoCA на момент начала и окончания терапии были следующими: на начало исследования (1-й день) в основной группе — $21,5 \pm 3,1$ балла, на конец исследования (28-й день) — $27,5 \pm 1,2$ балла, в контрольной группе эти показатели были соответственно $21,7 \pm 4,3$ и $23,6 \pm 2,5$ балла. Обращает на себя внимание более выраженное увеличение

АКТИВНАЯ

РАБОТА

МЫСЛИ



Оригинальный ноотропный препарат с противотревожным действием

– «ноотранквилизатор»

- ▲ Улучшает умственную работоспособность
- ▲ Предупреждает развитие и снижает выраженность тревожных расстройств
- ▲ Снижает выраженность побочного действия нейролептиков
- ▲ Не вызывает привыкания и синдрома отмены



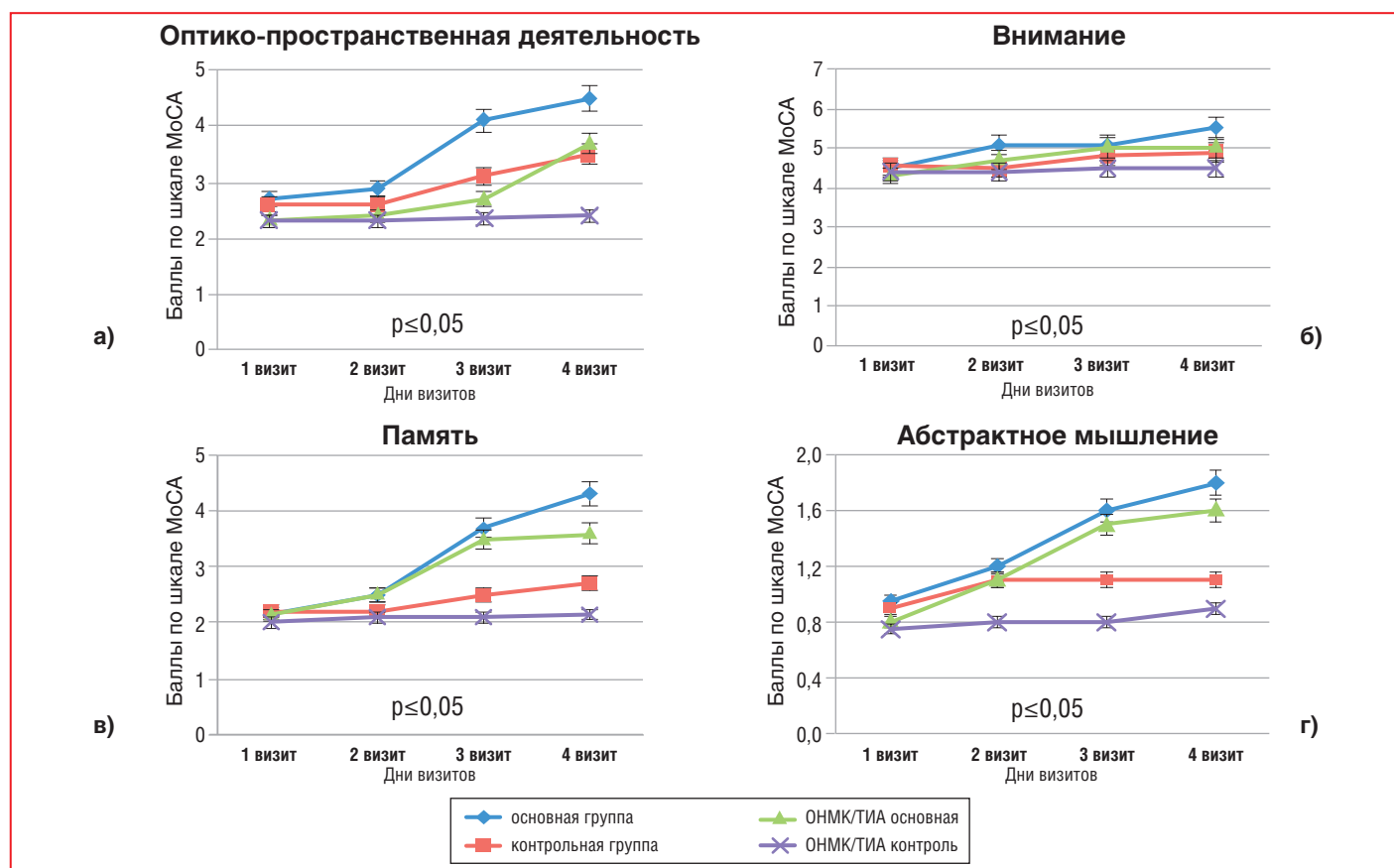


Рис. 1. Динамика КН в процессе терапии по отдельным показателям (фрагменты а—г) шкалы MoCA

балльной оценки в основной группе по сравнению с контрольной к моменту окончания терапии.

Когнитивные нарушения

У всех пациентов имелись нарушения памяти, в большинстве наблюдений — расстройства оптико-пространственной деятельности, абстрактного мышления и внимания.

В основной группе были выделены пациенты, перенесшие ОНМК/ТИА, — 18 человек. В контрольной группе также были выделены пациенты с ОНМК/ТИА в анамнезе — 10 человек. Средняя длительность постинсультного периода составила $6,07 \pm 4,08$ года в основной группе и $6,5 \pm 3,9$ года в контрольной группе. Преобладающим типом перенесенного ОНМК был ишемический инсульт — 16 (88,8%) наблюдений в основной группе, 9 (90%) — в контрольной.

На рисунке 1 представлена сравнительная характеристика выраженности КН в основной и контрольной группах, а также у пациентов обеих групп с ОНМК/ТИА в анамнезе. Практически по всем дименсиям КН оценки по шкале MoCA пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе были достоверно ниже ($p \leq 0,05$) таковых в основной и контрольной группах. Динамика некоторых показателей шкалы MoCA в процессе терапии отражена на рисунке 1.

Улучшение по показателю оптико-пространственной деятельности происходило как в основной, так и в контрольной группе, однако при терапии Пантогамом активная положительная динамика была более выражена, а показатели на момент окончания лечения у пациентов, перенесших ОНМК/ТИА в анамнезе, достоверно превышали таковые у больных контрольной группы ($p < 0,05$). Восстановление когнитивных функций в основной группе происходило

достаточно равномерно, с 1-й нед. терапии Пантогамом актив, как и в дальнейшем — уже после выписки из стационара. Такая равномерная устойчивая пролонгированная активность в отношении коррекции КН свидетельствует о выраженном положительном эффекте длительного приема Пантогама актив.

Нарушения внимания и мнестических функций также подверглись редукции, при этом имелось достоверное различие показателей контрольной группы и пациентов с ОНМК/ТИА к концу терапии (рис. 1). На рисунке 1 представлена также динамика показателей абстрактного мышления в процессе терапии.

Динамика КН по остальным разделам MoCA (название, речь, ориентировка) была не столь очевидной, возможно, отчасти и из-за изначальной незначительной выраженности их проявлений.

Тревожные нарушения

Тревожные расстройства в подавляющем числе наблюдений (90%) были представлены нозогенными реакциями (тревожно-фобические и тревожно-диссоциативные по типу «прекрасного равнодушия»). В единичных случаях (по 5% наблюдений) были диагностированы паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство.

Для тревожно-фобических реакций (50% наблюдений) были характерны ипохондрические страхи и опасения по поводу своего здоровья и возможности социальной реабилитации. Среди соматических (в т. ч. конверсионных) проявлений тревоги преобладали усиленное сердцебиение или ощущение перебоев в работе сердца, неприятные ощущения или боли в груди кардионевротического характера,

колебания АД, предобморочные состояния, приливы жара или холода, потливость, ощущение «кома» в горле или чувство нехватки воздуха, одышка, неравномерность дыхания.

Вторыми по распространенности (40% случаев) были тревожно-диссоциативные реакции (по типу «прекрасного равнодушия»). Для данной группы пациентов были характерны демонстративно-пренебрежительное отношение к лечению, прогнозу и исходу заболевания, нарочитое отрицание беспокойства по поводу гипертонии (возникновение подъемов АД связывалось не с каким-либо патологическим процессом, а со случайными, преходящими явлениями: ситуативным стрессом, переутомлением). Однако за фасадом наигранного оптимизма выявлялся страх, связанный с нарушением сердечной деятельности, а также наблюдались проявления соматизированной тревоги (тахикардия, ощущение внутренней дрожи, потливость, нарушения сна, неотвязные мысли о сердечной патологии).

Для пациентов, перенесших ОНМК/ТИА, были характерны именно тревожно-диссоциативные реакции — 11 (61,1%) пациентов с ОНМК/ТИА в основной группе и 7 (70%) больных в контрольной группе. В единичных наблюдениях тревожные расстройства принимали форму панических атак с витальным страхом и соматовегетативными симптомами или генерализованного тревожного расстройства. Следует отметить, что данные расстройства, как правило, манифестировали вне связи с АГ и не соотносились с особенностями течения кардиальной патологии. Структура выявленных тревожных нарушений при АГ была следующей: тревожно-фобические реакции — 50%, тревожно-диссоциативные — 40%, паническое расстройство — 5%, генерализованное расстройство — 5%. Средние значения по шкале самооценки тревоги Шихана в основной группе на момент включения в исследование составили $46,9 \pm 11,1$ балла, в контрольной — $48 \pm 9,1$ балла, что соответствует критериям клинически выраженной тревоги.

В основной группе у перенесших ОНМК/ТИА больных средний балл составил $42,3 \pm 10,9$, в группе контроля у пациентов с ОНМК/ТИА — $42,5 \pm 11,1$. Редукция тревожной симптоматики по опроснику самооценки тревоги Шихана в основной группе произошла в 100% наблюдений, при этом доля респондеров составила 88% (44 случая), частичных респондеров — 12% (6 случаев). Динамика тревожных нарушений в процессе терапии приведена на рисунке 2.

Сумма баллов по шкале самооценки тревоги Шихана снижалась уже начиная с 1-й нед. терапии при каждом последующем визите по сравнению с предыдущим. По мере продолжения терапии отмечалась достоверная редукция как нейровегетативных, соматических, так и психических симптомов тревоги ($p \leq 0,05$). Редукция тревожной симптоматики происходила при всех выявленных типах тревожных проявлений, однако наиболее выраженная и быстрая динамика отмечалась у пациентов с тревожно-фобическими нозогенными реакциями. У пациентов с тревожно-диссоциативными реакциями также происходила выраженная редукция соматовегетативной тревожной симптоматики. Достоверные различия в выраженности тревожных расстройств получены также у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе. У пациентов с диагностированным паническим расстройством и генерализованным тревожным расстройством также наблюдалось облегчение состояния, но редукция панических атак за время терапии Пантогамом актив не возникала.

В контрольной группе зарегистрировано новое (хотя и незначительное) повышение показателя тревоги после 2-й нед., что может быть связано с выпиской из стационара и страхом возобновления нестабильности АД. В то же время в основной группе и у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе, принимавших Пантогам актив, наблюдалась положительная и устойчивая динамика редукции тревожных проявлений, возникшая достаточно быстро — в течение 1-й нед. терапии, которая сохранялась впоследствии. Пациенты основной группы с изначально высоким уровнем тревоги (более 60 баллов по шкале Шихана) субъективно отмечали существенное снижение тревожных симптомов уже на 2–3-й сут приема Пантогама актив, что способствовало как стабилизации показателей АД, так и ускорению и упрощению подбора основной — гипотензивной терапии.

Качество жизни

Средние значения по опроснику самооценки качества жизни EQ-5D составили $54,7 \pm 14,2$ балла в основной группе, $46,1 \pm 14,06$ балла в подгруппе перенесших ОНМК/ТИА и $53,5 \pm 15,5$ балла в контрольной группе.

У пациентов, принимавших Пантогам актив, имело место достоверное улучшение показателей ($p \leq 0,05$), что субъективно связывалось больными с редукцией тревожных расстройств и улучшением способности к повседневной деятельности. Если в основной и контрольной группах в целом нарушения были не столь выражены, то достоверные различия ($p \leq 0,05$) между началом и концом терапии были выявлены у пациентов, перенесших ОНМК/ТИА, в основной группе.

Было также установлено, что прием Пантогама актив приводит у больных, перенесших ОНМК/ТИА, не только к редукции инсомнии, но и к повышению повседневной активности и энергичности.

Переносимость и безопасность Пантогама актив

Прием Пантогама актив не оказывал негативного влияния на соматическое состояние пациентов (табл. 1).

Кроме того, по некоторым параметрам (АД, ЧСС) отмечены выраженное улучшение и стабилизация показателей соматического статуса. Так, у пациентов с кризовым течением АГ основной группы за все время наблюдения и терапии Пантогамом актив кризы не возникали, в то время как 4 из 13 (30,7%) пациентов из контрольной группы перенесли

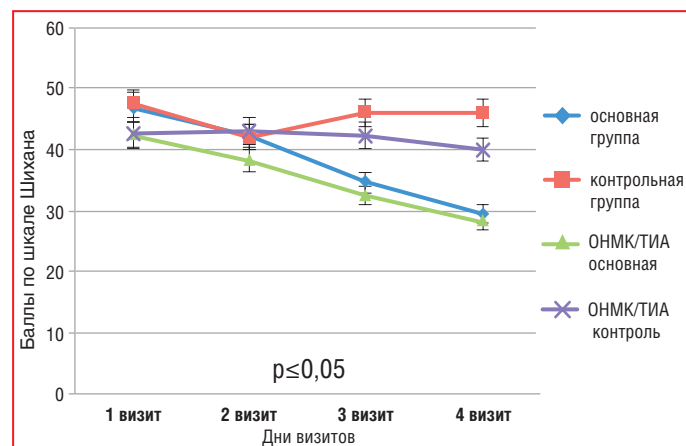


Рис. 2. Динамика показателей тревожных расстройств в процессе терапии по шкале Шихана

Таблица 1. Динамика соматических показателей в процессе терапии Пантогамом актив

Показатель	Основная группа		Контрольная группа	
	1-й день	28-й день	1-й день	28-й день
Масса тела, кг	87,8±10,5	86,1±8,8	88,6±11,1	87,6±9,6
ЧСС, уд./мин	89,5±10,1	82,1±6,7	88,6±9,7	85,3±7,1
АД, мм рт. ст.	177,8±8,6/ 96,5±5,5	135,2±4,3/ 85,1±3,8	179,1±7,8/ 96,8±6,3	154,1±5,2/ 90,1±3,3
ЭКГ, пациенты с депрессией ST, п (%)	23 (46)	8 (16)	15 (50)	5 (16,6)
АСТ, Ед/л	57,3±12,1	38,5±3,9	55,1±4,3	37,5±3,4
АЛТ, Ед/л	44,6±5,4	35,1±2,3	43,6±5,1	33,6±3,2
Общий билирубин, мкмоль/л	17,5±3,4	13,6±4,7	17,1±3,6	13,1±3,8

по 1 гипертоническому кризу, что потребовало дополнительной коррекции гипотензивной терапии.

Нежелательные транзиторные и не требующие отмены препарата явления в виде легкой сонливости после 1-й нед. терапии (доза Пантогама актив 600 мг) были отмечены у 2 (4%) пациентов. В 2 наблюдениях были зарегистрированы трудности засыпания в течение первых 3 дней терапии (доза Пантогама актив 900 мг).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение Пантогама актив приводило к достоверной редукции тревожных проявлений после 1-й нед. терапии в 100% наблюдений, при этом субъективное улучшение самочувствия пациенты отмечали уже после 2–3 дней его приема.

На фоне приема Пантогама актив происходило улучшение по всем показателям шкалы MoCA. К моменту завершения исследования по шкале когнитивных расстройств MoCA доля респондеров по установленным в исследовании критериям составила 78%. Обращает на себя внимание также быстрая (в течение 1-й нед.) достоверная редукция симптомов КН у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе по сравнению с контрольной группой.

Показатели качества жизни пациентов на фоне приема Пантогама актив также достоверно улучшались на протяжении всего лечения, начиная с 1-й нед. терапии. Особенно выраженное улучшение происходило у пациентов с ОНМК/ТИА в анамнезе.

Было установлено, что Пантогам актив обладает хорошим профилем переносимости и безопасности у пациентов с АГ как среднего, так и пожилого возраста (старше 65 лет), что находило свое отражение в высокой приверженности больных терапии на протяжении всего периода наблюдения. Об этом свидетельствует и желание больных продолжать лечение — об этом сообщили 46 (92%) пациентов.

Ни один пациент не выбыл из исследования. Нежелательные явления отмечались чрезвычайно редко.

Прием Пантогама актив не приводил к ухудшению соматических показателей (по данным ЭКГ, биохимического анализа крови, суточного мониторирования АД). На фоне его приема наблюдалась стабилизация показателей АД, что облегчало процесс подбора гипотензивной терапии и в некоторых случаях способствовало назначению меньшего числа препаратов. Важным моментом было отсут-

ствие подъемов АД после выписки из стационара у пациентов, принимавших Пантогам актив, в то время как у 30% больных, получавших стандартную гипотензивную терапию, в течение 2 нед. после выписки подъем АД отмечался хотя бы 1 раз.

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности и хорошей переносимости Пантогама актив при когнитивных и тревожных расстройствах, наблюдаемых в кардиологической практике (у пациентов с АГ). Данные исследования подтверждают возможность использования Пантогама актив в качестве препарата с бимодальной ноотропизирующей активностью для лечения когнитивных и тревожных нарушений. В процессе терапии Пантогамом актив происходит быстрая (в течение 1-й нед. терапии) и достоверная редукция тревожных и когнитивных проявлений.

Таким образом, терапия Пантогамом актив у пациентов с АГ и коморбидными когнитивными и тревожными расстройствами способствует (вместе с базисной кардиотропной терапией) улучшению динамических показателей кардиоваскулярной патологии.

Реферат подготовлен редакцией «РМЖ» по материалам статьи: А.Б. Смулевич, Б.А. Волель, Е.С. Терновская, Ю.М. Никитина. Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантеновая кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. № 12. С. 40–49. www.mediasphera.ru.

Литература

- Kessler R.S., Wittchen H.U. Patterns And Correlates Of Generalized Anxiety Disorder In Community Samples // J Clin Psychiatry. 2002. Vol. 63(8). P. 4–10.
- Kapfhammer H.P. The Relationship Between Depression, Anxiety And Heart Disease — A Psychosomatic Challenge // Psychiatr Danub. 2011. Vol. 23(4). P. 412–424.
- Краснов В.Н., Довженко Т.В., Бобров А.Е. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов первичной медицинской сети // Медицинский вестник. 2010. № 11. С. 516 [Krasnov V.N., Dovzhenko T.V., Bobrov A.E. Trevozhno-depressivnye rasstrojstva u pacientov pervichnoj medicinskoj seti // Medicinskij vestnik. 2010. № 11. S. 516 (in Russian)].
- Андрющенко А.В. Психические и психосоматические расстройства в учреждениях общесоматической сети (клинико-эпидемиологические аспекты, психосоматические соотношения, терапия): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2011 (электронный ресурс). <http://www.psychiatry.ru/cond/0/diss/2011/186> (дата обращения 22.09.2015) [Andrjushhenko A.V. Psihicheskie i psihosomaticheskie rasstrojstva v uchrezhdenijah obshhesomaticheskoi seti (kliniko-jepidemiologicheskie aspekty, psihosomaticheskie sootnosheniya, terapija): Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. M., 2011 (jelektronnyj resurs). <http://www.psychiatry.ru/cond/0/diss/2011/186> (data obrashhenija 22.09.2015) (in Russian)].
- Petersen R., Smith G., Waring S. et al. Mild Cognitive Impairment. Arch Neurol. 1999. Vol. 56(3). P. 303. doi:10.1001/archneur.56.3.303.
- Kearney-Schwartz A., Rossignol P., Bracard S. et al. Vascular Structure and Function Is Correlated to Cognitive Performance and White Matter Hyperintensities in Older Hypertensive Patients With Subjective Memory Complaints // Stroke. 2009. Vol. 40(4). P. 1229–1236. doi:10.1161/strokeaha.108.532853.
- Еремينا О.В. Когнитивные нарушения у больных артериальной гипертензией (частота, диагностика, лечение): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иркутск, 2007 (электронный ресурс). <http://www.disscat.com/content/kognitivnye-narusheniya-u-bolnykh-arterialnoi-gipertoniei-chastota-diagnostika-lechenie> (дата обращения 22.09.2015) [Eremina O.V. Kognitivnye narusheniya u bol'nykh arterial'noj gipertoniei (chastota, diagnostika, lechenie): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Irkutsk, 2007 (jelektronnyj resurs). <http://www.disscat.com/content/kognitivnye-narusheniya-u-bolnykh-arterialnoi-gipertoniei-chastota-diagnostika-lechenie> (data obrashhenija 22.09.2015) (in Russian)].
- Heart.org. www.heart.org. 2015. Available at: <http://www.heart.org>. Accessed 22.09.2015.
- Reitz C., Tang M., Manly J. et al. Hypertension and the Risk of Mild Cognitive Impairment // Arch Neurol. 2007. Vol. 64(12). P. 1734. doi:10.1001/archneur.64.12.1734.

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

Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и тревоги/депрессии у пожилых пациентов: как повысить эффективность лечения и качество жизни

К.м.н. О.В. Котова¹, д.м.н. Е.С. Акарачкова²

¹ Руководитель психоневрологического направления международного общества «Стресс под контролем»

² Президент международного общества «Стресс под контролем»

РЕЗЮМЕ

Независимо от социально-экономического развития страны основными причинами смерти и инвалидности лиц пожилого и старческого возраста (60 лет и старше) являются неинфекционные заболевания, многие из которых часто встречаются вместе. По данным Всемирной организации здравоохранения, более 20% взрослых в возрасте 60 лет и старше страдают психоневрологическими расстройствами. У пожилых людей с ишемической болезнью сердца (ИБС) выше частота встречаемости депрессии по сравнению с теми, у кого хорошее здоровье. Лечение пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) и психической патологией должно быть комплексным и включать как медикаментозную, так и немедикаментозную терапию. В статье обсуждаются возможности терапии пациентов, страдающих ССЗ, препаратом Тенотен. Приведены данные клинических исследований, подтверждающих, что препарат положительно влияет на профиль артериального давления (АД) у женщин с артериальной гипертензией (АГ) в постменопаузе, при ранних формах АГ способствует более быстрому достижению целевых цифр АД, а у больных с острым инфарктом миокарда приводит к статистически значимому улучшению клинического состояния. Из немедикаментозных методов обсуждается роль модификации сидячего образа жизни пациента с ССЗ.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, тревога, депрессия, коморбидность, подходы к терапии, сидячий образ жизни, Тенотен.

Для цитирования: Котова О.В., Акарачкова Е.С. Сочетание сердечно-сосудистых заболеваний и тревоги/депрессии у пожилых пациентов: как повысить эффективность лечения и качество жизни // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 95–99.

ABSTRACT

Combination of cardiovascular disease and anxiety / depression in elderly patients: how to improve treatment effectiveness and quality of life

Kotova O.V.¹, Akarachkova E.S.²

¹ Head of the psycho-neurological department of the international society «Stress under control»

² President of the international society «Stress under control»

Regardless of the socioeconomic development of the country, the main causes of death and disability of elderly and senile people (60 years and older) are noncontagious diseases, many of which are often found together. According to the World Health Organization, more than 20% of adults aged 60 years and older suffer from psychoneurological disorders. In elderly people with ischemic heart disease (IHD), the incidence of depression is higher compared to those with good health. Treatment of patients with cardiovascular diseases (CVD) and mental pathology should be comprehensive and include both drug and non-pharmacological therapy. The article discusses the possibilities of therapy with the preparation Tenoten for patients suffering from CVD. There are data of clinical studies confirming that the drug positively influences the blood pressure profile (BP) in women with arterial hypertension (AH) in postmenopause, in early forms of AH it promotes more rapid achievement of the target values of blood pressure, and leads to statistically significant improvement of the clinical status in patients with acute myocardial infarction. The role of modifying the CVD patient's sedentary lifestyle is discussed as one of the non-pharmacological methods.

Key words: cardiovascular diseases, anxiety, depression, comorbidity, approaches to therapy, sedentary lifestyle, Tenoten.

For citation: Kotova O.V., Akarachkova E.S. Combination of cardiovascular disease and anxiety / depression in elderly patients: how to improve treatment effectiveness and quality of life // RMJ. 2018. № 1(II). P. 95–99.

ВВЕДЕНИЕ

Средняя продолжительность жизни человека растет во всем мире [1]. Независимо от социально-экономического развития страны основными причинами смерти и инвалидности лиц пожилого и старческого возраста (60 лет

и старше) являются неинфекционные заболевания (НИЗ), многие из которых часто встречаются вместе. Наличие 2 или более хронических заболеваний у человека известно как физическая мультиморбидность (physical multimorbidity) [2]. В странах с низким и средним уровнем дохода у почти

половины людей среднего и пожилого возраста отмечается физическая мультиморбидность, около 25% из них имеют по меньшей мере 3 хронических заболевания одновременно, около 10% — 4 или более [3]. Физическая мультиморбидность связана с более низким качеством жизни, увеличением затрат на медицинское обслуживание и, в конечном счете, повышенным риском преждевременной смертности [4].

У больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ), а большинство таких пациентов — пожилые люди, актуальна проблема коморбидности. Известно, что число коморбидных заболеваний существенно повышается с возрастом. Коморбидность повышается с 10% среди 19-летних до 80% у лиц 80 лет и старше [5]. Анализ 980 историй болезни, взятых из ежедневной практики семейного врача, показал, что распространенность коморбидности составляет 69% у больных молодого возраста, 93% — среди лиц средних лет, 98% — у пациентов старшей возрастной группы. При этом среднее число хронических заболеваний у молодых пациентов составляет 2,8, у стариков — 6,4 [6].

Самые распространенные психоневрологические проблемы у пожилых людей, чаще являющиеся коморбидными состояниями:

- деменция;
- депрессия и тревожные расстройства;
- десинхронозы;
- проблемы, вызванные использованием психоактивных веществ, которые нередко остаются незамеченными или неверно диагностируются.

Коморбидность ССЗ у пожилых пациентов с тревогой и депрессией

Психическое здоровье и эмоциональное благополучие столь же важны в пожилом возрасте, как и на любом другом этапе жизни. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), более 20% взрослых в возрасте 60 лет и старше страдают психоневрологическими расстройствами [1], что требует совместного ведения пожилых пациентов неврологом и психиатром.

Врачи «соматических специальностей» должны понимать и принимать тот факт, что психическое здоровье оказывает воздействие на физическое здоровье, и наоборот. Например, у пожилых людей с ишемической болезнью сердца (ИБС) выше частота встречаемости депрессии по сравнению с теми, у кого хорошее здоровье. В то же время если не лечить депрессию у пожилого человека с болезнью сердца, то это может негативно воздействовать на исход ССЗ. Депрессия является независимым фактором риска развития сахарного диабета типа 2 (СД2), очень частого сопутствующего заболевания у пациентов старшего возраста. С другой стороны, у пациентов с СД2 коморбидные психические расстройства (и тревога, и депрессия) встречаются более чем на 60% чаще, чем в популяции. И сам по себе диагноз СД, в свою очередь, удваивает риск развития депрессии [7].

Развитию тревоги и депрессии у пожилых пациентов способствует наличие хронического стресса, во многом специфичного для лиц старшего возраста. По данным ВОЗ, каждый десятый пожилой человек имеет проблемы, связанные с физическим и психологическим состоянием, а также с материальным положением, часто бывает оставлен без внимания, ощущает по отношению к себе неуважение.

Очень часто неблагоприятные попытки преодолеть стресс или психотравму проявляются нарушениями

поведения, которые, в свою очередь, могут маскировать наличие тревоги и депрессии:

- злоупотребление психоактивными веществами (табак, алкоголь, лекарственные средства, наркотики);
- насилие, непредумышленное убийство и суицид;
- повышенная восприимчивость к несчастным случаям;
- продолжительное время восстановления от несчастных случаев и травм;
- расстройства пищевого поведения: переедание, приводящее к ожирению, которое, в свою очередь, ассоциировано с кардиоваскулярными и мышечно-скелетными проблемами; недоедание, также имеющее ассоциации с ССЗ (например, ортостатическая гипотензия).

Все вышеперечисленное нарушает альянс «врач — пациент»: ухудшается соблюдение режима терапии, снижается мотивация на выполнение задания, уменьшается концентрация внимания, нарушается социальная адаптация, ухудшается качество жизни.

Многие исследователи обнаруживают ассоциацию между сердечными и метаболическими заболеваниями и психическими расстройствами. В одном из исследований, посвященных данной проблеме, в которое был включен 4181 человек в возрасте 18–65 лет со следующей патологией: стенокардия, инфаркт миокарда, сердечная недостаточность, АГ, дислипидемия, СД и ожирение (данные взяты из национального репрезентативного обследования здоровья населения Германии), исследовалась взаимосвязь между наличием у пациента сердечного / метаболического заболевания и депрессии / тревожных расстройств. Было выявлено, что наличие тревожного расстройства ассоциировалось с повышенными шансами сердечных заболеваний и метаболических факторов риска с коэффициентом шансов от 1,3 до 3,3.

Депрессия не была связана ни с одним из вышеперечисленных заболеваний, но была связана (так же, как и тревога) с низким уровнем приверженности соблюдению здорового образа жизни [8].

В литературе доминирует мнение о наличии связи между отрицательными эмоциями / наличием депрессии у пациента и основными сердечно-сосудистыми осложнениями (ССО) (например, инфарктом миокарда, инсультом) у пациентов с ИБС [9]. Однако, несмотря на лечение депрессии психотерапией и антидепрессантами [10], снижение уровня ССО остается недостаточным в популяции пациентов с депрессией и сопутствующей ИБС [11]. Связано это с тем, что депрессия — это одно из возможных психических расстройств, которые могут негативно сказываться на течении ССЗ, и с тем, что депрессия зачастую течет параллельно с тревожными расстройствами, такими как посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство и др. [12]. Фактически большинство негативных эмоциональных факторов риска неблагоприятных ССО способствуют общей предрасположенности к отрицательной аффективности, которую можно подтвердить с помощью измерений, используя соответствующие шкалы [13, 14].

Негативная аффективность является самой распространенной общей особенностью депрессии и тревожных расстройств. Помимо этого, недавние исследования также показывают, что некоторые депрессии и тревожные расстройства значимо связаны между собой, необязательно попадают под диагностические категории тревоги и/или депрессии и имеют скрытый, маскированный, неклассический характер течения [15, 16]. Это подтверждается и тем, что ангедония

ТЕНОТЕН

СОВРЕМЕННЫЙ УСПОКАИВАЮЩИЙ ПРЕПАРАТ



ЛС-000542 18.11.09

- *Успокаивающее действие без сонливости и заторможенности*
- *Оказывает выраженное вегетотропное действие*
- *Не вызывает привыкания*
- *Повышает эффективность терапии соматических заболеваний*

Реклама

Информация для специалистов

является маркером таких расстройств, как большая депрессия, дистимия, посттравматическое стрессовое расстройство и генерализованное тревожное расстройство, а не только симптомом большой депрессии [17].

МЕДИКАМЕНТОЗНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ С ССЗ

В пожилом возрасте, когда у пациентов возрастает риск и число коморбидных состояний, очень важно своевременно выявить расстройства соматического и психоневрологического характера, определить прогноз их течения, а также назначить адекватное лечение, но при этом избежать ятрогении и помочь пациенту сохранить привычный образ жизни. Безусловно, если врачебные мероприятия будут оказывать положительное влияние на социальную жизнь пациента, то качество жизни пожилого человека будет улучшаться, что, в свою очередь, будет благоприятно влиять на приверженность терапии и ее эффективность.

К основным группам препаратов, которые могут применяться (преимущественно в комбинациях) при тревоге и депрессии у пожилых пациентов, относятся:

- ♦ Анксиолитики:
 - бензодиазепины;
 - атипичные бензодиазепины;
 - ГАМК-ергические препараты;
 - анксиолитики с другими механизмами действия.
- ♦ Антидепрессанты.
- ♦ Малые нейролептики.
- ♦ Препараты, определяющие работу NMDA-рецепторов.

С учетом высокого риска полипрагмазии и ятрогении у лиц пожилого возраста основными критериями выбора медикаментозной терапии являются следующие:

- отсутствие побочного действия на центральную нервную систему и внутренние органы;
- отсутствие привыкания и риска передозировки;
- отсутствие соматических противопоказаний к назначению;
- совместимость с препаратами базисной терапии [18].

К таким препаратам можно отнести Тенотен (ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг», Россия). В его состав входят аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S100 (P-A AT S100), концентрация которого значительно изменяется при психопатологии.

Важную роль в патогенезе психических расстройств, связанных с отрицательной аффективностью (тревога и депрессия), играют глутаматергическая система и NMDA-рецепторы головного мозга (рецепторы глутамата, селективно связывающие N-метил-D-аспартат), которые возбуждаются при данной патологии. Препарат Тенотен эффективно воздействует на работу NMDA-рецепторов. Помимо этого, Тенотен воздействует на:

- ГАМК-ергическую систему;
- серотонинергическую систему;
- сигма-1 рецепторную систему.

В нормальных физиологических условиях роль мозгоспецифического белка S100 огромна. Он синтезируется клетками нейроглии для облегчения проникновения ионов Ca^{2+} внутрь нейронов, что способствует повышению их производительности. Однако в состоянии хронического или экстремального стресса клетки глии «выбрасывают» измененное количество белка-модулятора,

что в итоге запускает механизмы эксайтотоксичности. Поэтому нормализация активности данного белка при патологии очень важна. Стоит отметить, что влияние и эффективность Тенотена доказаны большим количеством экспериментальных и клинических исследований [19–21]. За счет модуляции функциональной активности белка S100 реализуется нейропротекторное и антигипоксантающее действие. В частности, в экспериментальных исследованиях были продемонстрированы выживание нейронов и стимуляция их дифференцировки в условиях депривации кислорода и глюкозы. Также препарат обладает выраженным анксиолитическим действием (преимущественно за счет активации ГАМК-А рецептора и CL-канала ГАМК, а также стимуляции $5HT_{1A}$, $5-HT_{2A}$ серотониновых рецепторов) и вегетостабилизирующим эффектом. При этом отсутствует побочное влияние на когнитивную сферу, нет привыкания (как, например, при приеме бензодиазепинов). Тенотен — это в первую очередь модулятор, а не блокатор или активатор. Воздействие P-A AT S100 приводит к восстановлению естественного баланса между процессами торможения и возбуждения в центральной нервной системе, поэтому клетка продолжает работать в естественных комфортных условиях, а не при повышенном уровне возбуждения.

Было показано, что применение P-A AT S100 при ранних формах АГ способствует более быстрому достижению целевых цифр АД, их стабилизации и повышает приверженность больных проводимой терапии. В одном из таких исследований продемонстрировано, что у всех больных АГ, включенных в исследование, определяются симптомы тревоги различной степени выраженности, которые утяжеляют течение болезни, способствуя более высоким подъемам уровня как систолического, так и диастолического АД. Показано, что включение современного «дневного» анксиолитика Тенотена в комплексную терапию пациентов с АГ повышало эффективность проводимого лечения, снижало уровень тревоги и нормализовало вегетативный гомеостаз, что способствовало более быстрому наступлению гипотензивного эффекта. Тенотен хорошо переносился больными, не вызывал ортостатической гипотензии и каких-либо других нежелательных побочных эффектов [22].

Применение P-A AT S100 также положительно влияет на профиль АД у женщин с АГ в постменопаузе [23], а у больных с острым инфарктом миокарда приводит к статистически значимому улучшению их клинического состояния [24].

Курируя пациента с ССЗ и тревогой/депрессией, следует помнить, что в данных ситуациях необходима помощь врача-психиатра или психотерапевта [25].

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ У ПАЦИЕНТОВ С ССЗ

Изменение образа жизни пациента, включая правильное питание, физические упражнения, отдых и развитие позитивных навыков преодоления трудностей, может существенно повысить комплаентность и качество жизни пациента с ССЗ и тревогой/депрессией.

Пропаганда физической активности является важной стратегией профилактики и лечения хронических заболеваний и физической мультиморбидности у людей среднего возраста и пожилых людей [26]. Регулярная физическая активность способствует первичной и вторич-

ной профилактике широкого спектра хронических заболеваний (в т. ч. ССЗ), улучшает качество жизни и связана с уменьшением риска преждевременной смерти [27]. Сидячий образ жизни (СОЖ) широко распространен в обществе по всему миру [28]. Недавний систематический обзор показал, что 65–80% времени бодрствования люди среднего возраста и пожилые проводят в положении сидя [29].

В исследование SAGE (The Study on Global Ageing and Adult Health — Исследование глобального старения и здоровья взрослых) было включено 34 129 взрослых в возрасте ≥ 50 лет (Китай — 13 175, Гана — 4305, Индия — 6560, Мексика — 2313, Россия — 3938, Южная Африка — 3838). Средний возраст составил 62 (55–70) года, мужчин было 47,9%. Распространенность физической мультиморбидности и преимущественно СОЖ (≥ 8 ч/день) составила 45,5% (43,7%; –47,4%), а СОЖ < 8 ч/день — 10,8% (9,7%; –12,1%). В этом исследовании авторы сосредоточились на физической сфере (мобильность, инвалидность, боль и дискомфорт) и ментальной сфере (когнитивная сфера, сон и энергия, тревога и депрессия), поскольку эти переменные наиболее сильно связаны с СОЖ и наличием хронических заболеваний. СОЖ определялся по сообщениям участников исследования и выражался как категориальная переменная: < 8 и ≥ 8 ч/день (что определялось как повышенный показатель). Для оценки были взяты 11 хронических за-

болеваний (стенокардия, артрит, астма, хроническая боль в спине, хронические заболевания легких, СД, адентия, нарушения слуха, АГ, инсульт, нарушения зрения). Распространенность СОЖ ≥ 8 ч/день линейно возрастала с 7,1% у людей без хронических заболеваний до 24,1% у пациентов с хроническими заболеваниями ≥ 4 . Авторами был сделан вывод, что больные с физической мультиморбидностью наиболее часто ведут преимущественно СОЖ [3].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Следует отметить, что и врачи, и пожилые люди не уделяют должного внимания проблемам психического здоровья, а стигма, связанная с психическими болезнями, обуславливает нежелание людей обращаться за помощью. В условиях первичной помощи психопатология недостаточно диагностируется, и не все больные получают лечение. Симптомы психических расстройств у пожилых людей часто игнорируются, поскольку совпадают с симптомами других заболеваний в пожилом возрасте. В таких случаях очень важно применение комплексного, а чаще междисциплинарного подхода при наличии коморбидных состояний у пожилого пациента, использование как социальных вмешательств, так и медикаментозной терапии.

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

Мультиспиральная компьютерная томография в оценке ожирения больных ишемической болезнью сердца

К.м.н. А.Н. Коков, Н.К. Брель, д.м.н. О.В. Груздева, д.м.н. В.Н. Каретникова,
к.м.н. В.А. Масенко, А.И. Герман, д.м.н. В.В. Кашталап, член-корр. РАН О.А. Барбараш

ФГБНУ НИИ КПССЗ, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценка количественных показателей абдоминальной жировой ткани по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Материал и методы: в исследование включены 88 пациентов с верифицированным диагнозом ИБС. Группу сравнения составили 32 человека без ИБС. Всем пациентам данных групп выполнена МСКТ на уровне поясничных позвонков L4-L5. На поперечном срезе толщиной 1 мм на уровне межпозвонкового диска L4-L5 измеряли площадь абдоминальной жировой ткани, а также ее висцерального (ВЖТ) и подкожного (ПЖТ) компонентов. Оценка объема абдоминальной жировой ткани и ее компонентов проводилась на поперечном срезе толщиной 20 мм. Кроме того, всем пациентам рассчитывались индекс массы тела (ИМТ) и отношение окружности талии к окружности бедер (ОТ/ОБ).

Результаты исследования: показатели ИМТ в группах сравнения достоверно не различались. В группе пациентов с ИБС отмечены достоверно большие значения индекса ОТ/ОБ, чем в группе контроля. Распространенность ожирения по показателям площади ВЖТ в группе пациентов с ИБС составила 70,4%, в группе сравнения — 43,8%, по показателям объема ВЖТ в группе пациентов с ИБС — 78,4%, в группе контроля — 56,25% с достоверными различиями. Распространенность феномена ожирения по данным морфометрии с использованием результатов МСКТ значительно превышает распространенность ожирения, верифицированного с использованием ИМТ, в обеих группах. Использование объемного показателя ВЖТ позволяет наиболее достоверно определить группу лиц с висцеральным ожирением.

Заключение: МСКТ зарекомендовала себя как наиболее достоверный метод в оценке ожирения в сравнении с рутинными антропометрическими методами. Оценка объема ВЖТ не только не уступает количественной оценке с использованием площади ВЖТ, но и позволяет усилить диагностические возможности выявления группы кардиометаболического риска, связанного с ожирением.

Ключевые слова: висцеральное ожирение, окружность талии, окружность бедер, индекс массы тела, мультиспиральная компьютерная томография, сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца.

Для цитирования: Коков А.Н., Брель Н.К., Груздева О.В. и др. Мультиспиральная компьютерная томография в оценке ожирения больных ишемической болезнью сердца // PMЖ. 2018. № 1(II). С. 99–103.

ABSTRACT

Multispiral computed tomography in estimation of obesity in patients with ischemic heart disease

Kokov A.N., Brel N.K., Gruzdeva O.V., Karetnikova V.N., Masenko V.L., German A.I., Kashtalap V.V., Barbarash O.L.

Scientific Research Institute of Complex Issues of Cardiovascular Diseases, Kemerovo

The aim of the study was to evaluate the quantitative indices of abdominal adipose tissue according to the data of multispiral computed tomography (MSCT) in patients with ischemic heart disease (IHD).

Patients and Methods: 88 patients with a verified diagnosis of ischemic heart disease were included in the study. The comparison group consisted of 32 patients without ischemic heart disease. All patients of these groups underwent MSCT at the level of L4-L5 lumbar vertebrae. In a transverse section of 1 mm thick, the area of the abdominal adipose tissue, as well as its visceral (VAT) and subcutaneous (SAT) components, was measured at the level of L4–5 intervertebral disc. The evaluation of the volume of abdominal adipose tissue and its components was carried out on a 20 mm thick transverse section. In addition, all the patients were calculated the body mass index and the ratio of the circumference of the waist to the hip circumference (WC / HC).

Results: the body mass index (BMI) in the comparison groups did not differ significantly. The group of patients with IHD showed significantly higher values of WC / HC than the control group. The prevalence of obesity in terms of the VAT area in the group of patients with IHD was 70.4%, in the comparison group — 43.8%, in terms of the VAT volume in the group of patients with IHD — 78.4%, in the control group — 56.25% with reliable differences. The prevalence of obesity according to morphometric data obtained with the use of MSCT significantly exceeds the prevalence of obesity verified with the use of BMI in both groups. Using a volumetric index of visceral adipose tissue allows the most reliable determination of a group of patients with visceral obesity.

Conclusion: multispiral computed tomography has been proved to be the most reliable method in assessing obesity, in comparison with the routine anthropometric methods. The volumetric evaluation of VAT is not only as good as the quantitative estimation based on the VAT area, but also allows to increase the diagnostic capabilities of identifying a group of patients with cardiometabolic risk associated with obesity.

Key words: visceral obesity, waist circumference, hip circumference, body mass index, multispiral computed tomography, cardiovascular diseases, ischemic heart disease.

For citation: Kokov A.N., Brel N.K., Gruzdeva O.V. et al. Multispiral computed tomography in estimation of obesity in patients with ischemic heart disease // RMJ. 2018. № 1(II). P. 99–103.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение представляет собой серьезную проблему общественного здравоохранения, являясь одним из значимых факторов риска развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и, в частности, ишемической болезни сердца (ИБС) [1, 2]. Помимо общей жировой массы большое значение имеет распределение жировой ткани в организме. Наиболее высокий риск развития ССЗ — у лиц с абдоминальным типом ожирения. В абдоминальной жировой ткани (АЖТ) выделяют два компартмента: висцеральную и подкожную жировую ткань. Висцеральная жировая ткань (ВЖТ) обладает наиболее выраженной метаболической активностью. Адипокины, секретируемые ВЖТ, вызывают активное образование провоспалительных медиаторов. Кроме того, вырабатываемые свободные жирные кислоты способствуют развитию инсулинорезистентности [3].

Традиционные антропометрические методы выявления избыточной массы тела и ожирения не позволяют в полной мере оценить распределение жировой ткани в организме и не могут дать количественную характеристику

висцерального жирового депо [4]. А именно количественные данные ВЖТ могут быть использованы в стратификации риска ССЗ [5]. Количественные параметры АЖТ наиболее достоверно определяются с использованием компьютерной томографии (КТ) благодаря четкой визуализации жировой ткани и дифференцировке ее от окружающих структур на основании разницы рентгеновской плотности [6]. Однако основная масса исследований с использованием томографии направлена на морфометрическую оценку площади АЖТ, не принимаются во внимание особенности анатомии на данном уровне. Кроме того, не существует единых подходов в рамках данной методики.

Исходя из этого, целью нашего исследования явилась оценка количественных показателей АЖТ по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) у пациентов с ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В наше исследование были включены 88 пациентов в возрасте 57 (52; 63) лет, находившихся на стационарном лечении в клинике НИИ комплексных проблем ССЗ

по поводу ИБС. Диагноз ИБС был верифицирован на основании клинико-диагностических и инструментальных данных. В группу контроля вошли 32 человека без клинических признаков ИБС. Обе группы были сопоставимы по возрасту и полу. Из исследования исключались пациенты, отказавшиеся от обследования, а также лица с массой тела более 130 кг. Клинико-anamnestическая характеристика групп представлена в таблице 1.

Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Протокол исследования был одобрен этическим комитетом клинического центра. До включения в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие. Работа выполнена при поддержке комплексной программы фундаментальных научных исследований Сибирского отделения Российской академии наук.

Для определения количества жировой ткани и ее распределения нами были использованы антропометрические методы и данные МСКТ сканирования. Из антропометрических методов использовали индекс массы тела (ИМТ) ($\text{кг}/\text{м}^2$) как наиболее широко применяемый критерий ожирения, и коэффициент отношения окружности талии (ОТ) к окружности бедер (ОБ), отражающий выраженность подкожной жировой ткани. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения, значение коэффициента ОТ/ОБ более 1,0 у мужчин и более 0,85 у женщин соответствовало ожирению. Кроме этого, критерием ожирения считали значение $\text{ИМТ} \geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$.

Всем пациентам обеих групп выполнялась МСКТ на 64-срезовом томографе Siemens Somatom 64 (Siemens, ФРГ) со следующими параметрами: толщина среза — 1 мм, матрица изображения — 512 x 512, напряжение на трубке — 120 кВ, сила тока — 100 мАс. Сканирование осуществлялось на уровне L4-L5 позвонков в краниокаудальном направлении. Обработку полученных DICOM изображений осуществляли на мультимедийной рабочей станции Leonardo (Siemens, ФРГ).

Для количественной оценки абдоминального депозита висцерального жира проводили измерение общих площади и объема АЖТ, а также отдельно рассчитывали значения площадей и объемов для ее висцерального и подкожного (ПЖТ) компонентов. Для определения площади АЖТ на поперечном изображении, на уровне межпозвонкового диска L4-L5 задавались значения плотности в диапазоне от -160 HU до -50 HU. Значение общей площади АЖТ в исследуемой области рассчитывалось автоматически с использованием стандартного программного обеспечения, в соответствии с заданным рентгенологическим плотностным окном. Область брюшной полости на данном изображении выделяли вручную по внутреннему краю мышечной брюшной стенки. Значение площади ПЖТ на уровне сканирования определялось как разность между площадью АЖТ и площадью ВЖТ.

Объем АЖТ оценивали в поперечном срезе толщиной 20 мм на уровне межпозвонкового диска L4-L5. Жировая ткань данной области также определялась в плотностном окне от -160 HU до -50 HU. Дальнейшие действия были аналогичны методике для вычисления площади АЖТ и ВЖТ, но также включали в себя послойное выделение зоны брюшной полости с целью последующего вычисления объема ВЖТ.

Таблица 1. Клинико-anamnestическая характеристика групп пациентов исследования

	Группа ИБС (n=88)	Группа контроля (n=32)	p
Мужчины, n (%)	68 (77,3)	24 (75,0)	0,063
Стенокардия ФК 1, n (%)	31 (35,2)	0	—
Стенокардия ФК 2, n (%)	29 (32,9)	0	—
Стенокардия ФК 3, n (%)	28 (31,8)	0	—
АГ, n (%)	70 (79,5)	13 (40,6)	0,047
Курение, n (%)	45 (51,2)	9 (28,1)	0,041
Сахарный диабет, n (%)	11 (12,5)	2 (6,3)	0,034
Дислипидемия, n (%)	72 (81,8)	11 (34,4)	0,029
ИМТ ≥ 30 , n (%)	31 (35,2)	9 (28,1)	0,073

Примечание: ФК — функциональный класс, АГ — артериальная гипертензия, ИМТ — индекс массы тела.

Статистический анализ полученных данных осуществлялся при помощи программного пакета Statistica 6.0. Все количественные переменные представлены в виде медианы и квартилей (Me (Q25; Q75)). Сравнение проводилось с использованием теста Краскела — Уоллеса и последующим выявлением межгрупповых различий с помощью критерия Манна — Уитни. Корреляционный анализ проводился по критерию Спирмена. Для всех видов анализа статистически значимыми считались значения $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа пациентов с ИБС в основном состояла из лиц мужского пола, около половины их являлись курильщиками. Кроме того, у большей части пациентов наблюдались артериальная гипертензия (АГ) различной степени тяжести и дислипидемия.

При анализе данных антропометрической оценки выраженности ожирения ИМТ пациентов основной группы был равен 27,8 (25,4; 31,1) $\text{кг}/\text{м}^2$, в группе сравнения — 27,4 (26,4; 30,4) $\text{кг}/\text{м}^2$, без достоверных различий между ними ($p=0,54$). Оценка отношения ОТ/ОБ позволила выявить более высокие значения в группе больных ИБС (ОТ/ОБ = 1,2 (0,9; 1,1)), чем в группе контроля (ОТ/ОБ = 0,95 (0,89; 1,05)), с достоверными различиями при сравнительном анализе ($p=0,047$).

Однако было выявлено наличие более высоких значений показателей как площади, так и объема АЖТ, включая оба ее компонента, в группе пациентов с верифицированным диагнозом ИБС (табл. 2).

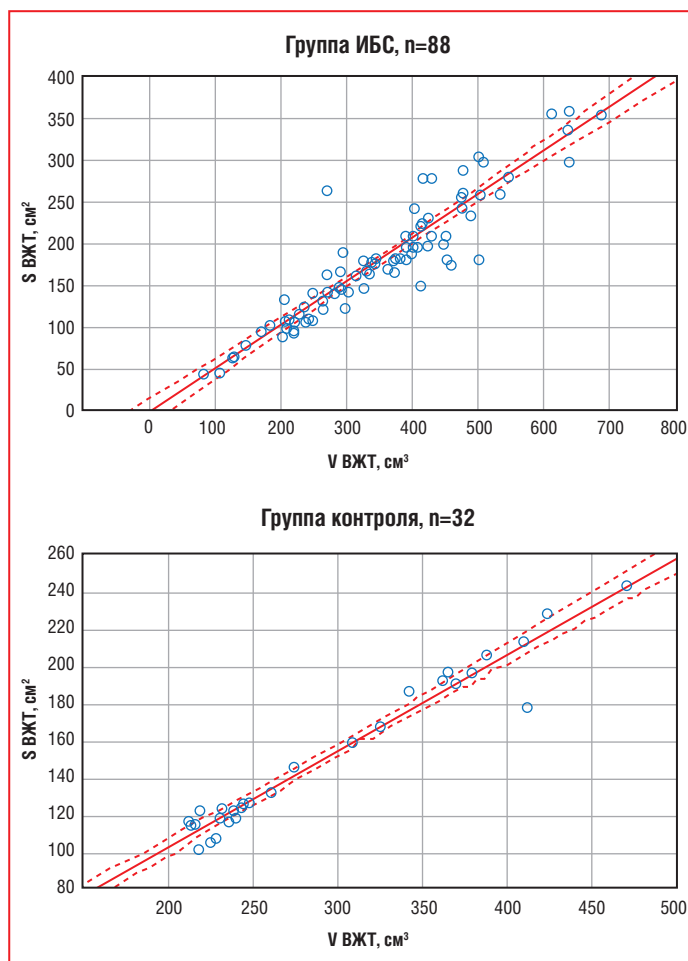
Наиболее значимые различия в двух группах отмечались по показателям объема АЖТ — общего ($p=0,01$), висцерального ($p=0,008$) и подкожного ($p=0,035$) компонентов. В свою очередь, при сопоставлении показателей площади, несмотря на наличие статистически достоверных различий, уровень статистической значимости был несколько ниже: для общей площади АЖТ $p=0,02$, для площади ВЖТ $p=0,043$, для площади ПЖТ $p=0,049$.

На основе полученных данных нами был выполнен корреляционный анализ (рис. 1), в ходе которого было выявлено наличие сильной прямой связи между площадью и объемом ВЖТ как в группе больных ИБС ($r=0,93$; $p<0,05$), так и в группе контроля ($r=0,97$; $p<0,05$).

Таблица 2. Показатели абдоминальной жировой ткани у пациентов двух групп, Ме (Q25; Q75)

	Группа ИБС (n=88)	Группа контроля (n=32)	p
ИМТ, кг/м ²	27,8 (25,4; 31,1)	27,4 (26,4; 30,4)	0,54
ОТ/ОБ	1,2 (0,9; 1,1)	0,95 (0,89; 1,05)	0,047
V АЖТ, см ³	882,8 (743,2; 1074,8)	764,9 (675,8; 931,9)	0,01
V ВЖТ, см ³	339,5 (237,8; 427,5)	238,1 (206; 358,4)	0,008
V ПЖТ, см ³	549,6 (415,9; 680,4)	493,5 (415,4; 565,3)	0,035
S АЖТ, см ²	477,6 (381,2; 580,2)	414,9 (363,6; 507,6)	0,02
S ВЖТ, см ²	176,8 (102,3; 224,1)	127,8 (122,8; 188,4)	0,043
S ПЖТ, см ²	295,7 (232,8; 379,6)	250,6 (222,6; 308,4)	0,049

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, V АЖТ – объем абдоминальной жировой ткани, V ВЖТ – объем висцеральной жировой ткани, V ПЖТ – объем подкожной жировой ткани, S АЖТ – площадь абдоминальной жировой ткани, S ВЖТ – площадь висцеральной жировой ткани, S ПЖТ – площадь подкожной жировой ткани.

**Рис. 1.** Корреляция площади и объема ВЖТ

Линейное уравнение регрессии для группы больных ИБС имеет вид:

$Y = 0,51805 \cdot x + 0,09586$, где x – объем ВЖТ, см³, а y – площадь ВЖТ, см².

Для пациентов группы сравнения уравнение регрессии было следующим:

$Y = 0,51620 \cdot x + 0,85177$, где x – объем ВЖТ, см³, а y – площадь ВЖТ, см².

С учетом полученных данных и наличия известного пограничного нормативного значения площади ВЖТ (до 130 см²) представляется возможным вычисление аналогичного значения для объема ВЖТ. При проведении последующих математических вычислений было выявлено, что соответствующим значением для объема ВЖТ является значение в 250 см³.

Мы проанализировали распространенность феномена ожирения в исследуемых группах с использованием как антропометрических, так и количественных методик. Результаты оценки распространенности ожирения в исследуемых группах с использованием антропометрических методов и количественной оценки по данным МСКТ представлены в таблице 3.

На основании показателей ИМТ ожирение было выявлено только у 35,3% больных ИБС и у 28,1% лиц из группы сравнения. Более выраженная распространенность ожирения отмечена при использовании индекса ОТ/ОБ и показателей площади и объема ВЖТ в обеих группах. Причем если по распространенности ожирения по ИМТ достоверных различий между группами не было выявлено, то с использованием отношения ОТ/ОБ и данных морфометрии ВЖТ отмечено достоверно большее количество лиц с ожирением в группе больных ИБС.

Обсуждение

Необходимость количественного определения жировой ткани с дифференцированным подходом к подкожному и висцеральному компартментам продиктована ролью висцерального жирового депо в развитии метаболического синдрома и непосредственным влиянием ожирения на течение и прогноз ИБС. На сегодняшний день является доказанным влияние ВЖТ на уровень маркеров воспаления (провоспалительных цитокинов, интерлейкина-8, фактора некроза опухоли-α и др.) и баланс адипокинов [7].

Использование стандартной клинической методики выявления ожирения с помощью ИМТ не позволяет в полной мере оценить истинную распространенность данной патологии в исследуемых группах.

С учетом ИМТ в группе больных ИБС распространенность ожирения составляет 35,3%, что вполне согласуется с текущими оценками распространенности ожирения у взрослых [8]. Распространенность ожирения, верифицированного по ИМТ, в группе сравнения не отличается от основной выборки. Однако ИМТ отражает не висцеральный компонент, а общую жировую массу. Перераспределение жировой ткани с возрастом с уменьшением ПЖТ и увеличением ВЖТ существенно не влияет на изменение ИМТ, что приводит к явной недооценке наличия ожирения как фактора риска [9].

В свою очередь, коэффициент ОТ/ОБ показал более высокую достоверность в определении висцерального ожирения. В нашем исследовании в группе пациентов, страдающих ИБС, процент лиц с ожирением, определенным по показателю ОТ/ОБ, был в 2 раза больше, чем при использовании методики на основе ИМТ. Кроме того, были получены достоверные различия между исследуемой группой пациентов с ИБС и группой контроля ($p=0,047$) по величине ОТ/ОБ. Схожие данные были выявлены в ходе ряда исследований, указывающих на достоверную связь ОТ/ОБ с высоким кардиометаболическим риском независимо от ИМТ, в т. ч. у пациентов, перенесших инфаркт миокарда [10].

Таблица 3. Распространенность ожирения в группах по данным сравниваемых методик, n (%)

	Группа ИБС (n=88)	Группа контроля (n=32)	p
ИМТ	31 (35,3)	9 (28,1)	0,054
ОТ/ОБ	51 (58)	12 (37,5)	0,047
S ВЖТ	62 (70,4)	14 (43,8)	0,043
V ВЖТ	69 (78,4)	18 (56,25)	0,008

Примечание: ИМТ – индекс массы тела, ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедер, S ВЖТ – площадь висцеральной жировой ткани, V ВЖТ – объем висцеральной жировой ткани.

Условиям точного и воспроизводимого метода визуализации жирового депо с дифференциальным подходом к оценке ПЖТ и ВЖТ отвечает КТ-сканирование абдоминальной области. С учетом значительных различий рентгеновской плотности мышечная ткань брюшной стенки позволяет четко разграничить два жировых компартмента.

Данная методика уже показала свою эффективность в оценке сердечно-сосудистого риска. На основании данных исследования Framingham Heart Study Multi-Detector Computed Tomography отмечена высокая корреляция показателей площади ВЖТ, измеренной на нескольких уровнях абдоминальной области, с основными факторами метаболического и сердечно-сосудистого риска ($r=0,45-0,49$). В то же время коэффициент корреляции данных ПЖТ на этих же уровнях не превышал 0,35 [11].

Однако до сих пор ведутся споры о подходах к количественной оценке ВЖТ с использованием данных КТ путем измерения площади на одном срезе или измерения объема ВЖТ на определенном участке брюшной полости. В исследовании Kuk et al., в которое вошли 85 мужчин случайной выборки, были получены данные о том, что плоскостные измерения в большей степени коррелируют с факторами кардиометаболического риска по сравнению с объемными показателями ВЖТ [12]. Спорным также является и анатомический уровень измерения жировой ткани. Наиболее выгодным представляется уровень межпозвонкового диска L4-L5, выбранный нами для количественной оценки ВЖТ и позволяющий исключить попадание в срез паренхиматозных органов верхнего этажа брюшной полости. Этот уровень используется в большинстве исследований, связанных с количественной оценкой ВЖТ [13]. Полученные нами данные свидетельствуют о достоверно большей площади ВЖТ у больных целевой выборки, что подтверждает данные о влиянии ВЖТ на прогрессирующее течение атеросклероза и свидетельствует о высокой распространенности висцерального ожирения в группе больных ИБС.

Объемные показатели как подкожного, так и висцерального депо соответственно данным, полученным с использованием одного среза, у больных ИБС в нашем исследовании были выше, чем в контрольной группе. Сильная степень корреляции объемных и плоскостных параметров обусловлена тем, что измерения выполнялись на одном уровне абдоминальной области [12]. Однако с учетом заполнения исследуемого объема мезентериальными и ретроперитонеальными структурами, которые исключаются при подсчете объема ВЖТ, волюметрический подход позволяет избежать ложно-отрицательных результатов односрезового метода, об-

условленных «вытеснением» жировой ткани из зоны сканирования при увеличении объема кишечника и перистальтики в момент сканирования. Именно данными условиями, по нашему мнению, объясняются более выраженные различия объема ВЖТ в исследуемых группах по сравнению с показателями площади. С учетом выявленных корреляций данных объема и площади ВЖТ следует отметить возможность использования результатов волюметрического количественного анализа в проспективных исследованиях влияния висцерального ожирения на кардиометаболический риск.

Несмотря на активное использование данных КТ в исследованиях с изучением абдоминального ожирения, в настоящее время не существует единых томографических критериев оценки наличия и определения степени ожирения. И если в отношении площади ВЖТ разными авторами предлагаются пороговые значения в 100 или 130 см² [14, 15], то для объемных показателей нормативных значений не предложено.

Предлагаемое нами пороговое значение объема ВЖТ в 250 см³ для среза толщиной в 2 см на уровне межпозвонкового диска L4-L5 имеет существенное ограничение, обусловленное локальностью измерения и большей, чем при односрезовом измерении, лучевой нагрузкой. Но вместе с тем данный волюметрический подход позволяет с большей степенью достоверности оценить выраженность ВЖТ, чем при определении площади. Кроме того, определение объема в 2-сантиметровом срезе является компромиссом между значительной лучевой нагрузкой на пациента при определении всего объема жировой массы брюшной полости и ограниченностью односрезового определения площади ВЖТ.

Полученные данные о жировой массе с использованием волюметрического подхода указывают на высокую распространенность ожирения в группе больных ИБС, которая значительно опережает процент распространенности по данным антропометрических методик и превышает значения распространенности избыточной ВЖТ по односрезовым данным [15]. Следует отметить то, что в группе контроля использование как плоскостных, так и объемных показателей позволило отнести к числу лиц с ожирением большее количество больных, чем с использованием антропометрических методов.

Выводы

МСКТ, используемая в качестве метода оценки висцерального ожирения, зарекомендовала себя как наиболее информативный метод в сравнении с классическими антропометрическими методиками расчета ИМТ и отношения ОТ к ОБ. Расчет объема ВЖТ позволяет достоверно оценить количество АЖТ с учетом анатомических особенностей каждого пациента. Таким образом, оценка объема ВЖТ не уступает по диагностической ценности оценке площади ВЖТ в качестве метода определения висцерального ожирения и позволяет усилить диагностические возможности выявления группы кардиометаболического риска, связанного с ожирением. Полученное пороговое значение объема ВЖТ позволит использовать данную методику в исследовании висцерального ожирения и стратификации кардиометаболического риска.

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

Ацетилсалициловая кислота от А до Я: азбука применения в кардиологии

К.м.н. Л.Г. Оганезова

ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

В настоящей статье в схематичной форме отражены результаты наиболее важных исследований ацетилсалициловой кислоты (АСК), рекомендации по назначению АСК у основных категорий пациентов. Так, при артериальной гипертензии в исследовании HOT был показан наибольший эффект в группе больных с высоким и очень высоким уровнем риска сердечно-сосудистых заболеваний. Крупнейший метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration показал, что у пациентов с инсультом и транзиторной ишемической атакой в анамнезе предшествующий прием АСК повышает в 2 раза шансы на выживание, а также доказал эффективность АСК у больных как с острым инфарктом миокарда, так и с инфарктом миокарда в анамнезе; у больных со стабильной и нестабильной стенокардией — важность приема АСК в качестве препарата первой линии. Кроме этого, приведены результаты исследований в популяции пациентов с сахарным диабетом, мерцательной аритмией, у пожилых пациентов, с которыми наиболее часто сталкивается в своей практике врач-кардиолог. Рассмотрены особенности различных форм АСК (энтерик и буфер) по данным исследований.

Ключевые слова: ацетилсалициловая кислота, сердечно-сосудистые осложнения, риск, кардиология, Сановаск®.

Для цитирования: Оганезова Л.Г. Ацетилсалициловая кислота от А до Я: азбука применения в кардиологии // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 104–109.

ABSTRACT

Acetylsalicylic acid from A to Z: the alphabet of usage in cardiology
Oganeseva L.G.

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

The paper describes, in schematic form, results of the most important trials of acetylsalicylic acid (ASA), recommendations for ASA appointment in main categories of patients. Thus, HOT study showed the greatest effect of ASA in the group of patients with AH and high and very high risk of CVD. The largest meta-analysis Antithrombotic Trialists' Collaboration showed that previous ASA intake leads to 2 times increase of survival rate in patients with stroke and transient ischemic attack in anamnesis; it proved the efficacy of ASA in patients with both acute myocardial infarction (MI), and with a history of MI as well as the importance of ASA intake as first-line drug in patients with stable and unstable angina pectoris. In addition, the results of studies in patients with diabetes mellitus, atrial fibrillation and the elderly, most common in cardiologists practice. Various forms of ASA (enterik and buffer) are observed, as well as their advantages and disadvantages, according to research data.

Key words: acetylsalicylic acid, cardiovascular complications, risk, cardiology, Sanovasc.

For citation: Oganeseva L.G. Acetylsalicylic acid from A to Z: the alphabet of usage in cardiology // RMJ. 2018. № 1(II). P. 104–109.

А АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Доказательная база: HOT [1]	• 18 790 пациентов, 50–80 лет (в среднем 62 года) • Средняя длительность наблюдения — 3,8 года • АД диаст. — 100–115 мм рт. ст. • АГПТ + 75 мг АСК (n=9399) или плацебо (n=9391)
Результаты	Эффективность: АСК снизила частоту сердечно-сосудистых событий (ИМ, инсульт, сердечно-сосудистая смерть) на 15% (p=0,03), частоту развития ИМ — на 36% (p=0,002) Безопасность: • АСК не влияла на риск развития инсульта (в т. ч. геморрагического) • Частота фатальных кровотечений практически одинакова в обеих группах • Частота нефатальных больших кровотечений выше в группе АСК — 129 (в группе плацебо — 70, ОР 1,65, p<0,001)
Выводы	• Низкие дозы АСК (75 мг/сут) эффективны у больных АГ для первичной профилактики ИМ без повышения риска развития геморрагического инсульта (при условии хорошо подобранной АГПТ) • Наибольший эффект терапии АСК — у больных с высоким и очень высоким уровнем риска ССЗ

АГПТ — антигипертензивная терапия АД диаст. — артериальное давление диастолическое ИМ — инфаркт миокарда
ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания АСК — ацетилсалициловая кислота

Безопасность

Результаты многочисленных клинических исследований и метаанализа подтвердили, что применение АСК является достаточно безопасной мерой вторичной профилактики ССЗ.

Для всех пациентов с высоким риском серьезных сердечно-сосудистых событий (ССС) абсолютная польза лечения достоверно превосходила абсолютный риск больших геморрагических осложнений, который составил 1,13% на фоне применения антиагрегантов и 0,71% — в группе без лечения ($p < 0,0001$) [2].

И Инсульт и/или транзиторная ишемическая атака (ТИА) в анамнезе

Доказательная база:		International Stroke Trial [3] Chinese Acute Stroke Trial [4]	Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [2]
		• 40 000 пациентов • Первые 48 ч от момента появления неврологической симптоматики • 160–300 мг АСК	200 000 пациентов высокого риска, 287 исследований
Результаты		Эффективность: • Предотвращение повторного ишемического инсульта и других серьезных сосудистых событий в среднем у 9 из 1000 пролеченных больных • Еще у 10 из 1000 пролеченных больных – полный регресс неврологической симптоматики	• Профилактика 36 серьезных ССС, в т. ч. 26 нефатальных инсультов • прием АСК 1000 больными с инсультами и/или ТИА в анамнезе предотвращает 6 нефатальных ИМ
		Безопасность: В группе АСК увеличение частоты геморрагических инсультов (в среднем 2 на 1000 пролеченных больных)	
Выводы		• Несомненная польза АСК • Особенно актуальна для пожилых женщин, пациентов с повышенным АД и курильщиков • Предшествующий прием АСК повышает в 2 раза шансы на выживание	

Инфаркт миокарда острый

Доказательная база: метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [2]	19 288 больных 15 многоцентровых рандомизированных исследований	Средняя длительность лечения — 1 мес.
Результаты	- Достоверное ($p < 0,0001$) снижение частоты ССО у 38 на 1000 получавших АСК - Получение АСК 1000 больными — предотвращение 13 повторных нефатальных ИМ и 23 смертей от сердечно-сосудистых причин - Снижение частоты инсультов — по 2 на каждые 1000 пациентов ($p < 0,02$), получавших АСК - Предшествующий прием АСК — более легкое течение ИМ (при оценке по ферментемии и отсутствию зубца Q на ЭКГ) - Отсутствие предшествующего приема АСК — увеличение уровня выживаемости - При сочетании в острой стадии ИМ с тромболитиками — повышение эффективности до 42% - При начале комбинированной терапии в первые 6 ч после развития ИМ — уменьшение смертности на 53%	
Выводы	- АСК в острой стадии ИМ позволяет достоверно увеличить выживаемость этих больных уже через месяц лечения, причем эффект сохраняется в течение 10 лет [5] - На этапе госпитализации стартовое лечение АСК можно начинать с дозы 360 мг	

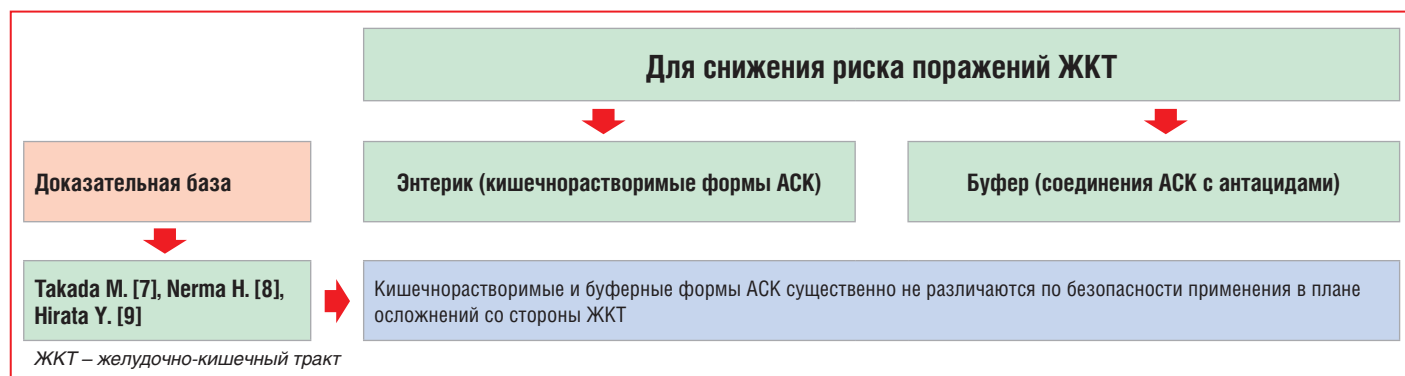
ССО — сердечно-сосудистые осложнения

ЭКГ — электрокардиограмма

Инфаркт миокарда в анамнезе

Доказательная база: Chinese Acute Stroke Trial [4]	18 788 больных 11 многоцентровых плацебо-контролируемых исследований	Средний срок наблюдения — 27 мес.
Результаты	- Снижение риска ССО (ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность) на фоне лечения АСК ($p < 0,0001$) - Предотвращение 36 серьезных ССС, в т. ч. 18 повторных нефатальных ИМ, 14 смертей от сердечно-сосудистых причин и 5 нефатальных инсультов на каждую 1000 пациентов, получавших АСК	
Выводы	- АСК показана всем больным с ИМ в анамнезе при отсутствии жестких противопоказаний - Предпочтительными для длительного лечения больных с ИМ в анамнезе следует считать дозы в диапазоне 75–150 мг/сут [6]	

К Кишечнорастворимые формы



М Мерцательная аритмия

Доказательная база	Рекомендации ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines [10]	Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [2]
		2770 пациентов с МА 4 рандомизированных исследования
Рекомендации	- АСК 81–325 мг рекомендована больным МА без ФР ИИ - АСК может быть альтернативой варфарину с целью первичной профилактики тромбоэмболий у больных МА с 1 ФР средней значимости (возраст ≥ 75 лет, АГ, СД, ХСН или дисфункция левого желудочка с ФВ ≤ 35%) и ≥1 «слабых» ФР ИИ (возраст 65–74 года, женский пол, ИБС, тиреотоксикоз)	Результаты Снижение риска серьезных ССС (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + смертность от сердечно-сосудистых причин) на 24%

ФР — факторы риска
 АГ — артериальная гипертензия
 МА — мерцательная аритмия
 ХСН — хроническая сердечная недостаточность

ИИ — ишемический инсульт
 ИБС — ишемическая болезнь сердца
 СД — сахарный диабет
 ФВ — фракция выброса

Механизм действия

Подавление агрегации тромбоцитов – главный, но не единственный механизм действия АСК. В исследованиях была обнаружена способность препарата уменьшать системную концентрацию гемостатических и провоспалительных маркеров. В человеческом организме существуют две изоформы циклооксигеназы (ЦОГ) – конститутивная (ЦОГ-1), катализирующая синтез тромбоксана A₂, и индуцируемая (ЦОГ-2), отвечающая за синтез простагландинов клетками эндотелия сосудов. Для ингибирования ЦОГ-2 необходимы более высокие дозы АСК, чем для подавления активности ЦОГ-1. Этим объясняется различие в дозах АСК, которые требуются для подавления агрегации тромбоцитов и противовоспалительного или обезболивающего действия [11, 12]. Антиагрегантный эффект АСК достигает максимума при использовании доз 75–100 мг/сут и сохраняется на протяжении 24–48 ч после приема 1 дозы.

Н Нестабильная стенокардия

Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [2]	> 5000 пациентов 12 рандомизированных исследований
Результаты	Высокодостоверное (p<0.0001) снижение риска серьезных ССС на 46%
Выводы	АСК – препарат первой линии

САНОВАСК®

Ацетилсалициловая кислота **50 мг**, **75 мг**, **100 мг**

Антиагрегантное средство

✓ **Профилактика:**

- острого инфаркта миокарда
- инсульта
- преходящего нарушения мозгового кровообращения
- тромбоэмболии
- тромбоза глубоких вен
- тромбоэмболии легочной артерии и ее ветвей
- нестабильная и стабильная стенокардия

✓ **Антиагрегантный эффект** сохраняется в течение 7 суток после однократного приёма

✓ **Таблетки, покрытые кишечнорастворимой плёночной оболочкой**, не оказывают раздражающего действия на пищевод, желудок и кишечник



50 мг N30 и N60
75 мг N30 и N60
100 мг N30 и N60

➤ Разнообразие форм выпуска, в т.ч. 75 мг, облегчает подбор дозировки АСК

РУ: ЛП-003515



ОАО «АВЕКСИМА», Москва, Ленинградский проспект, д. 31А, стр. 1
тел.: +7 (495) 258-45-28 www.avexima.ru

ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ
И СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

П Пожилые пациенты

Доказательная база	ASPREE [13]	В 2018 г. ожидаются результаты по оценке эффективности и безопасности АСК в дозе 100 мг/сут у лиц в возрасте 70 лет и старше без СД и ССЗ
	JPPP [14]	14 674 пациента в возрасте 60–85 лет с сопутствующими гиперлипидемией, АГ или СД в Японии - Многоцентровое рандомизированное исследование 100 мг/сут АСК или плацебо - Завершено досрочно из-за бесперспективности - Средний срок наблюдения — 5,2 года Эффективность: - АСК достоверно снизила частоту нефатального ИМ, ТИА - АСК достоверно снизила риск комбинированной первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт и инсульт) Безопасность: - АСК достоверно повысила риск внечерепных кровотечений, требующих переливания крови и госпитализации
Выводы	- Недостаточно данных для рекомендации АСК с целью первичной профилактики ССЗ лицам старше 80 лет - Назначение АСК должно быть взвешенным и крайне осторожным, поскольку с возрастом увеличиваются частота ССО и риск кровотечений, особенно из ЖКТ [15], которые нередко приводят в данной возрастной группе к летальному исходу [16]	

С Сахарный диабет

Доказательная база	Американская диабетологическая ассоциация (ADA) [18]	Метаанализ Antithrombotic Trialists' Collaboration [2]
Рекомендации	- АСК (81—325 мг) рекомендована всем больным СД старше 30 лет в сочетании с компонентами метаболического синдрома для вторичной профилактики поражений крупных сосудов - В качестве препарата для первичной профилактики у пациентов с классическими факторами риска - Длительный прием АСК не может быть рекомендован больным моложе 21 года из-за риска развития синдрома Рея	
Результаты	Снижение риска серьезных ССО (нефатальный ИМ + нефатальный инсульт + смерть от сердечно-сосудистых причин) на 7%	

Сановаск®

Препарат Сановаск®, таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой, 50 мг, 75 мг и 100 мг, зарегистрирован ОАО «Авексима» (Россия), содержит хорошо известное лекарственное вещество — ацетилсалициловую кислоту, которая применяется в медицинской практике с 1899 г. АСК является нестероидным противовоспалительным препаратом из группы салицилатов, ингибирует агрегацию тромбоцитов. В дозах до 300 мг оказывает антиагрегантное действие.

СТЕНОКАРДИЯ СТАБИЛЬНАЯ

Доказательная база:
метаанализ Antithrombotic
Trialists' Collaboration [2]



- 7 рандомизированных исследований
- Около 3000 пациентов
- Высокодостоверное ($p=0,00004$) 33% снижение риска серьезных сердечно-сосудистых событий (ИМ + инсульт + сердечно-сосудистая смертность)

Таким образом, эффективность АСК на сегодня не вызывает сомнений. АСК рекомендована к приему при большом числе кардиологических заболеваний, причем ее отмена крайне нежелательна. При отсутствии противопоказаний назначение низких (75–150 мг) доз АСК (Сановаск®) рассматривается в настоящее время как обязательная составляющая стратегии вторичной профилактики атеротромботических осложнений у пациентов с любыми клиническими формами ИБС, после ИИ и ТИА, операций реваскуляризации миокарда. Об эффективности лечения АСК в качестве вторичной профилактики ССЗ свидетельствует уменьшение относительного риска смертности от любых причин на 16%, серьезных сосудистых осложнений и инсультов — на 25%, ИМ — на 34% [2]. В качестве первичной профилактики АСК (Сановаск®) должна назначаться пациентам с АГ, СД и другими факторами высокого риска ССО, даже при отсутствии явной патологии. Представление о пользе и рисках назначения низких доз АСК при АГ основывается на результатах многочисленных рандомизированных клинических исследований.

Для повышения приверженности больных терапии, несомненно, необходимо улучшение переносимости и безопасности терапии. Кроме того, как для врача, так и для пациента немаловажно удобство дозирования препарата. Сановаск® (ОАО «Авексима») выпускается в таблетках по 50, 75 или 100 мг, что облегчает подбор дозировки АСК. Сановаск® рекомендуется принимать внутрь, не разжевывая, запивая большим количеством жидкости, желательно перед едой, 1 р./сут.

Литература

1. Hansson L., Zanchetti A., Carruthers S.G. et al. Effects of intensive blood pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial // Lancet. 1998. Vol. 351. P. 1755–1762.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, MI, and stroke in high risk patients // BMJ. 2002. Vol. 324 (7329). P. 71–86.
3. International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischemic stroke // Lancet. 1997. Vol. 349. P. 1569–1581.

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



XIV ВСЕРОССИЙСКИЙ КОНГРЕСС АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТОНΙΑ

2018

14 - 15 марта

WWW.GIPERTONIK.RU

Сартаны и проблема коморбидности

Профессор А.А. Кириченко

ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Коморбидность характеризуется сосуществованием двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных между собой. Она встречается часто, особенно у больных в пожилом и старческом возрасте. Коморбидность увеличивает тяжесть состояния, ухудшает прогноз и усложняет лечение. Важным в выборе антигипертензивного препарата является не только достижение целевого уровня артериального давления, но и его влияние на механизмы развития и симптомы сопутствующих заболеваний. Блокаторы рецепторов ангиотензина II участвуют в модуляции влияния ангиотензина на клеточный рост, пролиферацию, воспалительные реакции и окислительный стресс. Исследования, выполненные с участием блокаторов рецепторов ангиотензина, показали многогранность их эффектов и возможность дополнительного положительного действия при хронической сердечной недостаточности, гипертрофии миокарда левого желудочка сердца, нарушениях ритма сердца (фибрилляции предсердий), метаболическом синдроме, сахарном диабете, болезни почек, обструктивных заболеваниях бронхов, онкологических заболеваниях. Дальнейшее изучение проблемы коморбидности позволит конкретизировать назначение лекарственных средств пациентам с различными сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей патологией с общими патогенетическими механизмами и сократить число применяемых лекарственных препаратов.

Ключевые слова: ангиотензин II, блокаторы рецепторов ангиотензина, коморбидность, сердечно-сосудистые заболевания, гипертония, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет.

Для цитирования: Кириченко А.А. Сартаны и проблема коморбидности // PMJ. 2018. № 1(II). С. 110–114.

ABSTRACT

Sartans and the problem of comorbidity
Kirichenko A.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Comorbidity is the presence of two and/or more pathogenetically interrelated diseases in one patient. It occurs frequently, especially in elderly and old patients. Comorbidity increases the severity of the condition, worsens the prognosis and complicates the treatment. In the choice of antihypertensive drug, it is important not only to reach the target value of arterial pressure, but also to effect the mechanisms of development and the symptoms of concomitant diseases. Angiotensin II receptor blockers are involved in modulating the effect of angiotensin on cell growth, proliferation, inflammatory responses and oxidative stress. The studies of angiotensin receptor blockers have shown their multiple effects and the possibility of additional positive effects in chronic heart failure, myocardial hypertrophy of the left ventricle of the heart, heart rhythm disorders (atrial fibrillation), metabolic syndrome, diabetes mellitus, kidney disease, obstructive bronchial diseases, oncological diseases. Further study of the problem of comorbidity will allow to specify the prescription of medicines to patients with various cardiovascular diseases and concomitant pathology with common pathogenetic mechanisms and to reduce the number of the drugs used in therapy.

Key words: angiotensin II, angiotensin receptor blockers, comorbidity, cardiovascular diseases, hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus.

For citation: Kirichenko A.A. Sartans and the problem of comorbidity // RMJ. 2018. № 1(II). P. 110–114.

ВВЕДЕНИЕ

Важная роль ангиотензина II (АТII) в развитии сердечно-сосудистой патологии хорошо известна. АТII оказывает свое действие через белки на поверхности клеток, которые называются ангиотензиновыми рецепторами (АТ-рецепторами), существует несколько их типов. Первый тип АТ1-рецепторов участвует в реализации наибольшего числа установленных физиологических и патофизиологических функций ангиотензина II. У взрослых они экспрессируются в основном в клетках сердца, сосудов, надпочечников, почек, репродуктивных органов. Их активация сопровождается развитием таких неблагоприятных эффектов, как артериальная вазоконстрикция, гипертрофия кардиомиоцитов, пролиферация гладкомышечных клеток сосудов, гиперплазия интимы, повышение гидравлического давления в по-

чечных клубочках, усиление реабсорбции натрия в проксимальных почечных канальцах, секреция альдостерона корой надпочечников, секреция вазопрессина и эндотелина-1, активация симпатно-адреналовой системы [1].

Вполне логичным явилось появление препаратов, блокирующих эти рецепторы. В наибольшей мере блокирующая способность выражена у кандесартана — препарата Гипосарт («Польфарма» АО, Польша). Кандесартан прочно связывается с АТ1-рецепторами. Даже избыточное количество АТII не может его вытеснить из связи с АТ1-рецепторами [2, 3]. Такой тип связи с рецептором получил название необратимой блокады АТ1-рецепторов. Благодаря длительному действию препарата после прекращения терапии за счет необратимой блокады АТ1-рецепторов не возникает синдрома отмены.

Антагонистическое действие в отношении АТ1-рецепторов приводит к увеличению концентрации ренина и АП II, снижению уровня альдостерона в плазме крови. Вследствие увеличения в крови концентрации не связанного с АТ1-рецепторами АП II проявляется его стимулирующее действие на АТ2-рецепторы. Второй тип АТ2-рецепторов, несмотря на низкий уровень экспрессии во взрослом организме, может выступать в качестве посредника в процессе вазодилатации, а также оказывать антипролиферативный и антиапоптотический эффекты в гладких мышцах сосудов, угнетать рост кардиомиоцитов. В почках, как предполагается, активация АТ2 влияет на реабсорбцию натрия в проксимальных извитых канальцах. Сердечно-сосудистые эффекты, опосредованные АТ2-рецепторами, проявляются вазодилатацией, обусловленной повышением высвобождения оксида азота и простаглицина, натрийуретическим действием, ингибированием клеточного роста, торможением активности коллагеназы и пролиферации эндотелиоцитов, фибробластов. Количество АТ2-рецепторов увеличивается при повреждении тканей (инфаркте миокарда, сердечной недостаточности).

Таким образом, потенцируется действие блокаторов рецепторов ангиотензина (БРА) за счет прямого влияния на АТ1-рецепторы и снижения активности АП II, а также положительных эффектов за счет усиления действия АТ2-рецепторов. Действуя на уровне рецепторов, препараты класса БРА блокируют эффекты АП II независимо от того, образован он системно (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС)) или местно (в тканях) через альтернативные, независимые от ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) пути, не вызывая при этом синдрома «ускользания», свойственного ингибиторам АПФ [4].

Блокаторы АТ1-рецепторов, значительно ослабляющие неблагоприятное действие АП II, быстро завоевали место в группе из 5 основных классов антигипертензивных средств (диуретики, β -блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, ингибиторы АПФ, БРА), приводящих к сопоставимому снижению артериального давления (АД) и оказывающих сходное влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений [5].

Участие в развитии разнообразных патологических процессов может иметь важное значение в развитии коморбидности — сосуществования двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически взаимосвязанных: артериальной гипертензии (АГ) и ишемической болезни сердца, АГ и сахарного диабета (СД), АГ и нарушений ритма сердца, АГ и хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и т. д. Коморбидность отягощает течение основного заболевания. Возникают трудности в выборе лекарственных препаратов для лечения нескольких заболеваний у одного пациента. Особенно это актуально у пожилых пациентов, т. к. с возрастом происходит накопление болезней. Применение лекарственного средства, влияющего на механизмы развития нескольких заболеваний, может способствовать решению этой проблемы.

Экспериментальные и клинические исследования при различных сердечно-сосудистых заболеваниях (ССЗ) продемонстрировали эффективное влияние сартанов на синдромы нескольких заболеваний в случаях коморбидности.

Опыт применения кандесартана при лечении хронической сердечной недостаточности

Лечение хронической сердечной недостаточности (ХСН) — перспективная область клинического приме-

нения блокаторов АТ1-рецепторов. Место кандесартана в современной терапии ХСН было определено в ходе 3 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, выполненных в рамках крупной научно-исследовательской программы CHARM (Candesartan cilexetil in HeArt failure Reduction in Mortality and morbidity) [6–9]. В программу был включен 7601 пациент, средняя продолжительность наблюдения составила около 3 лет. Программа CHARM состояла из следующих независимых исследований:

- CHARM-Added — 2548 больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ) (фракция выброса (ФВ) ЛЖ < 40%), получающих ингибиторы АПФ в адекватной дозе;
- CHARM-Alternative — 2048 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ > 40%), не переносящих ингибиторы АПФ;
- CHARM-Preserved — 3023 больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ ЛЖ > 40%).

Под влиянием кандесартана смертность больных с ХСН достоверно снизилась — в среднем на 10%. Особенно значительным было снижение общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых причин среди больных с систолической дисфункцией ЛЖ (снижение на 12 и 16% соответственно). Но кандесартан оказался полезным и при лечении ХСН у больных с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ > 40%).

Влияние сартанов на гипертрофию миокарда, фиброз, нарушения ритма сердца

В лечении пациентов с АГ важно не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что является самостоятельной целью терапии. Кандесартан при длительном применении вызывает обратное развитие гипертрофии миокарда ЛЖ (ГЛЖ), что сопровождается улучшением диастолической функции [10, 11].

В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками ГЛЖ нормализация массы миокарда ЛЖ была отмечена у большего количества пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [11]. А при сравнении эффективности кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ в проспективном многоцентровом исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) показано, что у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ [12].

Профилактика нарушений ритма и ХСН у больных является важной задачей, решение которой у конкретного больного приводит к снижению риска внезапной смерти и улучшению качества жизни. Решением этой задачи является адекватная терапия подобных больных с учетом патофизиологии заболевания и возникающих осложнений.

Как известно, ключевым моментом развития ХСН является активация РААС. АП II является центральным звеном РААС и рассматривается в качестве одного из основных факторов развития таких патологических состояний, как ГЛЖ, фиброз интимы, структурных изменений миокарда, почек, прогрессирования СН [13].

Одним из выявленных плейотропных эффектов БРА II является его антиаритмический эффект. Так, по результатам исследования Ю.Г. Шварца и соавт. [14], 3-месячный курс лечения БРА II лозартаном больных АГ в сочетании с пароксизмальной формой фибрилляции предсердий (ФП) привел к уменьшению частоты пароксизмов ФП в среднем на 50%.

В исследовании CHARM (Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity) на фоне приема кандесартана у пациентов с ХСН как со сниженной, так и с сохраненной систолической функцией ЛЖ продемонстрировано уменьшение частоты развития ФП [15].

Подавление активности РААС у больных с пароксизмальной формой ФП на фоне АГ и ХСН сопровождалось достоверно выраженным увеличением ФВ ЛЖ, уменьшением размера левого предсердия и достоверным снижением плазменного уровня NT-proBNP. При оценке антиаритмической эффективности препаратов, блокирующих РААС, выявлено достоверное уменьшение частоты пароксизмов ФП, количества суправентрикулярных и желудочковых экстрасистол, при этом определено достоверное превосходство кандесартана над эналаприлом [16].

ПРИМЕНЕНИЕ САРТАНОВ ПРИ НЕФРОПАТИЯХ

Важность воздействия на уровень АТII при проведении нефропротекции показана в ходе клинического исследования RENAAL (Reduction of Endpoints in Non-Insulin dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan), в котором участвовали 1513 пациентов с АГ, СД 2 типа, протеинурией и повышенным уровнем креатинина [17]. Лечение БРА лозартаном в этом исследовании способствовало достоверному уменьшению вероятности удвоения уровня креатинина в крови на 25%, снижению протеинурии — на 40% от исходного уровня и риска развития хронической почечной недостаточности — на 28%.

Выраженное нефропротективное действие было показано и у других сартанов. Неблагоприятное прогностическое значение вторичной АГ у пациентов с хроническим гломерулонефритом и другими недиабетическими нефропатиями было убедительно показано в ряде многоцентровых исследований. При сравнительном анализе антипротеинурического действия БРА II кандесартана и лозартана [18] продемонстрировано эффективное уменьшение протеинурии на фоне 12-недельного приема кандесартана, тогда как эффект лозартана был менее выражен, что послужило основанием для предположения о разной степени нефропротективной эффективности даже у представителей одного класса препаратов [19].

Суммируя результаты исследований, можно заключить, что БРА II наряду с выраженной антигипертензивной способностью эффективно обеспечивают нефропротекцию как у больных с эссенциальной гипертензией, так и при вторичных формах АГ почечного генеза, а также у больных с диабетической нефропатией. Полученные данные свидетельствуют о том, что сартаны обладают выраженным нефропротективным действием, которое реализуется не только за счет адекватного снижения системного АД, но и благодаря блокаде неблагоприятных эффектов АТII на уровне внутрипочечных АТ1-рецепторов [17, 20–23].

Антигипертензивная и нефропротективная эффективность кандесартана делает перспективным его применение не только у больных АГ, препятствуя прогрессированию

поражения почек. При хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации — < 30 мл/мин/1,73 м²) кандесартан обладал способностью уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции почек. Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [24].

САРТАНЫ И ЦЕРЕБРОПРОТЕКЦИЯ

Результаты некоторых исследований указывают на то, что существует возможность предотвращения инсульта, не зависящая от непосредственного снижения АД. Метаанализ 26 проспективных рандомизированных исследований, включавших более 200 тыс. пациентов без симптомов СН (у 7000 из которых зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения), позволил сделать вывод о том, что препараты, потенциально снижающие уровень АТII (бета-адреноблокаторы и ингибиторы АПФ) на 17%, повышают риск развития инсульта по сравнению с антигипертензивными препаратами, повышающими уровень циркулирующего АТII (тиазидные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и БРА) [25, 26].

Полученные результаты можно объяснить гипотезой о том, что при повышении уровня АТII вследствие приема БРА он взаимодействует с незаблокированными АТ2-рецепторами, тем самым улучшая коллатеральный кровоток в головном мозге и повышая устойчивость нейронов к гипоксии и аноксии. Экспериментальные данные, полученные на биологических моделях, свидетельствуют о том, что внутривенное введение кандесартана после ишемического инсульта снижает риск развития постинсультных осложнений и повторного инсульта, улучшает моторные функции [27].

В исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах, оценивалась эффективность терапии кандесартаном и обычного терапевтического подхода при мягкой и умеренной АГ у пожилых пациентов. Важной характеристикой действия антигипертензивных препаратов у пожилых является возможность развития нежелательного эффекта ортостатической гипотонии, к которой склонны пациенты этой возрастной группы. Результаты этого исследования показали, что применение кандесартана у пожилых пациентов с АГ не сопровождается ортостатической гипотензией и сочетается с меньшим риском развития фатального и нефатального инсульта по сравнению с другими антигипертензивными препаратами. Кандесартан снижал риск нефатального инсульта на 27,8% и общее количество инсультов на 23,6%. Число новых случаев развития деменции было очень низким для изучаемой возрастной группы, также кандесартан обеспечивал более медленные темпы снижения когнитивной функции [5, 28].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ И БРА

Метаболические эффекты БРА II были выявлены в нескольких клинических исследованиях, где показано их регуляторное влияние на углеводный и жировой обмен. В исследовании LIFE (Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study) [29] показано, что число новых случаев

СД в группе больных, принимавших лозартан, было на 25% меньше, чем в группе бета-блокатора атенолола. Улучшение чувствительности к инсулину у пациентов с ожирением и АГ на фоне приема кандесартана продемонстрировано в исследовании CROSS (Candesartan Role on Obesity and on Sympathetic System) [30].

Уменьшение заболеваемости СД у пациентов, получающих кандесартан в качестве антигипертензивного средства или в комплексной терапии СН, было показано в исследовании CHARM [31]. В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) количество новых случаев СД было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [12].

Накопленные данные о локальной РААС глаза, активация которой считается ответственной за повышение концентрации сосудистого эндотелиального фактора роста — селективного ангиогенного фактора, влияющего также на проницаемость сосудов и принимающего участие в патогенезе диабетической ретинопатии, послужили основанием для разработки программы клинических исследований DIRECT (Diabetic Retinopathy Candesartan Trials). Предполагалось, что ингибирование АП II может приводить к снижению концентрации эндотелиального сосудистого фактора роста и таким образом благоприятно влиять на развитие или прогрессирование ретинопатии. Согласно результатам исследования, риск прогрессирования ретинопатии снижался (на 13%) у пациентов с СД 2-го типа, принимавших кандесартан, по сравнению с теми, кто получал плацебо. Регресс во время активного лечения повышался на 34% ($p=0,009$). Таким образом, терапия кандесартаном приводит к улучшению состояния у пациентов с СД 2-го типа с мягкой или умеренной ретинопатией [32, 33].

САРТАНЫ И ХРОНИЧЕСКИЕ БРОНХОЛЕГОЧНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

ХОБЛ является распространенным заболеванием, тесно связанным с курением. Выбор антигипертензивного препарата у этой категории пациентов может вызывать трудности, поскольку помимо влияния на механизмы АГ лекарственное средство не должно усиливать нарушения бронхиальной проходимости, вазоконстрикцию в малом круге кровообращения, усиливать кашель, вступать в антагонистические отношения с бронходилататорами. БРА изначально постулировались как препараты резерва для применения у больных, не переносящих ингибиторы АПФ, например, при усилении кашля у пациентов с АГ и патологией легких.

Воспалительные изменения, вызванные сигаретным дымом, могут сохраняться годами, несмотря на прекращение курения. Под воздействием медиаторов воспаления изменяется архитектура легких, стенок бронхов, появляются нарушения мукоцилиарного клиренса, усугубляющие течение заболевания [34]. Патологические изменения, ассоциированные с курением, характеризуются альвеолярным повреждением с эмфиземой, гиперплазией эпителия воздушных путей с фиброзом, апоптозом альвеолярных клеток, обусловленным повышением трансформирующего ростового фактора бета (TGF- β), который контролирует пролиферацию, дифференцировку и другие функции в большинстве клеток. TGF- β также усиливает синтез

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***



- Доказанная органопroteкция¹
- Более сильное антигипертензивное действие в сравнении с первым поколением сартанов²
- Сохраняет антигипертензивный эффект после пропущенного приема препарата²

Производитель — фармацевтический завод
«Польфарма» АО, Польша

*Гиларевский 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.

¹Kjeldsen 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.

²Mancia 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

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

белков внеклеточного матрикса соединительной ткани, активирует нейтрофилы, способствует ангиогенезу и новообразованию соединительной ткани. Морфологическая перестройка бронхиальной стенки приводит к необратимой обструкции дыхательных путей. При системном применении в условиях эксперимента специфических нейтрализующих антител к TGF- β нормализуется апоптоз альвеолярных клеток, просходит улучшение структуры легких и механики дыхания. Было показано, что лозартан является антагонистом сигналов TGF- β , уменьшает показатели окислительного стресса, воспаление, активность металлопротеиназ и ремоделирование эластина. Эти данные подтверждают гипотезу, что ингибирование сигналов TGF- β через блокаду AT-рецепторов может ослабить индуцированное курением повреждение легких [35].

Величина легочной гипертензии коррелирует с выраженностью системной воспалительной реакции и уровнем С-реактивного белка [36]. Представители класса БРА относятся к препаратам выбора для пациентов с АГ и ХОБЛ, поскольку они увеличивают продукцию оксида азота, улучшают функцию эндотелия [37] и снижают давление в легочной артерии [38].

Эти данные позволяют надеяться на улучшение прогноза в случае систематического применения БРА у людей с хронической бронхолегочной патологией.

САРТАНЫ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ

Экспериментальные исследования на животных и клинические исследования в гетерогенных популяциях пациентов с различными видами онкологических заболеваний и режимами терапии позволили предположить потенциальную пользу раннего назначения ингибиторов АПФ и β -блокаторов для профилактики развития дисфункции ЛЖ, вызванной антрациклином, применяемым при химиотерапии [39–46]. В связи с имеющимися данными о положительной роли блокады РААС и β -адренорецепторов было выполнено исследование PRADA (Prevention of cardiac dysfunction during adjuvant breast cancer therapy) [47]. Целью исследования являлась проверка гипотезы о том, что сопутствующая терапия БРА кандесартаном или β -блокатором метопрололом будет уменьшать снижение ФВ ЛЖ, связанное с режимами адъювантной терапии, включающими антрациклин с трастузумабом и лучевой терапией или без них, при ранних стадиях рака молочной железы. Исследование PRADA представляло собой рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование, в которое были включены женщины после оперативного лечения рака молочной железы и которым планировалось начало адъювантной химиотерапии, без серьезных сопутствующих заболеваний, предшествующих сердечно-сосудистых заболеваний и показаний или противопоказаний к применению исследуемых препаратов. Было включено 130 женщин, которым планировалось проведение адъювантной противоопухолевой терапии. Пациентки были разделены на 4 группы приема кандесартана и метопролола, кандесартана и плацебо, метопролола и плацебо и только плацебо. Помимо общеклинического обследования были выполнены эхокардиография (Эхо-КГ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) сердца, где оценивалось изменение ФВ ЛЖ. В результате было показано, что общее снижение ФВ ЛЖ составило 2,6% (95% доверительный интервал (ДИ), 1,5, 3,8) в группе плацебо и 0,8% (95% ДИ –0,4, 1,9) в группе кандесартана

при анализе всей рандомизированной популяции ($p=0,026$). Влияние метопролола на общее снижение ФВ ЛЖ не наблюдалось. При рассмотрении 4 групп рандомизации отдельно с использованием группы плацебо – плацебо в качестве контроля снижение ФВ ЛЖ было значительно меньше в группе кандесартан – плацебо, чем в группе плацебо – плацебо [–0,9 (95% ДИ –2,3, 0,4); $p=0,025$], но незначимо меньше в группе кандесартан – метопролол, чем в группе плацебо – плацебо [–0,6 (95% ДИ –2,1, 0,8); $p=0,075$]. Значимых различий не наблюдалось между группой плацебо – плацебо и метопролол – плацебо [–2,5 (95% ДИ –3,9, –1,1); $p=0,71$]. Таким образом, у пациенток с ранней стадией рака молочной железы современные режимы адъювантной терапии, включающие антрациклин, связаны с количественно небольшим снижением систолической функции ЛЖ, а совместное применение кандесартана существенно уменьшает снижение ФВ ЛЖ, которое развивается при адъювантной терапии. Метопролол не продемонстрировал положительного эффекта на ФВ ЛЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Коморбидность встречается часто, особенно у больных в пожилом и старческом возрасте. Она увеличивает тяжесть состояния, ухудшает прогноз, усложняет лечение. Важным в выборе антигипертензивного препарата является не только достижение целевого уровня АД, но и его влияние на механизмы развития и симптомы сопутствующих заболеваний. Знание механизмов возникновения патологических процессов в организме, роли медиаторов расширяет представление о возможном лечебном эффекте известных препаратов в разных клинических ситуациях. Углубление знаний об участии основного звена формирования АГ — РААС в исследованиях, выполненных с участием БРА, показало их многогранность и возможность дополнительного положительного действия при различных патологических состояниях. Представитель класса БРА кандесартан (Гипосарт) продемонстрировал свою эффективность в различных клинических ситуациях. Очевидно, что дальнейшее изучение проблемы коморбидности позволит конкретизировать назначение лекарственных средств пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями и сопутствующей патологией, улучшить течение заболеваний с общими патогенетическими механизмами и сократить число принимаемых препаратов.

Литература

1. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману / под общ. ред. А.Г. Гилмана. Т. 2 / пер. с англ. М.: Практика, 2006. С. 336 [Klinicheskaja farmakologija po Gudmanu i Gilmanu / pod obshh. red. A.G. Gilmana. T. 2 / per. s angl. M.: Praktika, 2006. S. 336 (in Russian)].
2. 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 (Suppl. 1). P. 75–80.
3. McClellan K.J., Goa K.L. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension // Drugs. 1998. Vol. 56. P. 847–869.
4. Sica D.A., Gehr T.W., Ghosh S. Clinical pharmacokinetics of losartan // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44. P. 797–814.
5. 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(7). P. 1281–1357.
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.

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

Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога

Д.м.н. М.Л. Максимов¹, к.м.н. А.С. Ермолаева², к.м.н. А.В. Кучаева¹

¹ КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань

² ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Диуретики — это лекарственные средства, применяемые для усиления образования мочи, выведения из организма избыточного количества воды и устранения отеков. В обзорной статье представлены клинико-фармакологические подходы к диуретической терапии, данные о применении основных классов диуретиков. Основное внимание в статье сосредоточено на эффективности и профиле безопасности петлевых диуретиков и наиболее современного препарата из данной группы — торасемида, обладающего дополнительными свойствами. Обусловленная способностью блокировать альдостероновые рецепторы возможность торможения миокардиального фиброза под действием торасемида может обеспечивать этому препарату дополнительные преимущества с точки зрения замедления прогрессирования хронической сердечной недостаточности и увеличения выживаемости больных. Эффективность и профиль безопасности торасемида практически не меняются даже при существенном снижении скорости клубочковой фильтрации. Торасемид — вероятная альтернатива фуросемиду в лечении отечно-асцитического синдрома, в т. ч. резистентного к диуретикам, у больных циррозом печени. Торасемид отличается лучшей по сравнению с другими петлевыми диуретиками переносимостью. Торасемид, очевидно, следует рассматривать как наиболее предпочтительный препарат для лечения большинства вариантов отечного синдрома, в т. ч. резистентного к стандартным вариантам диуретической терапии.

Ключевые слова: диуретики, торасемид, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, хроническая почечная недостаточность, эффективность, профиль безопасности, отеки, Тригрим®.

Для цитирования: Максимов М.Л., Ермолаева А.С., Кучаева А.В. Выбор препарата для диуретической терапии: взгляд клинического фармаколога // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 115–119.

ABSTRACT

Choice of the drug for the diuretic therapy: a view of a clinical pharmacologist

Maksimov M. L.¹, Ermolaeva A. S.², Kuchaeva A. V.¹

¹ Kazan State Medical Academy, branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

² Sechenov University, Moscow

Diuretics are the drugs used to enhance diuresis, remove excess amounts of water from the body and eliminate edema. The review presents clinical and pharmacological approaches to diuretic therapy, data on the use of the main classes of diuretics. The article focuses on the efficacy and safety of loop diuretics, and the latest drug from this group — torasemide, which has additional advantages. Due to the ability of torasemide to block aldosterone receptors thus inhibiting myocardial fibrosis, this drug may provide additional benefits in terms of slowing the progression of chronic heart failure and increasing patient survival. The efficacy and safety of torasemide are practically not affected even by a significant decrease in the glomerular filtration rate. Torasemide is a probable alternative to furosemide in the treatment of edematous-ascitic syndrome, including the one resistant to diuretics, in patients with liver cirrhosis. Torasemide is better tolerated than other loop diuretics. Torasemide, obviously, should be considered as the drug of choice for the treatment of most variants of edematous syndrome, including those resistant to standard diuretic therapy.

Key words: diuretics, torasemide, chronic heart failure, arterial hypertension, chronic renal failure, efficacy, safety, edemas, Trigrim®.

For citation: Maksimov M.L., Ermolaeva A.S., Kuchaeva A.V. Choice of the drug for the diuretic therapy: a view of a clinical pharmacologist // RMJ. 2018. № 1(II). P. 115–119.

ВВЕДЕНИЕ

Диуретики — это препараты, применяемые для усиления образования мочи, выведения из организма избыточного количества воды и устранения отеков. Действие диуретических средств реализуется в нефроне. В нем происходит процесс мочеобразования — фильтрация первичной мочи из плазмы крови в клубочке нефрона и дальнейший процесс образования вторичной мочи в канальцевом аппарате

нефрона за счет реабсорбции и секреции в мочу различных выделяемых веществ. Снижение скорости реабсорбции всего на 1% приводит к увеличению объема мочи в 2 раза. Поэтому лекарственные средства, обладающие даже незначительным влиянием на процессы обратного всасывания электролитов в канальцах нефрона, способны вызывать существенное изменение диуреза. Диуретики влияют на экскрецию калия, магния, хлора, фосфатов

Таблица 1. Классификация диуретиков [1, 2, 10–12]

Локализация действия	Название	Сила действия	Механизм действия
Клубочковая фильтрация и проксимальный извитой каналец	Производные ксантина	Низкоэффективные	Повышение клубочковой фильтрации и снижение реабсорбции в проксимальном канальце преимущественно ионов Na^+ и Cl^-
Проксимальный извитой каналец	Ингибиторы карбоангидразы	Низкоэффективные	Ингибиторы карбоангидразы
Начальная часть дистального канальца	Тиазидные диуретики	Среднеэффективные	Ингибиторы Na^+/Cl^- транспорта
	Тиазидоподобные диуретики		Ингибиторы Na^+/Cl^- транспорта
Толстый сегмент восходящего отдела петли Генле	Петлевые диуретики	Высокоэффективные	Ингибиторы $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{2Cl}^-$ транспорта
Конечная часть дистального извитого канальца и собирательные трубочки (калийсберегающие диуретики)	Прямые антагонисты альдостерона	Низкоэффективные	Антагонисты минералокортикоидных рецепторов
	Непрямые антагонисты альдостерона		Ингибиторы почечных эпителиальных Na^+ каналов
Все отделы нефрона	Осмотические диуретики	Высокоэффективные	Осмотические диуретики
Различная	Растительные мочегонные средства	Различная	Различные

и бикарбонатов, что при длительном приеме проявляется возникновением различных побочных эффектов. С другой стороны, патологические процессы, приводящие к временному или постоянному изменению структуры клубочков и канальцев, способны вызывать серьезные изменения водно-электролитного баланса в организме [1–8].

Диуретики используются в комплексной терапии артериальной гипертензии (АГ) и занимают важное место в лечении ХСН. ХСН является одним из наиболее распространенных и прогностически неблагоприятных заболеваний современности, причем ХСН страдают 2–4% всего населения мира. По данным исследования ЭПОХА-ХСН, распространенность ХСН в РФ составляет 7% (7,9 млн человек). Несмотря на значительный прогресс в терапии ХСН за последние десятилетия, смертность от этого заболевания остается крайне высокой, поэтому по-прежнему актуальны поиск новых и оптимизация существующих фармакологических подходов к терапии ХСН с целью достижения ее более высокой эффективности в облегчении клинических симптомов и исходов [1–12].

Классификация диуретиков

Диуретики различаются по механизму и силе действия, способности влиять на кислотно-щелочное равновесие, скорости наступления и продолжительности действия. Существуют несколько классификаций диуретиков, практически значимой представляется классификация, основанная на локализации и механизме действия (табл. 1) [1, 2, 10–12].

Принципы рациональной терапии и выбор диуретического препарата

Принципиальными моментами в лечении мочегонными средствами являются:

- назначение слабейшего из эффективных у данного больного диуретиков;
- назначение мочегонных средств в минимальных дозах, позволяющих добиться эффективного диуреза (для активного диуреза прибавка должна составлять 800–1000 мл/сут, для поддерживающей терапии — не более 200 мл/сут);

- при недостаточной эффективности применение комбинаций диуретиков с разным механизмом действия;
- мочегонная терапия осуществляется только в ежедневном режиме. Прерывистые курсы мочегонной терапии приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и росту уровня нейрогормонов.

Выбор диуретика зависит от характера и тяжести заболевания. В неотложных ситуациях (например, при отеке легких) используют сильно и быстро действующие петлевые диуретики внутривенно. При выраженном отеке (например, у пациентов с декомпенсацией ХСН) терапию также начинают с внутривенного введения петлевых диуретиков, с последующим переходом на прием фуросемида или торасемида внутрь. При недостаточной эффективности монотерапии используют комбинации диуретиков с разными механизмами действия. Комбинацию фуросемида или гидрохлортиазида (ГХТ) с калийсберегающими диуретиками используют также для предупреждения нарушений электролитного баланса. Комбинация ГХТ с петлевыми диуретиками должна применяться с осторожностью из-за высокого риска электролитных нарушений. Для длительной терапии (например, при АГ) используют тиазидные и тиазидоподобные диуретики, в отдельных случаях — калийсберегающие диуретики и торасемид. Осмотические диуретики используют для увеличения водного диуреза и предупреждения развития анурии (например, при гемолизе), а также для уменьшения внутричерепного и внутриглазного давления. Ингибиторы карбоангидразы используют при повышенном внутричерепном давлении, глаукоме, эпилепсии, острой высотной болезни, для повышения выведения с мочой фосфатов при тяжелой гиперфосфатемии [1, 11, 12].

В таблице 2 представлены показания к назначению отдельных представителей данного класса препаратов.

Правила назначения диуретиков при ХСН

- ♦ Терапия начинается только при наличии симптомов недостаточности кровообращения и признаках задержки жидкости.

♦ Назначение диуретиков должно происходить на фоне уже применяемой терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и бета-адреноблокаторами.

♦ Мочегонная терапия осуществляется только в ежедневном режиме. Прерывистые курсы мочегонной терапии приводят к гиперактивации нейрогормональных систем и росту уровня нейрогормонов.

♦ Назначение диуретиков идет «от слабейшего к сильнейшему».

♦ При достижении клинического эффекта (уменьшение клинических проявлений НК, увеличение толерантности к физическим нагрузкам) начинается титрация «на понижение».

Тиазидные диуретики обладают высоким профилем безопасности только в комбинации с ингибиторами АПФ, блокаторами рецепторов ангиотензина (БРА) и бета-адреноблокаторами. В современных схемах роль тиазидных диуретиков в лечении ХСН умеренна. Следует особо помнить, что при низкой скорости клубочковой фильтрации (СКФ) и клинической картине хронической почечной недостаточности (ХПН) тиазидные диуретики неэффективны.

В лечении ХСН преимущество отдается петлевым диуретикам с большим периодом полувыведения ($T_{1/2}$) и плеiotропными эффектами. Комбинация диуретиков у пациентов с ХСН возможна только в ситуации, когда нет ХПН, а уровень калия — нормальный или пониженный. Строго обязателен лабораторный контроль уровня калия и креатинина. При уровне калия более 5,0–5,5 ммоль/л доза уменьшается на 50%. При более значимом отклонении от нормы — более 5,5 ммоль/л — проводится коррекция дозы вплоть до отмены препарата. После снижения дозы на 50% повторное увеличение дозы возможно спустя 1 мес. при условии стойкой нормокалиемии. При стабильном состоянии и отсутствии колебаний уровня креатинина контроль уровня калия должен осуществляться 1 раз в 3–6 мес. Необходимо помнить, что сочетание ингибиторов АПФ и калийсберегающих диуретиков всегда должно рассматриваться как приводящее к гиперкалиемии [11–13].

В таблице 3 представлены рекомендуемые начальные и поддерживающие дозы диуретиков, применяемых для лечения ХСН с сохранной и сниженной фракцией выброса (ФВ) [1, 3, 4].

ПЕТЛЕВЫЕ ДИУРЕТИКИ

Наиболее мощными и одними из наиболее часто применяемых из существующих сегодня мочегонных средств являются петлевые диуретики. Это препараты выбора во всех случаях, когда необходимо значительное увеличение диуреза. Данный класс препаратов используется как при хронических заболеваниях почек, так и при ХСН, в т. ч. декомпенсированной. Петлевые диуретики — единственная группа, применяющаяся при ХПН (СКФ < 40 мл/мин) [14, 15].

Петлевые диуретики могут стать причиной потери значительного количества ионов калия не только за счет блокады специфических транспортных систем, но и в связи с тем, что эти препараты косвенно способствуют увеличению экскреции калия в дистальных канальцах. Кроме того, они снижают реабсорбцию ионов магния и кальция. Впрочем, гипокальциемия не развивается, т. к. ионы кальция активно реабсорбируются в дистальном извитом канальце. Что касается ионов магния, то при продолжительном применении петлевых салуретиков может развиваться гипомagneмия [1, 2, 14, 15].

Таблица 2. Ключевые показания к назначению диуретиков [1, 2, 12]

Группы диуретиков	Показания
Ацетазоламид	• Тенденция к метаболическому алкалозу (в т. ч. спровоцированная петлевыми диуретиками и гидрохлортиазидом) • Некоторые формы глаукомы • Внутречерепная гипертензия
Петлевые	• Отеки любого происхождения • ХСН • Острая сердечная недостаточность • Хроническая почечная недостаточность (в т. ч. с целью предупреждения гиперкалиемии, в частности, лекарственной) • Гипертонические кризы
Тиазидные и тиазидоподобные	• ХСН • АГ
Калийсберегающие	• ХСН (только у спиронолактона и эплеренона; основная цель — улучшение прогноза, но не увеличение диуреза) • Первичный гиперальдостеронизм (только антагонисты альдостерона — спиронолактон и эплеренон) • Резистентная АГ (только спиронолактон и эплеренон в качестве дополнительных антигипертензивных препаратов) • Канальцевые дисфункции с гипокалиемией (триамтерен и амилорид)

Таблица 3. Дозы диуретиков, применяемых для лечения ХСН как с сохранной, так и со сниженной ФВ [1, 3, 4]

Диуретики	Начальная доза (мг/сут)	Поддерживающая доза (мг/сут)
Петлевые		
Фуросемид	20–40	40–240
Торасемид	5–10	10–20
Тиазидные		
Гидрохлортиазид	6,25	12,5–100
Индапамид	2,5	2,5–10
Калийсберегающие		
Спиронолактон	12,5–50	100–200
Эплеренон	12,5–50	100–200
Амилорид	2,5–5	10–20
Триамтерен	25–50	100–200

Большинство препаратов этой группы — сильные диуретики, активные как при приеме внутрь, так и при внутривенном введении.

Фуросемид — один из самых широко применяющихся петлевых диуретиков. Диуретический эффект наступает через 15–30 мин после приема; максимум действия — через 1–2 ч. Длительность действия составляет около 6 ч. Выводится почками (около 60% — в неизменном виде). Принципиально важным правилом применения фуросемида является назначение утром натощак (не менее чем за 40 мин до еды). Следует помнить, что гипоальбуминемия, стойкое снижение СКФ и/или протеинурия обуславливают существенное уменьшение диуретического действия фуросемида, например, у пациентов с нефротическим синдромом и печеночно-клеточной недостаточностью.

При высокой протеинурии (большая часть пула белков, попадающих в первичную мочу, представлена именно альбумином) существенная часть фуросемида в связи с альбумином экскретируется с мочой, не взаимодействуя с апикальным полюсом эпителиоцитов толстого (восходящего) сегмента петли Генле и, следовательно, не оказывая диуретического действия [1, 2, 14, 15].

Способность фуросемида обуславливать значительное увеличение экскреции некоторых электролитов, например, магния, но особенно — калия, может в ряде случаев приводить к нарушениям сердечного ритма и другим сердечно-сосудистым осложнениям. Спровоцированная диуретиками гипокалиемия почти всегда определяет существенное ухудшение прогноза.

Способность большинства петлевых диуретиков увеличивать экскрецию калия далеко не всегда может быть рассмотрена как нежелательная составляющая их действия. У пациентов с ХПН (креатининемия > 2,0 мг/дл) назначение малых доз фуросемида одновременно с ингибиторами АПФ или БРА способствует уменьшению риска гиперкалиемии и тем самым позволяет продолжить применение последних [11, 12, 14, 15].

ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ТОРАСЕМИДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает гипокалиемию, при этом он проявляет большую активность, и его действие более продолжительно. Диуретический эффект развивается примерно через 1 ч после приема препарата внутрь, достигая максимума через 3–6 ч, длится от 8 до 10 ч. Снижает систолическое и диастолическое АД. В настоящее время опыт применения торасемида основан на результатах крупных контролируемых исследований [16–18]. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики, обеспечивающие торасемиду некоторые преимущества в эффективности в сравнении с другими диуретиками, представлены в таблице 4.

Дополнительным преимуществом торасемида является его способность блокировать рецепторы альдостерона, тем самым тормозя процессы ремоделирования миокарда, играющего одну из ведущих ролей в прогрессировании ХСН. M. Yamato et al. (2003) продемонстрировали достоверное увеличение концентрации альдостерона в сыворотке крови больных ХСН II–III функционального класса (ФК) (NYHA) под действием торасемида, но не фуросемида. Эти данные могут быть объяснены с позиций механизма отрицательной обратной связи, активирующегося в условиях блокады альдостероновых рецепторов торасемидом. Под действием торасемида было также отмечено достоверное уменьшение конечного диастолического диаметра левого желудочка (ЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ. Способность торасемида предупреждать нарастание нарушений сократимости миокарда ЛЖ подтверждало также уменьшение плазменной концентрации мозгового натрийуретического пептида [17, 21].

Устранением так называемым геномных, профиброгенных эффектов альдостерона, по-видимому, могут быть обусловлены продемонстрированные в экспериментальных и клинических работах возможности альдостерона в устранении миокардиального фиброза. Под действием торасемида удалось наблюдать:

Таблица 4. Особенности фармакокинетики и фармакодинамики торасемида [16–20]

Особенность	Клиническое значение
Четкая дозозависимость эффекта с неизменным распределением препарата в крови	Быстрота развития и прогнозируемость диуретического эффекта. Широкий диапазон терапевтических доз
Длительный (3–5 ч) период полувыведения	Превосходство по продолжительности действия перед другими диуретиками
Возможность взаимокompенсаторной экскреции препарата и его метаболитов с желчью и мочой при преимущественной биотрансформации в печени	Сохранение диуретического эффекта при ХСН и печеночно-клеточной недостаточности при минимальной вероятности нежелательных явлений, обусловленных кумуляцией
Меньшее по сравнению с фуросемидом сродство к альбумину	Сохранение диуретического эффекта при гипоальбуминемии и протеинурии
Минимальное влияние на экскрецию калия	Меньший риск нежелательных явлений, обусловленных гипокалиемией
Период полувыведения и почечный клиренс препарата не меняются в зависимости от приема пищи	Диуретическая эффективность не меняется в зависимости от приема пищи
Возможность торможения миокардиального фиброза (обусловлена способностью блокировать альдостероновые рецепторы)	Дополнительные преимущества с точки зрения замедления прогрессирования ХСН и увеличения выживаемости больных

- на экспериментальной модели аутоиммунного миокардита — уменьшение площади миокардиального фиброза, экспрессии профиброгенного моноцитарного хемоаттрактантного протеина типа 1 (MCP-1), коллагена III типа и альдостерон-синтазы в миокарде ЛЖ;
- у больных ХСН II–IV ФК (NYHA) — уменьшение количества проколлагена типа I и коллагена типа I в миокарде.

Фуросемид указанных изменений не вызывал.

Таким образом, торасемид — первый петлевой диуретик, способный прямо тормозить ремоделирование миокарда за счет уменьшения выраженности его фиброза, достигаемого с помощью блокады рецепторов альдостерона и устранения геномных эффектов последнего. Названные свойства могут обуславливать дополнительное положительное влияние торасемида на прогноз у больных ХСН [17–22].

В постмаркетинговом нерандомизированном исследовании TORIC (TOrasemide In Congestive Heart Failure) сравнивали эффективность и безопасность торасемида (10 мг/сут) и фуросемида (40 мг/сут) или других диуретиков у 1377 больных с ХСН II–III ФК (NYHA). Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Так, уменьшение ФК по NYHA было отмечено у 45,8 и 37,2% больных двух групп соответственно ($p=0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипокалиемию, чем фуросемид и другие диуретики (12,9% и 17,9% соответственно, $p=0,013$) [23].

Положительное влияние торасемида на прогноз у больных ХСН подтверждалось более чем в 2 раза меньшей величиной смертности по сравнению с группой, получавшей фуросемид и другие диуретики. Меньшая смертность пациентов, получавших торасемид, может быть связана как с его способностью тормозить миокардиальный фиброз, так и с более низкой частотой гипокалиемии [23].

В отличие от фуросемида эффективность торасемида практически не меняется в зависимости от степени снижения СКФ, что позволяет применять его в меньших дозах. При ХПН торасемид [24–26]:

- не менее эффективен, чем фуросемид, в увеличении диуреза, экскреции натрия и снижении повышенного АД;
- биодоступность не меняется при хронической болезни почек III (СКФ 30–60 мл/мин) и IV (СКФ < 30 мл/мин) стадий;
- обеспечивает стабильную экскрецию натрия и хлорид-иона;
- обладает хорошей переносимостью;
- у больных на программном гемодиализе обеспечивает увеличение остаточного диуреза.

Отсутствие риска кумуляции и связанных с ней нежелательных явлений предопределяет применение торасемида при острой почечной недостаточности, в т. ч. у тех пациентов, которым был выполнен острый гемодиализ. Продemonстрировано, что в сопоставлении с фуросемидом торасемид обеспечивает большее увеличение диуреза (сохраняется дозозависимость диуретического эффекта препарата) у пациентов с острой почечной недостаточностью, возникающей после хирургических вмешательств на сердце [27–31].

При отечно-асцитическом синдроме, обусловленном печеночно-клеточной недостаточностью у больных циррозом печени, торасемид:

- превосходит фуросемид по диуретическому действию (в т. ч. у пациентов с формирующейся резистентностью к фуросемиду);
- у пациентов, получающих спиронолактон, торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, вызывает увеличение экскреции кальция, калия и магния.

По сравнению с фуросемидом торасемид характеризуется лучшей переносимостью. При приеме торасемида пациент испытывает меньше ограничений в повседневной деятельности, в т. ч. за счет снижения числа императивных позывов на мочеиспускание и числа мочеиспусканий. Данные свойства торасемида особенно важны для пациентов, находящихся на амбулаторном режиме [17–31].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, торасемид может рассматриваться как препарат выбора у тех больных с отечным синдромом, у которых стандартные схемы применения диуретиков трудно применимы или неэффективны. Определенные преимущества торасемида связывают также с отсутствием изменений его фармакокинетических параметров при гипоальбуминемии, протеинурии и ХПН. Способность торасемида стимулировать диурез характеризуется четкой дозозависимостью и не зависит от приема пищи и времени суток. Кроме того, применение торасемида не сопровождается столь выраженными, как при использовании фуросемида, расстройствами электролитного гомеостаза, прежде всего значительным увеличением экскреции калия, кальция и магния. Обладая свойствами антагониста альдостерона, торасемид может также препятствовать прогрессированию процессов фиброгенеза в миокарде и сосудистой стенке. Торасемид, очевидно, следует рассматривать как наиболее предпочтительный препарат для лечения большинства вариантов отечного синдрома, в т. ч. резистентного к стандартным вариантам диуретической терапии. А появление на отечественном рынке препарата Триграм («Польфарма» АО, Польша), биоэквивалентного оригинальному торасемиду, делает эту терапию экономически благоприятной для пациента.

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

Триграм[®]

современный диуретик
торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

- ✓ 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 Людах

АО «АКРИХИН

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

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: место в практике кардиолога

Профессор В.С. Задионченко¹, к.м.н. А.А. Ялымов¹, к.м.н. Г.Г. Шехян¹, А.М. Щикота¹,
Н.А. Иванова, С.А. Терпигорев², к.м.н. Т.Г. Кабанова², А.М. Никишенков²

¹ ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлен обзор основных эффектов альдостерона. Альдостерон, воздействуя на рецепторы, вызывает повышение артериального давления, увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Описаны возможности применения антагонистов альдостерона для профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний (первичный альдостеронизм, артериальная гипертензия, инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность и т. д.) с позиции доказательной медицины. Представлены данные крупных клинических исследований, в которых продемонстрировано несомненное преимущество селективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона над спиронолактоном. Эплеренон является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогеновых и прогестероновых рецепторов, вследствие этого он не оказывает выраженного побочного действия на половую сферу, как это наблюдается при применении спиронолактона. Мощная доказательная база эплеренона, лучший профиль безопасности, переносимости, предсказуемый дозозависимый эффект, не связанный с функцией печени, позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона у пациентов с первичным альдостеронизмом, артериальной гипертензией, инфарктом миокарда и хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: альдостерон, антагонист минералокортикоидных рецепторов, антагонист альдостерона, спиронолактон, эплеренон, Эспиро, артериальная гипертензия, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда.

Для цитирования: Задионченко В.С., Ялымов А.А., Шехян Г.Г. и др. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: место в практике кардиолога // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 120–125.

ABSTRACT

Mineral corticoid receptors antagonists: the place in the practice of a cardiologist

Zadionchenko V.S.¹, Yalymov A.A.¹, Shekhyan G.G.¹, Shchikota A.M.¹, Ivanova N.A., Terpigorev S.A.², Kabanova T.G.², Nikishenkov A.M.²

¹ A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry

² Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirskiy

The article presents an overview of the main effects of aldosterone. Aldosterone affects the receptors thus causing an increase in blood pressure, sodium reabsorption, water retention and a decrease of potassium level. The possibilities of the use of aldosterone antagonists for the prevention and treatment of cardiovascular diseases (primary aldosteronism, arterial hypertension, myocardial infarction, chronic heart failure, etc.) are described in terms of evidence-based medicine. The article provides data of large clinical studies which prove the undoubted advantage of eplerenone, as a selective mineralocorticoid receptors antagonist, over spironolactone. Eplerenone is a selective mineralocorticoid receptors blocker with limited cross reactivity for androgenic and progesterone receptors, so it does not significantly affect the sexual sphere, as contrasted with spironolactone. Eplerenone has a wide evidence base, the best safety profile, tolerability, predictable dose-dependent effect, not associated with liver function, so it can be recommended as a drug of choice for aldosterone blockade in patients with primary aldosteronism, arterial hypertension, myocardial infarction and chronic heart failure.

Key words: aldosterone, mineralocorticoid receptor antagonist, aldosterone antagonist, spironolactone, eplerenone, Espiro, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction.

For citation: Zadionchenko V.S., Yalymov A.A., Shekhyan G.G. et al. Mineral corticoid receptors antagonists: the place in the practice of a cardiologist // RMJ. 2018. № 1(II). P. 120–125.

ВВЕДЕНИЕ

Альдостерон (АС) — минералокортикоидный гормон, секретруемый корой надпочечников. Воздействуя на рецепторы в эпителиальных и неэпителиальных тканях, АС вызывает повышение артериального давления (АД), увеличивает реабсорбцию натрия, задержку жидкости и снижение уровня калия. Увеличение секреции АС, в свою

очередь, является ответом на активацию ренин-ангиотензиновой системы и повышение синтеза ангиотензина II (АТII) или на повышение уровня калия в плазме крови. Кроме того, обнаружен локальный синтез АС в сердечной мышце, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов. Рецепторы АС были обнаружены в почках, сердце и центральной нервной системе. Местная секреция

АС также регулируется АТII и изменениями водно-электролитного баланса. АС активирует симпатический отдел вегетативной нервной системы, стимулирует реакции свободнорадикального окисления, что приводит к развитию воспаления, ремоделирования миокарда и сосудов, апоптоза и фиброза. Длительное повышение концентрации АС способствует развитию сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), болезней почек и метаболических нарушений [1].

В настоящее время в России представлены два препарата, которые относятся к классу антагонистов минералокортикоидных рецепторов (антагонисты АС): спиронолактон и эплеренон. Спиронолактон — неселективный конкурентный антагонист минералокортикоидных рецепторов, который сходен по структуре с прогестероном и метаболизируется в печени в активные метаболиты. Кроме этого, спиронолактон действует и как антагонист андрогеновых рецепторов, и как агонист прогестероновых рецепторов. Подобное действие спиронолактона на стероидные рецепторы связано с развитием побочных эффектов: гиперкалиемии, нарушения менструального цикла у женщин, гинекомастии у мужчин, гирсутизма и снижения либидо.

Эплеренон — селективный блокатор минералокортикоидных рецепторов с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогеновых и прогестероновых рецепторов, вследствие этого не оказывает выраженного побочного действия на половую сферу, как это наблюдается при применении спиронолактона. В плазме человека не выявляется активных метаболитов данного лекарственного средства. Величина плазменного клиренса равна приблизительно 10 л/ч.

В таблице 1 представлены основные эффекты, развивающиеся при блокировании рецепторов АС.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов широко используют для лечения многих заболеваний: первичного альдостеронизма, артериальной гипертензии (АГ), обструктивного апноэ во время сна, хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Таблица 1. Эффекты антагонистов альдостерона

Эффекты, продемонстрированные в эксперименте	Эффекты, продемонстрированные в клинических исследованиях
– увеличение NO-зависимой вазодилатации; – снижение образования супероксида; – снижение синтеза коллагена фибробластами; – снижение апоптоза миокардиоцитов; – снижение активации тромбоцитов; – снижение депонирования коллагена в здоровых участках миокарда, интерстициального фибрирования миокарда; – снижение напряжения стенок ЛЖ; – снижение уровней норадреналина в плазме; – снижение «электрической нестабильности» миокарда	– снижение уровня проколлагена III типа; – снижение реактивного интерстициального фиброза миокарда; – отсутствие неблагоприятного влияния на растяжение участка некроза при инфаркте миокарда; – снижение массы миокарда, объемов ЛЖ; – увеличение захвата норадреналина миокардом, улучшение параметров вариабельности сердечного ритма, особенно в утренние часы, снижение риска аритмий; – увеличение барорефлекторной чувствительности; – улучшение систолической функции ЛЖ у постинфарктных больных; – улучшение диастолической функции ЛЖ; – снижение общей смертности, частоты госпитализаций и риска внезапной сердечной смерти у постинфарктных больных с систолической дисфункцией ЛЖ и клиническими проявлениями СН

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА В ТЕРАПИИ АГ

Распространенность первичного альдостеронизма в общей популяции больных АГ анализировалась в исследовании, включавшем 609 больных АГ. У 6,1% больных средняя концентрация альдостерона в крови достигала $9,67 \pm 6,93$ нг/дл. В подгруппе больных АГ III ст. (систолическое артериальное давление (САД) >180 мм рт. ст. или диастолическое артериальное давление (ДАД) >110 мм рт. ст.) распространенность первичного альдостеронизма достигала 13,2%, у больных АГ II степени (САД 160–179 мм рт. ст. или ДАД 100–109 мм рт. ст.) она составляла 8%, а у больных АГ I степени (САД 140–159 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст.) — 2% [2].

Имеются сведения, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) у пациентов с первичным альдостеронизмом отличается формированием патологического фиброза миокарда, способствующего нарушению диастолической функции сердца [3]. По сравнению с больными с неосложненной АГ при первичном альдостеронизме значительно увеличивается риск развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО): ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда (ИМ), мозгового инсульта, фибрилляции предсердий, ХСН, что объективно подтверждает отрицательную роль высокой концентрации АС в крови [4].

В исследовании, в которое был включен 341 больной АГ, оценивали антигипертензивное действие добавления эплеренона к ингибитору ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) или блокатору рецепторов ангиотензина II (БРА), эффективность монотерапии которыми была недостаточной. Показано, что добавление в лечебную схему эплеренона по сравнению с плацебо в течение 8 нед. приводило к статистически значимому снижению САД в подгруппах больных, принимавших иАПФ или БРА, и к снижению ДАД в подгруппах больных, принимавших БРА [5]. Следовательно, присоединение эплеренона повышает эффективность антигипертензивной терапии.

В другом клиническом исследовании сравнивали влияние монотерапии эплереноном (200 мг/сут) или эналаприлом (40 мг/сут), а также комбинированного применения эплеренона (200 мг/сут) и эналаприла (10 мг/сут) в течение 9 мес. на регресс ГЛЖ, оцениваемой с помощью магнитно-резонансной томографии. Результаты применения эплеренона и эналаприла показали одинаковую эффективность по влиянию на регресс ГЛЖ и снижение АД, а сочетанный прием эплеренона и эналаприла вызывал более выраженный регресс ГЛЖ и снижение уровня САД по сравнению с изолированным приемом эплеренона [6]. Таким образом, результаты вышеприведенных исследований позволяют предположить, что у больных АГ применение антагонистов альдостерона приводит не только к снижению АД, но также способствует уменьшению выраженности поражения органов-мишеней.

По результатам международного регистра REACH, распространенность резистентной к антигипертензивной терапии АГ среди больных со стабильно повышенным АД достигает 12,7%. При этом у больных с устойчивой к лечению АГ распространенность первичного альдостеронизма достигает 17–22%, что заметно выше, чем среди больных АГ, у которых отсутствует устойчивость к лечению. В группе резистентной АГ по сравнению с участниками контрольной группы отмечены более высокие концентрации альдостерона ($13 \pm 0,5$ и $8,4 \pm 0,7$ нг/дл соответственно) [7].

В клиническом исследовании с участием больных с резистентной к антигипертензивному лечению АГ присоединение к терапии спиронолактона в течение 3-х мес. сопровождалось статистически значимым снижением САД и массы миокарда ЛЖ [8].

Опубликованы результаты метаанализа 15 исследований, которые включали 1204 больных с резистентной АГ, они свидетельствовали об эффективности и высоком профиле безопасности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов, в т. ч. эплеренона, для снижения АД. САД снижалось в среднем на 24,26 мм рт. ст., ДАД — на 7,79 мм рт. ст. [9].

В ходе выполнения исследования PATHWAY-2 [10] были получены данные о более выраженном снижении АД (в среднем на 12,8 мм рт. ст.) при добавлении к терапии спиронолактона по сравнению с дополнительным применением бисопролола или доксазозина в течение 12 нед. лечения.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА В ТЕРАПИИ ХСН

Влияние блокаторов рецепторов АС на прогноз больных с ХСН впервые было показано в исследовании RALES, в котором изучалось влияние неселективного блокатора рецепторов АС спиронолактона на выживаемость больных с тяжелой СН (III–IV функциональный класс (ФК) по NYHA) и тяжелой систолической дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ — 25,4%). В исследование были включены 1663 больных, рандомизированных в две группы. Одна из групп получала в дополнение к стандартной терапии (иАПФ, диуретики и др.) плацебо, вторая — спиронолактон в минимальной дозе (25 мг). Главной целью исследования являлась оценка влияния низких доз спиронолактона (12,5–50 мг/сут) на смертность от всех причин. Средняя доза спиронолактона составила 26 мг/сут, срок наблюдения — 2 года. В результате в группе спиронолактона были достигнуты снижение общей смертности на 30% ($p < 0,001$) и уменьшение количества повторных госпитализаций на 35%. При анализе вторичных конечных точек оказалось, что в группе лечения антагонистами АС значительно снижался риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний — на 31%, от прогрессирования СН — на 36%, риск внезапной смерти — на 29%. Кроме того, длительная терапия антагонистами АС сопровождалась выраженным клиническим улучшением и снижением количества госпитализаций больных из-за прогрессирования симптомов ХСН. При этом, несмотря на применение минимальных доз спиронолактона, значительной оказалась частота побочных эффектов, основной причиной выбытия больных стало развитие гинекомастии в группе спиронолактона — 10% по сравнению с группой плацебо — 1%. Роста случаев серьезной гиперкалиемии в группе спиронолактона не отмечалось.

Первым селективным блокатором АС, прошедшим III фазу клинических испытаний, оказался эплеренон. Эплеренон примерно в 20 раз менее активен в отношении минералокортикоидных рецепторов, чем спиронолактон, однако в значительно меньшей степени связывается с белками плазмы. В итоге это обеспечивает сравнимый со спиронолактоном эффект в отношении минералокортикоидных рецепторов. Хотя сродство эплеренона к минералокортикоидным рецепторам меньше, чем у спиронолактона, он обладает высокой степенью селективности в отношении

этих рецепторов по сравнению с рецепторами андрогенов и прогестерона. Этим объясняются его лучшая по сравнению со спиронолактоном переносимость и меньшая частота развития побочных эффектов (гинекомастия, мастодия, импотенция, гирсутизм, нарушение менструального цикла). В отличие от спиронолактона период полувыведения эплеренона составляет 4–6 ч, он не имеет активных метаболитов (метаболизируется с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии. Обладая также более низкой аффинностью и к минералокортикоидным рецепторам *in vitro*, доза эплеренона *in vivo* составляет 50–75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады. 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) [11].

В исследование EPHESUS были включены 6642 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ — менее 40%) после перенесенного ИМ, начиная с 3–14-х сут после развития клинических проявлений ИМ [11]. В течение 30 сут лечения эплереноном отмечено значительное снижение общей смертности в сравнении с контролем (3,2% против 4,6% соответственно, $p = 0,004$), или 31% относительное уменьшение риска смерти. В конце периода наблюдения, который в среднем составлял 16 мес., применение эплеренона сопровождалось снижением риска летального исхода по любым причинам на 15% (ОР — 0,85; 95% доверительный интервал (ДИ) — 0,75–0,96; $p = 0,008$) по сравнению с плацебо, преимущественно за счет снижения смертности в результате нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы (ССС). Риск летального исхода или госпитализации в результате нарушений со стороны ССС при применении эплеренона был снижен на 13% (ОР — 0,87; 95% ДИ — 0,79–0,95; $p = 0,002$).

Число случаев смерти от сердечно-сосудистых причин составляло 407 (12,3%) в группе эплеренона и 483 (14,6%) в группе плацебо (ОР 0,83; $p = 0,005$). По сравнению с группой плацебо в группе эплеренона было на 15% меньше случаев госпитализаций из-за ухудшения ХСН (ОР 0,85; $p = 0,03$), на 8% меньше госпитализаций из-за всех причин (ОР 0,92; $p = 0,02$). Статистически значимого различия между группами по числу инсультов, повторных ИМ, случаев возникновения желудочковых нарушений ритма не отмечалось.

В группе эплеренона по сравнению с группой плацебо реже встречались жалобы на кашель и одышку (5,0 и 6,3% соответственно, $p = 0,03$; 7,3 и 9,3%; $p = 0,004$). Среди получавших эплеренон было меньше больных с вновь диагностированной пневмонией (2,8% против 3,7%, $p = 0,03$). С другой стороны, в группе эплеренона было достоверно больше нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта (19,9% против 17,7%, $p = 0,02$), в основном проявлявшихся диспепсией. По числу вновь выявленных онкологических, эндокринных, неврологических, психиатрических, кожных заболеваний группа эплеренона достоверно не отличалась от группы плацебо. Число случаев гинекомастии и импотенции у мужчин было практически одинаковым.

Применение эплеренона влияло на ряд показателей обмена — уровни калия в сыворотке крови, креатинина, глюкозы. В сравнении с группой плацебо в группе эплеренона

было меньше случаев гипогликемии (1,1% против 0,6%; $p < 0,001$) и достоверно больше случаев как гиперкалиемии вообще (2,0% против 3,4%, $p < 0,001$), так и выраженной гиперкалиемии (калий > 6 ммоль/л). Гипокалиемия достоверно чаще возникала у принимавших плацебо. В целом уровень калия в сыворотке крови повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным уровнем на 0,3 ммоль/л в группе эплеренона и на 0,2 ммоль/л в группе плацебо ($p < 0,001$). Уровень креатинина повысился за 1 год наблюдения по сравнению с исходным на 5,3 мкмоль/л в группе эплеренона и на 1,8 мкмоль/л в группе плацебо ($p < 0,001$). При планировании исследования предполагалось оценить эффективность эплеренона не только у всех включенных больных, но и в отдельных подгруппах пациентов.

Такой анализ показал, что лечение эплереноном достоверно снижало смертность от всех причин: у женщин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении > 45 мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке крови при включении < 4 ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени < 96 мкмоль/л, у больных без сахарного диабета (СД), у больных с АГ до включения, у больных с ФВ ЛЖ $< 35\%$, у больных, не подвергавшихся чрескожному коронарному вмешательству в первые 14 дней после ИМ, послужившего поводом для включения, у получавших лечение и бета-блокаторами, и иАПФ, у получавших лечение диуретиками, у получавших лечение ацетилсалициловой кислотой. Отсутствие достоверного эффекта препарата у больных с СД требует дополнительного изучения, поскольку в ходе исследования RALES спиронолактон был эффективен у больных как с СД, так и без него. Можно предположить, что такой результат связан с тем, что для включения в исследование EPNESUS больным с СД не нужно было иметь клинических признаков СН, т. е., скорее всего, у них были значимо меньший размер повреждения миокарда и более благоприятное течение заболевания. Также при анализе эффективности исследуемого лечения в отдельных подгруппах выявлено, что эплеренон снижал риск ССО (сердечно-сосудистая смерть или госпитализация из-за сердечно-сосудистых причин) у мужчин, у больных моложе 65 лет, с пульсовым АД при включении > 45 мм рт. ст., с уровнем калия в сыворотке при включении < 4 ммоль/л, с уровнем креатинина в тот же период времени < 96 мкмоль/л, без СД, с АГ до включения, с ФВ ЛЖ $< 35\%$, подвергавшихся ЧКВ в первые 14 дней с момента ИМ, у получавших лечение и бета-блокаторами, и иАПФ, у получавших или не получавших ингибиторы АПФ, у получавших диуретики, ацетилсалициловую кислоту, гиполипидемические препараты.

Через 27 мес. терапии эплеренон снижал риск летального исхода по любым причинам (общую смертность) на 15% (ОР — 0,85; 95% ДИ — 0,75–0,96; $p = 0,008$) по сравнению с плацебо, преимущественно за счет снижения смертности в результате нарушений со стороны ССС. Риск сердечно-сосудистой смерти / госпитализации в группе эплеренона снизился на 13% (ОР — 0,87; ДИ — 0,79–0,954; $p = 0,002$). Установлено, что низкая (25 мг/сут) доза эплеренона также обеспечивала заметное снижение смертности и заболеваемости в ранние сроки после ИМ. Вероятным объяснением кардиопротективных эффектов эплеренона у больных ИМ с дисфункцией ЛЖ и признаками СН может быть замедление раннего электрического и структурного ремоделирования ЛЖ. Эплеренон не влияет на процессы формирования постинфарктного рубца, напротив, предотвращая

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

реактивный фиброз в участках, отдаленных от зоны ИМ, может препятствовать процессу постинфарктного ремоделирования сердца и улучшать прогноз жизни пациентов. Концентрация альдостерона в крови больных, включенных в исследование, была нормальной, что может служить достаточным подтверждением эффективности применения антагонистов минералокортикоидных рецепторов у больных с ХСН и нормальным уровнем альдостерона в крови [11].

Таким образом, длительное лечение эплереноном в дозе от 12,5 до 50 мг/сут под контролем уровня калия, начатое в первые 3–14 сут после ИМ у больных с низкой ФВ ЛЖ (< 40%) и клиническими признаками ХСН и/или СД в добавление к стандартному лечению (ацетилсалициловая кислота, бета-блокатор, иАПФ), оказалось эффективным в отношении снижения смертности от всех причин и предотвращения ССО.

В исследовании EMPHASISHF [12] принимали участие 2737 больных с систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ — 30% и менее или в диапазоне 30–35% при сочетании с уширенным более 130 мс комплексом QRS по данным электрокардиограммы) и ХСН, соответствующей II ФК по NYHA, на фоне адекватной лекарственной терапии. В ходе выполнения исследования основной комбинированный показатель смертности от осложнений ССЗ и первой госпитализации по поводу утяжеления СН в группе эплеренона и группе плацебо достигал 18,3 и 25,9% соответственно (ОР=0,63 при 95% ДИ от 0,54 до 0,74; $p<0,001$). Исследование было прекращено досрочно в связи с преимуществом применения эплеренона по сравнению с плацебо, по данным промежуточного анализа.

В исследование REMINDER [13] были включены 1012 больных с острым ИМ с подъемом сегмента ST, без СН в анамнезе или признаков текущей СН, с ФВ ЛЖ < 40%, без почечной недостаточности. Пациенты получали эплеренон 25–50 мг/сут или плацебо на фоне стандартной терапии. Титрация дозы эплеренона осуществлялась на 2-е сут до 50 мг в соответствии с уровнем калия в сыворотке и функцией почек. К концу исследования 88,6% пациентов в группе эплеренона получали 50 мг. Лечение начиналось в течение первых 24 ч после появления симптомов болезни и, желательно, в течение первых 12 ч. Комбинированная первичная конечная точка включала: сердечно-сосудистую смертность, увеличение длительности данной или повторную госпитализацию в связи с развитием СН, устойчивую желудочковую тахикардию или фибрилляцию желудочков, а также снижение ФВ ЛЖ < 40% или повышение уровня натрийуретических пептидов через 1 мес. после рандомизации.

В результате через 10,5 мес. наблюдения первичная конечная точка снизилась с 29,4% (149 случаев) в группе плацебо до 18,2% (92 случая) в группе эплеренона ($p<0,0001$) со значительным 42% снижением относительного риска. Натрийуретические пептиды (мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-терминальный фрагмент мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) оказались повышенными через 1 мес. у 25,9% контрольных пациентов и у 16% получавших эплеренон ($p<0,0002$).

BNP обладает высокой отрицательной прогностической ценностью (>90%) в диагностике СН, поэтому этот показатель использовался как суррогатный маркер дисфункции ЛЖ. Определение уровня BNP в плазме крови помогает оценить степень тяжести ХСН, прогнозировать дальнейшее развитие заболевания, а также оценивать эффект проводимой терапии, выявить больных с дисфункцией ЛЖ раньше,

чем появятся ее клинико-инструментальные признаки (включая начальные изменения при эхокардиографии). Таким образом, благоприятное изменение профиля натрийуретических пептидов свидетельствует о том, что раннее назначение эплеренона способно предотвращать появление признаков СН у пациентов после острого ИМ.

В исследовании REMINDER также был продемонстрирован высокий профиль безопасности эплеренона, уровень гиперкалиемии был сравним в группе эплеренона и группе плацебо, не было отмечено никаких существенных различий в изменении АД или лабораторных маркеров почечной недостаточности, не было неблагоприятных событий, ведущих к прекращению приема препарата, смерти или гинекомастии. Таким образом, в исследовании REMINDER показано, что добавление эплеренона к стандартной терапии в течение 24 ч после появления симптомов улучшает клинические исходы у пациентов с острым ИМ, с подъемом сегмента ST, без подтвержденной СН или ФВ ЛЖ < 40%. Такое благоприятное изменение эффективности лечения сопровождается благоприятным профилем безопасности и переносимости эплеренона и не ведет к увеличению числа побочных эффектов терапии.

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ПРЕИМУЩЕСТВА И НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ АНТАГОНИСТОВ АЛЬДОСТЕРОНА

Несмотря на удовлетворительную переносимость спиронолактона в течение непродолжительного лечения, по-видимому, для длительной терапии больных ССЗ целесообразно назначение эплеренона ввиду его высокой эффективности и лучшего профиля безопасности.

Эплеренон лишен эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами. Аффинность к этим рецепторам у эплеренона в 100–1000 раз ниже, чем у спиронолактона. Обладая также более низкой аффинностью и к минералокортикоидным рецепторам *in vitro*, доза эплеренона *in vivo* составляет 50–75% от дозы спиронолактона для развития адекватной альдостероновой блокады. Период полувыведения эплеренона составляет 3–5 ч в отличие от такового спиронолактона. Эплеренон не имеет активных метаболитов (метаболизирован с участием изофермента CYP3A4 цитохрома P450), и насыщение препаратом наступает уже через 48 ч от начала терапии [1].

Экскреция эплеренона происходит через почки (около 67%) и через желудочно-кишечный тракт (около 33%). Вышеперечисленные свойства дают возможность более легкого «управления» этим препаратом, что важно при лечении пациентов с ХСН. Именно у данного контингента при интенсивной мочегонной терапии петлевыми диуретиками в сочетании со спиронолактоном (даже при тщательном мониторинге диуреза и веса больного) часто происходит нарастание уровня креатинина и калия даже спустя несколько дней после отмены спиронолактона из-за наличия активных метаболитов препарата и длительного периода их полувыведения (от 12 до 96 ч). В такой ситуации период выведения спиронолактона из организма может значительно возрастать, т. к. пациенты с декомпенсированной ХСН, как правило, имеют нарушение функции не только почек, но и печени. В этом отношении применение эплеренона обладает более высоким профилем безопасности.

Частота применения антагонистов АС у пациентов с показаниями к их применению равна 33–36% [11]. Зачастую причиной отказа от назначения эффективного антагониста минералокортикоидных рецепторов эплеренона является его высокая стоимость. В настоящее время внедрение в лечебную практику эффективных дженериков эплеренона, более дешевых по сравнению с оригинальным препаратом, позволяет расширить его использование в клинической практике. Препарат Эспиро (АО «Акрихин») биоэквивалентен оригинальному эплеренону, что в сочетании с экономической доступностью, несомненно, позволит использовать его по тем же показаниям, что и оригинальный эплеренон, а также повысит приверженность пациентов лечению.

Заключение

Гиперальдостеронизм выявляется при многих ССЗ, что способствует увеличению риска развития их осложнений. Эффективное применение антагонистов альдостерона для профилактики и лечения ССЗ (первичный альдостеронизм, АГ, ИМ, ХСН и т. д.) подтверждено результатами клинических исследований. Длительное лечение эплереноном оказалось эффективным в отношении снижения смертности и предотвращения ССО.

Селективный антагонист минералокортикоидных рецепторов эплеренон имеет несомненные преимущества перед спиронолактоном. Мощная доказательная база, лучший профиль безопасности и переносимости, пред-

сказуемый дозозависимый эффект, не связанный с функцией печени, меньший риск развития лекарственных взаимодействий позволяют рекомендовать этот препарат как средство выбора для блокады альдостерона у пациентов с первичным альдостеронизмом, АГ, ИМ и ХСН.

Литература

1. Deinum J., Riksen N.P., Lenders J.W. Pharmacological treatment of aldosterone excess // *Pharmacol Ther.* 2015. Vol. 154. P. 120–133.
2. Mosso L., Carvajal C., Gonzalez A. et al. Primary aldosteronism and hypertensive disease // *Hypertension.* 2003. Vol. 42(2). P. 161–165.
3. Muiesan M.L., Salvetti M., Paini A. et al. Inappropriate left ventricular mass in patients with primary aldosteronism // *Hypertension.* 2008. Vol. 52(3). P. 529–534.
4. Catena C., Colussi G., Nadalini E. et al. Cardiovascular outcomes in patients with primary aldosteronism after treatment // *Arch Intern Med.* 2008. Vol. 168(1). P. 80–85.
5. Krum H., Nolly H., Workman D. et al. Efficacy of eplerenone added to renin-angiotensin blockade in hypertensive patients // *Hypertension.* 2002. Vol. 40(2). P. 117–123.
6. Pitt B., Reichek N., Willenbrock R. et al. Effects of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricular hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study // *Circulation.* 2003. Vol. 108(15). P. 1831–1838.
7. Kumbhani D.J., Steg P.G., Cannon C.P. et al. Resistant hypertension: a frequent and ominous finding among hypertensive patients with atherothrombosis // *Eur Heart J.* 2013. Vol. 34(16). P. 1204–1214.
8. Gaddam K., Corros C., Pimenta E. et al. Rapid reversal of left ventricular hypertrophy and intracardiac volume overload in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism: a prospective clinical study // *Hypertension.* 2010. Vol. 55(5). P. 1137–1142.
9. Dahal K., Kunwar S., Rijal J. et al. The effects of aldosterone antagonists in patients with resistant hypertension: a meta-analysis of randomized and nonrandomized studies // *Am J Hypertens.* 2015. Vol. 28(11). P. 1376–385.
10. Williams B. The principal results of the Prevention and Treatment of Hypertension With Algorithm-based Therapy (PATHWAY) — Optimal treatment of drug resistant hypertension — PATHWAY 2. // *European Society of Cardiology 2015 Congress.* August 31, 2015. London, GB. Abstract 4137.

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

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи

www.rmj.ru



Полные тексты статей по заболеваниям сердечно-сосудистой системы читайте в разделе «Кардиология». Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы в разделе «Избранное» после регистрации в личном кабинете!

Приобретенная механическая гемолитическая анемия, вызванная дисфункцией имплантированных сердечных клапанов (с описанием клинических случаев)

К.м.н. Л.А. Николенко

ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России, Челябинск

РЕЗЮМЕ

В условиях хирургической коррекции клапанов сердца становится актуальной проблема послеоперационной анемии, которая может носить различный характер. Вероятность развития у такого рода больных приобретенной механической гемолитической анемии во многом определяет течение послеоперационного периода. В связи с улучшением методологии оперативных вмешательств, а также с модернизацией искусственных клапанов сердца (ИКС) сердечно-сосудистый риск при операциях на сердце в течение последних десятилетий существенно снизился во всех возрастных группах. Использование протезов нового поколения снизило частоту гемолитической анемии до 1%. В современных условиях наиболее часто выраженные признаки гемолиза наблюдаются при дисфункции протеза, например, вследствие образования параклапанной фистулы. Разрушение эритроцитов с развитием гемолиза связано с нарушением кровотока через дефектный протез и увеличением повреждения эритроцитов его створками. Синдром механического гемолиза подтверждается обнаружением в мазке крови больного фрагментов (обломков) эритроцитов (Fragments Red Cell (FRC)) или шистоцитов.

Ключевые слова: анемия, искусственные клапаны сердца, сердечно-сосудистая хирургия, послеоперационная анемия, механический гемолиз, шистоциты.

Для цитирования: Николенко Л.А. Приобретенная механическая гемолитическая анемия, вызванная дисфункцией имплантированных сердечных клапанов (с описанием клинических случаев) // РМЖ. 2018. № 1(II). С. 126–128.

ABSTRACT

Acquired mechanical hemolytic anemia, caused by dysfunction of implanted heart valves (with a description of clinical cases) Nikolenko L.A.

Federal Center of Cardiovascular Surgery, Chelyabinsk

Surgical correction of the heart valves makes urgent the problem of postoperative anemia, which can have a different character. The course of the postoperative period in such patients largely depends on the possibility of developing the acquired mechanical hemolytic anemia. In connection with the improvement of the methodology of surgical interventions, as well as with the modernization of prosthetic heart valve (HV), cardiovascular risk in heart operations during the last decades has significantly decreased in all age groups. Using a new generation of prostheses has reduced the frequency of hemolytic anemia to 1%. In modern conditions, the most frequently expressed signs of hemolysis are caused by the prosthesis dysfunction, for example, due to the formation of para-valvular fistula. The destruction of erythrocytes with the development of hemolysis is associated with a violation of blood flow through the defective prosthesis and an increased damage to erythrocytes by the valves. The syndrome of mechanical hemolysis is confirmed by the detection the fragments of erythrocytes (Fragments Red Cell (FRC)) or schistocytes in the patient's blood smear.

Key words: anemia, prosthetic heart valves, cardiovascular surgery, postoperative anemia, mechanical hemolysis, schistocytes.

For citation: Nikolenko L.A. Acquired mechanical hemolytic anemia, caused by dysfunction of implanted heart valves (with a description of clinical cases) // RMJ. 2018. № 1(II). P. 126–128.

В настоящее время благодаря современным возможностям сердечно-сосудистой хирургии операция протезирования клапанов сердца стала повседневной в работе специализированных кардиохирургических центров. В мире живут десятки тысяч пациентов с имплантированными сердечными протезами. В условиях хирургической коррекции клапанов становится актуальной проблема послеоперационной ане-

мии, которая может носить различный характер. Вероятность развития у такого рода больных приобретенной механической гемолитической анемии во многом определяет течение послеоперационного периода. Большое значение в достижении хороших отдаленных результатов приобретают квалифицированный контроль и лечение этих пациентов у врача поликлиники по месту жительства [1].

Данные о воздействии протезов на эритроциты и на возникновение гемолиза противоречивы. По данным некоторых исследователей, гемолиз бывает клинически невыраженным, в других работах имеются указания на значительные клинические проявления гемолиза [1–4]. Степень клинических проявлений гемолиза зависит как от состояния самих эритроцитов, так и от механических свойств протезов [5, 6]. Несомненно, играют роль не только обработка протеза и материал, из которого он сделан, но и гемодинамические условия: скорость кровотока в области протеза, образование завихрений.

В связи с улучшением методологии оперативных вмешательств, а также с модернизацией искусственных клапанов сердца (ИКС) сердечно-сосудистый риск при операциях на сердце в течение последних десятилетий существенно снизился во всех возрастных группах. В 1960–1970-е гг. после введения в практику протезирования клапанов сердца гемолитическая анемия развивалась у 5–15% прооперированных пациентов, особенно после имплантации механических шаровых протезов [2, 5]. Использование протезов нового поколения снизило частоту гемолитической анемии до 1% [2, 6]. Современные искусственные клапаны сердца разработаны на основе клинических данных использования нескольких поколений протезов. Они изготовлены из новейших материалов и имеют уникальную конструкцию [7, 8]. Однако компенсированный гемолиз может возникнуть при любом типе протеза. Наиболее часто выраженные признаки гемолиза наблюдаются при нарушении функции протеза, например, вследствие образования параклапанной фистулы. Разрушение эритроцитов с развитием гемолиза связано с нарушением кровотока через дефектный протез и увеличением повреждения эритроцитов его створками [3, 7]. Клинически гемолиз может проявляться симптомами сердечной недостаточности и анемии. Наблюдаются бледность кожных покровов, желтуха, моча может приобретать коричневый или черный цвет. Содержание билирубина повышено, особенно непрямая фракция, могут быть ретикулоцитоз, повышение активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и уровня свободного гемоглобина в плазме крови. Синдром механического гемолиза подтверждается обнаружением в мазке крови большого фрагментов (обломков) эритроцитов (Fragmentes Red Cell (FRC)) или шистоцитов (син. — шизоциты). Наблюдаются анизопокилоцитоз (изменение формы и размеров эритроцитов), полихромазия (способность окрашиваться как основными, так и кислыми красителями). При длительно протекающем гемолизе развивается дефицит железа.

В отечественной и зарубежной литературе описано очень мало случаев макроангиопатической гемолитической анемии, связанной с механическим повреждением эритроцитов у пациентов с ИКС. Мы приводим собственные наблюдения о гемолизе, вызванном дисфункцией механического двустворчатого протеза МедИнж (ЗАО НПФ «МедИнж», Россия).

Пациентка, 65 лет. Диагноз: сочетанный приобретенный порок митрального, аортального и трикуспидального клапанов. Проведено протезирование аортального (МедИнж 23) и митрального (МедИнж 29) клапанов, аннулопластика трикуспидального клапана по Де Вера-2.

До оперативного вмешательства у пациентки показатели красной крови не выходили за пределы соответствующих референтных интервалов: эритроциты — $4,16 \times 10^{12}/л$;

гемоглобин — 124 г/л; гематокрит — 36%; средний объем эритроцитов — 86,6 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 29,8 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 344 г/л; ширина распределения эритроцитов по объему — 13,7%. На 10-е сут после операции у нее наблюдалась нормохромная анемия: эритроциты — $2,74 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 83,2 г/л; гематокрит — 23,7%; средний объем эритроцитов — 86,7 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 30,4 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 351 г/л; ширина распределения эритроцитов по объему — 16,1%. Через 1 мес. признаки анемии сохранялись: эритроциты — $2,54 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 80,2 г/л; гематокрит — 23%; средний объем эритроцитов — 82,3 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 27,4 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 351 г/л; ширина распределения эритроцитов по объему — 17,1%. На фоне приема сульфата железа и аскорбиновой кислоты 200 мг/сут эффекта не наблюдалось.

Пациентку беспокоили одышка при минимальной физической нагрузке, в положении лежа, отеки, повышенная утомляемость. Через 6 мес. после операции в связи с сохранением жалоб, признаков анемии (гемоглобин — 70–80 г/л) находилась на лечении в терапевтическом отделении. У пациентки был повышен уровень непрямого билирубина (40,4 мкмоль/л), проба Кумбса отрицательная, отмечалось периодическое выделение мочи черного цвета. Эффекта от преднизолона не было. Была обследована у гематолога, диагностирована приобретенная гемолитическая анемия, обусловленная механическим повреждением эритроцитов протезированными клапанами сердца. Направлена в кардиохирургический стационар для решения вопроса о повторном оперативном вмешательстве.

При поступлении в стационар состояние тяжелое. Кожные покровы бледные, желтушные. Живот увеличен за счет асцита. Пастозность стоп, лодыжек. Тоны сердца приглушены, аритмичные. Мелодия протеза четкая, систолический шум во всех точках. На эхокардиографии: в проекции аортального клапана протез без признаков дисфункции; в проекции митрального клапана диагностирована трансклапанная регургитация 1–2 степени, по задней части протеза — параклапанная фистула 2 степени. Показатели красной крови: эритроциты — $2,76 \times 10^{12}/л$; гемоглобин — 90 г/л; гематокрит — 26,3%; средний объем эритроцитов — 95,6 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 32,2 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 342 г/л; ширина распределения эритроцитов по объему — 24,3%, при микроскопии окрашенного мазка — полихромазия, шистоциты (2,0%) (рис. 1), ретикулоциты — 2,5%. Билирубин общий — 98,5 мкмоль/л, билирубин непрямой — 50,4 мкмоль/л, свободный гемоглобин — 0,6 г/л.

К сожалению, ввиду наличия у пациентки аортального протеза эндоваскулярное закрытие параклапанной фистулы митрального протеза было технически невыполнимо. В настоящее время пациентка наблюдается у кардиолога и гематолога по месту жительства. При снижении гемоглобина ниже 60 г/л ей проводятся трансфузии эритроцитосодержащих компонентов крови.

Пациентка, 60 лет. Диагноз: приобретенный порок митрального и трикуспидального клапанов. Проведены протезирование митрального (МедИнж 29) клапана, аннулопластика трикуспидального клапана по Де Вера.

Через 1 год после оперативного вмешательства у пациентки наблюдалось ухудшение состояния: одышка при минимальной физической нагрузке, отеки на ногах, последние 6 мес. — желтушность склер. В анализах, выполненных по месту жительства, — билирубин до 134 мкмоль/л. По данным чреспищеводной эхокардиографии в проекции митрального клапана — параклапанная фистула 1 степени.

Пациентка была госпитализирована в кардиохирургический стационар для устранения дефекта. При поступлении: билирубин — 110 мкмоль/л, непрямой билирубин — 22,7 мкмоль/л, свободный гемоглобин — 0,3 г/л. Наблюдалась гипохромная анемия: эритроциты — $4,6 \times 10^{12}$ /л; гемоглобин — 100 г/л; гематокрит — 36%; средний объем эритроцитов — 73,9 фл; среднее содержание гемоглобина в эритроците — 21,7 пг; средняя концентрация гемоглобина в эритроците — 291 г/л; ширина распределения эритроцитов по объему — 24,4%, шистоциты — 1,3%. Пациентке было проведено эндоваскулярное закрытие параклапанной фистулы окклюдером с положительной динамикой, с постепенным снижением уровня общего и непрямого билирубина, повышением уровня гемоглобина. При выписке гемоглобин — 128 г/л.

Таким образом, при подозрении на гемолиз у больных с ИКС всегда необходимо исключать механическую причину повреждения эритроцитов. Степень анемии в зависимости от степени и выраженности гемолиза может быть различной. Чаще всего анемия нормохромная, но при длительно протекающем гемолизе может носить гипохромный характер, с изменением морфологии красных клеток крови и присутствием шистоцитов либо только с присутствием шистоцитов как изолированным проявлением пойкилоцитоза. Рабочая группа Международного совета стандартизации в гематологии (МССГ (ICSH)) подготовила рекомендации для стандартизации, идентификации, подсчета и описания шистоцитов. Рекомендации определяют морфологическое описание шистоцитов, основанное на соответствующих критериях (в виде шлема; маленькие, неправильной треугольной формы, с наличием 2–3 углов; в форме полумесяца, с заостренными выступами, а также с отсутствием просветления в центре) [9–11]. В качестве полезного дополнения к микроскопу рекомендуется автоматизированный подсчет FRC. К сожалению, не все современные гематологические анализаторы демонстрируют сигналы тревоги («флаги»), сигнализирующие о наличии шистоцитов, а тем более проводят их подсчет. Да и специфичность автоматического метода очень низка (около 20%), требуется микроскопическое исследование для их подтверждения [9]. Поэтому общий анализ крови у пациентов с ИКС при подозрении на гемолиз необходимо дополнять микроскопией окрашенного мазка крови с описанием морфологии эритроцитов.

Выявленный шистоцитоз требует от врача-клинициста безотлагательных действий по установлению диагноза. При наличии клинической картины, лабораторных признаков гемолиза, нарастании в динамике процентного содержания шистоцитов диагноз механической причины разрушения эритроцитов становится очевидным. При подтверждении механической гемолитической анемии оправданным методом лечения является своевременное репротезирование клапанов сердца.

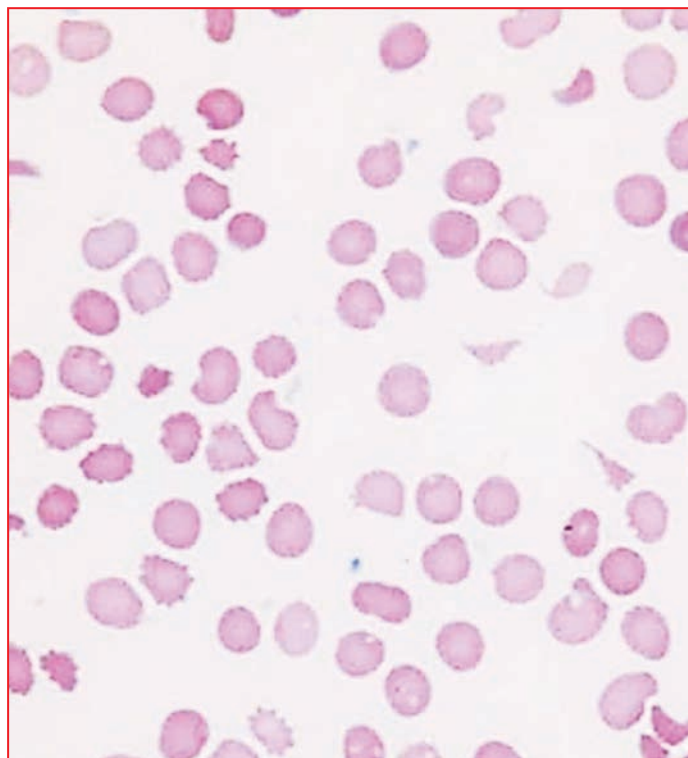
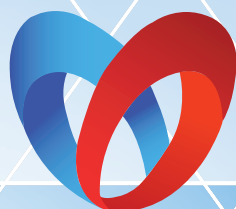


Рис. 1. Периферическая кровь. Шистоциты при параклапанной фистуле. Окрашивание по Райту – Гимзе, $\times 1000$

Литература

1. Таричко Ю.В., Веретник Г.И., Файбушевич А.Г. Острый внутрисосудистый гемолиз после протезирования аортального клапана протезом Карбоникс // Хирургия. 2004. № 1. 2004. С. 52–53 [Tarichko Yu.B., Veretnik G.I., Faibushevich A.G. Ostryi vnutrisosudistij gemolis posle proteirovaniya aortalnogo klapana protesom Karboniks // Xirurgija. 2004. № 1. S. 52–53 (in Russian)].
2. Филатов Л.Б., Томилов А.Ф., Алексеева Т.А. Гемолитическая анемия, вызванная фрагментацией эритроцитов // Клиническая онкогематология. 2011. № 4. С. 346–355 [Filatov L.B., Tomilov A.F., Alekseeva T.A. Gemoliticheskaja anemija, visvannaja fragmentaciei eritrocitov // Klinicheskaja onkogematologija. 2011. № 4. S. 346–355 (in Russian)].
3. Фридман М.Л. Гемолитическая анемия. Болезни крови у пожилых / пер. с англ. / под ред. М.Д. Дэнхеме, И. Чанарина. М.: Медицина, 1989. 352 с. [Fridman M.L. Gemoliticheskaja anemija. Bolesni krovi u posilix. Per. s angl. Pod red. M.D. Denxema, I. Chanarina. M.: Medicina, 1989. 352 s. (in Russian)].
4. Baker K.R., Moake J. Hemolytic anemia resulting from physical injury to red cells // Ch. 49. In: Williams Hematology, 2007. P. 1856.
5. Лапицкая О.И., Моргунова В.В. и др. Состояние периферического звена эритронона и метаболический статус эритроцитов (по данным цитохимии) у больных с пороками сердца и после замены митрального и аортального клапанов дисковыми протезами // Актуальные вопросы кардиологии. 1994. № 8. С. 75–76 [Lapickaja O.I., Morgunova V.V. Sostojanie perifericheskogo звена eritrona i metabolicheskij status eritrositov (po dannim citoximii) u bolnix s porokami serdsa i posle sameni mitralnogo i aortalnogo klapanov diskovimi protesami // Aktualnie voprosi kardiologii. № 8. 1994. S. 75–76 (in Russian)].
6. Gott V., Alejo D., Cameron D. Mechanical heart valves: 50 years of evolution // Ann. Thorac. Surg. 2003. Vol. 76. P. 52230–52239.
7. Мохаммад А., Кестутис Р., Виргилиус Т., Гинтарас Т. Преимущества и недостатки искусственных клапанов сердца // Наука, техника, образование. 2015. № 7(13). С. 93–100 [Moxammad A., Kestutis P., Virgilius T., Gintaras T. Preimushstva i nedostatki iskusstvennix klapanov serdsa // Nauka, tehnika, obrazovanie. 2015. № 7 (13). S. 93–100 (in Russian)].
8. Орловский П.И. Искусственные клапаны сердца. СПб.: ОЛМА Медиа Групп, 2007. 448 с. [Orlovskij P.I. Iskustvennie klapani serdsa. SPb.: OLMA Media Grupp, 2007. 448 s. (in Russian)].
9. Zini G., D'Onofrio G., Briggs C. et al. ICSH Recommendations for identification, diagnostic value and quantitation of schistocytes // Int. J. Lab. Hematol. 2012. Vol. 34(2). P. 107–116.
10. Palmer L., Briggs C., Mcfadden S. et al. ICSH Recommendations for the standardization of nomenclature and grading of peripheral blood cell morphological features // Int. J. Lab. Hematol. 2015. Vol. 37. P. 287–303.
11. Schapkaite E., Mezgebe M.H. The Clinical Significance of schistocyte: A prospective evaluation of the International council for standardization in hematology schistocyte guidelines // Turk. J Hematol. 2017. Vol. 34. P. 59–63.



РОССИЙСКОЕ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВО

РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОЛОГОВ 2018

25–28 СЕНТЯБРЯ 2018 ГОДА | МОСКВА

ЦЕНТР МЕЖДУНАРОДНОЙ ТОРГОВЛИ
МОСКВА, КРАСНОПРЕСНЕНСКАЯ НАБ., Д. 12

www.scardio.ru



СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ — ОСНОВНАЯ ПРИЧИНА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ СМЕРТИ ПАЦИЕНТОВ С НАЖБП¹⁻³



**ЭССЕНЦИАЛЕ® ФОРТЕ Н
ПОКАЗАН В ТЕРАПИИ
НАЖБП⁴**



Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Эссенциале® форте Н. Регистрационное удостоверение номер: ПН 011496/01 от 28.06.16. Торговое название: Эссенциале® форте Н. Лекарственная форма: капсулы. Состав: в 1 капсуле содержится активный ингредиент: фосфолипиды из соевых бобов, содержащие 76% (3-*sn*-фосфатидил)-холина (синонимы: EPL, эссенциальные фосфолипиды) — 300 мг. Фармакотерапевтическая группа: гепатопротекторное средство. Код АТХ: A05C. Показания к применению: хронические гепатиты, цирроз печени, жировая дистрофия печени различной этиологии, токсические поражения печени, алкогольный гепатит, токсикоз беременности, профилактика рецидивов образования желчных камней, псориаз (в качестве средства вспомогательной терапии), радиационный синдром. Противопоказания: известная повышенная чувствительность к фосфатидилхолину или другим вспомогательным ингредиентам препарата. Детский возраст до 12 лет (отсутствие достаточной доказательной базы). Способ применения и дозы: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды. Как правило, продолжительность приема неограничена. Побочные действия: желудочный дискомфорт, мягкий стул, диарея, кожные аллергические реакции. Для получения более подробной информации ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.

1. Bhatia L.S. et al. Non-alcoholic fatty liver disease: a new and important cardiovascular risk factor? European Heart Journal (2012) 33, 1190–1200.

2. Ballesini et al. Risk of cardiovascular, cardiac and arrhythmic complications in patients with non-alcoholic fatty liver disease. World J Gastroenterol 2014; 20(7): 1724-1745.

3. N Chalasani, G Szabo. Alcoholic and Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: Bench to Bedside. 2016, Springer International Publishing. 372 p.

4. Gundermann et al. Essential phospholipids in fatty liver: a scientific update. Clinical and Experimental Gastroenterology 2016;9 105–117.

*Эссенциальные фосфолипиды помогают восстанавливать клетки печени (проверялось в экспериментальных исследованиях).

**Gundermann K.J. et al. Activity of essential phospholipids (EPL) from soybean in liver diseases. Pharmacol Rep. 2011; 63(3): 643-659.



Представительство
АО «Санofi-авентис груп»
Адрес: 125009, Москва, ул. Тверская, 22
Тел.: (495) 721-14-00, факс: (495) 721-14-11
www.sanofi.ru