

КАРДИОЛОГИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

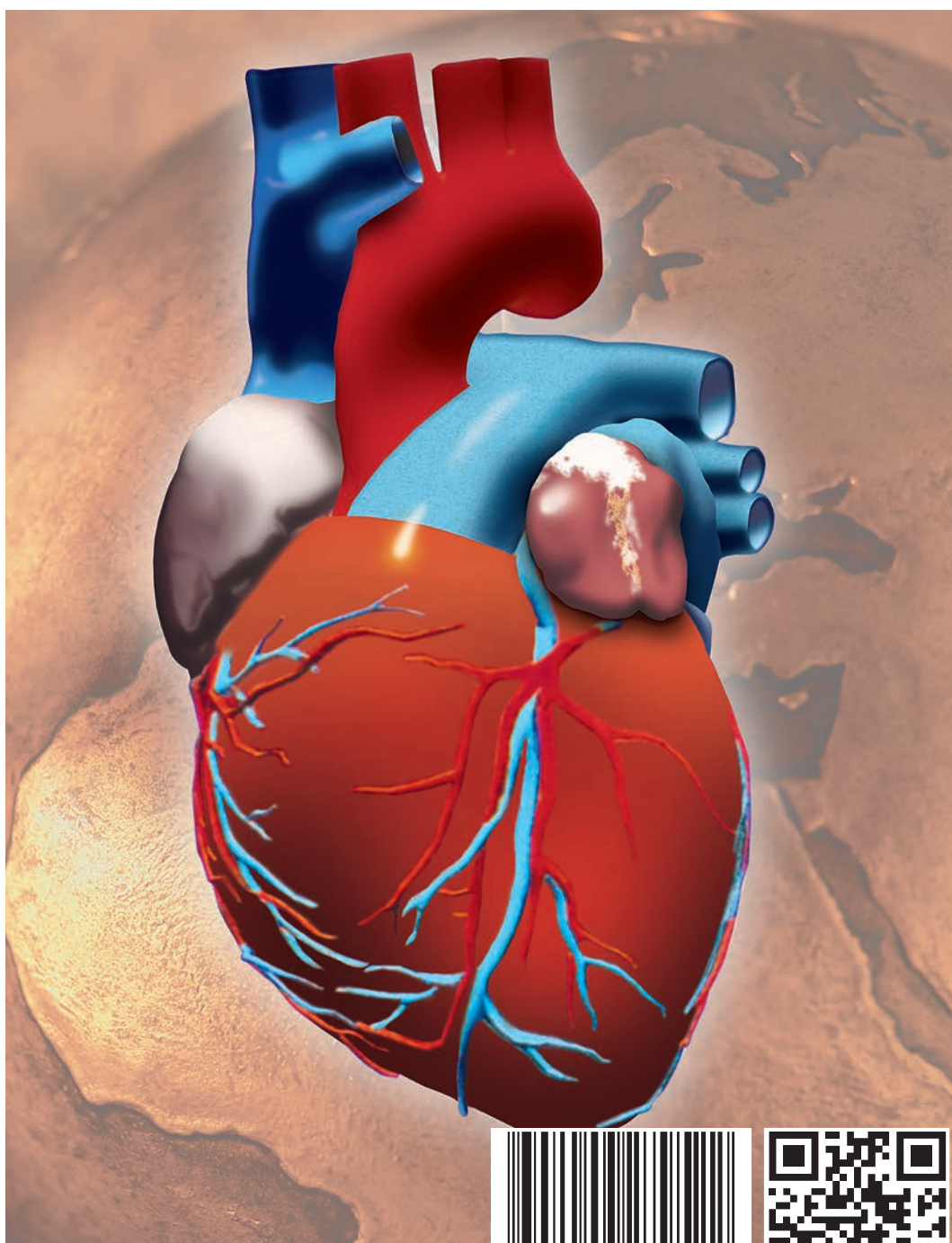
Лечение аритмий с помощью плазмафереза; цитокиновый профиль при периферическом атеросклерозе в условиях техногенного загрязнения; выбор антигипертензивного препарата в контексте современных рекомендаций

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

Психоэмоциональный статус и сердечно-сосудистые заболевания; эффективность биспролола у больных артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2-го типа; ишемическое preconditionирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ

Монотерапия кандесартаном при неосложненной артериальной гипертензии; антагонисты минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности; применение каптоприла в клинической практике



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 редколлегией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.

2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.

3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.

4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т.е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются ключевые слова (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <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, ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

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

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

Карпов Ю.А., профессор, ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

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

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

Лещенко И.В., профессор, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург

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

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

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), Москва

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

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Аведисова А.С., профессор, ФГБУ «НМИЦ ПН 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, ФГБОУ 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), Москва

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 «НИЦЭМ 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» Минздрава России

Серов В.Н., академик РАН, ФГБУ «НМИЦ АГП им. 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

PMJ

№ 11(I), 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

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ж.Г. Оганезова

медицинский редактор

Ю.Е. Ефремова

редактор-корректор

В.Н. Калинина

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. Шинтыпина

техническая поддержка**и версия в Интернет**

К.В. Богомазов

Адрес редакции:

105066, Москва, ул. Спартаковская, д. 16, стр. 1

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 20, стр. 3

Тираж 50 000 экз. Заказ № 246908

Распространяется по подписке (индекс 57972)

Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

ПИ № ФС77-41718

выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи и массовой коммуникацииЗа содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции
не допускается

Цена свободная

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

Импакт-фактор РИНЦ 2017 – 0,738

▲ – на правах рекламы

Дата выхода в свет

25.10.2018

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Антигипертензивная эффективность монотерапии кандесартаном у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией
Ж.Д. Кобалава, Е.К. Шаварова, И.А. Хромова 2

Антигипертензивная и церебропротективная эффективность бисопролола у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа
А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, Н.В. Белокопытова,
В.Ю. Усов, А.Е. Сухарева, Т.Р. Рябова, Н.Г. Шарыпова 7

Ишемическое прекодиционирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа: опыт применения никорандила
Ж.М. Сизова, В.Л. Захарова, Н.В. Козлова 12

Эффективность лечения аритмий иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза
В.А. Куликова, А.В. Недоступ, О.В. Благова, В.А. Зайденов, А.Г. Куприянова,
И.А. Нечаев, А.А. Рагимов 18

Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения
Г.Ж. Суранова, Э.С. Майназарова, Р.Р. Тухватшин 27

ОБЗОРЫ

Изменения психоэмоционального статуса и сердечно-сосудистые заболевания: что первично?
О.В. Курушина, А.Е. Барулин, А.А. Друшлякова 32

Измерение артериального давления: метод, прошедший испытание временем
Н.В. Дроботя, Э.Ш. Гусейнова, А.А. Пироженов 36

Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия
М.Д. Смирнова, Ф.Т. Агеев 42

Оптимизация лечения отеочного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью
А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, В.В. Евдокимов, И.М. Михайлова 47

Дезагрегантная терапия — вторичная профилактика ишемической болезни сердца
А.А. Трошина 54

Эффективность, безопасность и изученность как основа выбора антигипертензивного препарата в контексте современных тенденций в лечении артериальной гипертонии
С.Р. Гиляревский, М.В. Голшмид, И.М. Кузьмина, И.И. Синицина 59

Эффективность применения каптоприла в клинической практике
А.Г. Евдокимова, Е.В. Коваленко, Л.И. Маркова 65

Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов
А.Н. Сумин 71

СОБЫТИЯ

Симпозиумы «2018: Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ» и «Пациенты высокого и очень высокого риска: актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики» 75

Антигипертензивная эффективность монотерапии кандесартаном у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией

Профессор Ж.Д. Кобалава, к.м.н. Е.К. Шаварова, И.А. Хромова

ФГАОУ ВО РУДН, Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: оценить антигипертензивный эффект и безопасность препарата Ангиаканд («Канонфарма продакшн», Россия) у пациентов с неосложненной неконтролируемой артериальной гипертонией (АГ).

Материал и методы: в открытое одноцентровое исследование эффективности и безопасности 4-недельной терапии кандесартаном были включены 54 пациента (медиана возраста 55 лет, 37% мужчин) с неосложненной ранее нелеченой или неконтролируемой на фоне монотерапии АГ I–II степени, обратившиеся за амбулаторной помощью. Всем пациентам до и после исследования измерялись клиническое артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений, выполнялись биохимический анализ крови, суточное мониторирование АД (СМАД), аппланационная тонометрия, эхокардиография.

Результаты исследования: период наблюдения составил 4 нед. Наблюдалось снижение медианы систолического/диастолического АД с 153/95 до 138/89 мм рт. ст. ($p < 0,001$) по данным клинического измерения и с 134/79 до 125/74 мм рт. ст. ($p < 0,001$) по данным СМАД. Целевые значения клинического АД были достигнуты у 33 (61%), а среднего суточного АД — у 36 (68%) пациентов. Центральное систолическое АД уменьшилось с 141 до 129 ($p < 0,001$), центральное диастолическое АД — с 92 до 84 ($p < 0,001$), центральное пульсовое АД — с 48 до 41 мм рт. ст. ($p < 0,05$). Достоверных изменений скорости пульсовой волны, показателей диастолической функции левого желудочка, функционального состояния почек, уровня электролитов не было установлено. У 1 (2%) пациента отмечалась преходящая головная боль, которая не явилась поводом для отмены препарата. Других побочных реакций не зафиксировано.

Заключение: 4-недельная монотерапия российским препаратом кандесартана (Ангиаканд) в дозе 16 мг/сут у пациентов среднего возраста с неосложненной неконтролируемой АГ I–II степени сопровождается значимым снижением как периферического, так и центрального систолического и диастолического АД и пульсового давления и отличается высоким профилем безопасности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертония, артериальная жесткость, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, РААС, блокаторы РААС, Ангиаканд.

Для цитирования: Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К., Хромова И.А. Антигипертензивная эффективность монотерапии кандесартаном у пациентов с неосложненной артериальной гипертонией // PMЖ. 2018. № 11(1). С. 2–6.

ABSTRACT

The antihypertensive efficacy of candesartan monotherapy in patients with uncomplicated arterial hypertension

Zh.D. Kobalava, E.K. Shavarova, I.A. Khromova

RUDN University, Moscow

Aim: to evaluate the antihypertensive effect and safety of the drug Angiakand ("Canonpharma Production", Russia) in patients with uncomplicated uncontrolled arterial hypertension (AH).

Patients and Methods: 54 patients (median of age 55 years, 37% of men) with uncomplicated previously untreated or uncontrolled monotherapy AH of 1–2 st., who applied for ambulatory care were included in an open, single-center study of the efficacy and safety of a 4-week candesartan therapy. All patients before and after the study had their clinical blood pressure (BP) and heart rate measured, also biochemical blood test, ambulatory BP monitoring (ABPM), applanation tonometry, echocardiography were made.

Results: the observation period was 4 weeks. There was a decrease in the median of systolic/diastolic blood pressure from 153/95 to 138/89 mm Hg. ($p < 0.001$) according to the clinical measurement and from 134/79 to 125/74 mm Hg. ($p < 0.001$) according to the ABPM data. Target values of clinical BP were achieved in 33 (61%), and daily mean BP in 36 (68%) patients. Central systolic blood pressure decreased from 141 to 129 ($p < 0.001$), central diastolic blood pressure — from 92 to 84 ($p < 0.001$), central pulse BP — from 48 to 41 mm Hg. ($p < 0.05$). Accurate changes in pulse wave velocity, indices of left ventricular diastolic function, functional state of the kidneys, electrolyte level were not established. 1 (2%) patient had a transient headache, which was not the reason for drug withdrawal. No other adverse reactions were reported.

Conclusion: a four-week monotherapy with the Russian medication called candesartan (Angiakand) at a dose of 16 mg/day in middle-aged patients with uncomplicated uncontrolled AH of 1–2 st. is accompanied by a significant decrease in both peripheral and central systolic and diastolic blood pressure and pulse pressure, differing in the high safety profile.

Key words: cardiovascular diseases, arterial hypertension, arterial stiffness, renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, RAAS blockers, Angiakand.

For citation: Kobalava Zh.D., Shavarova E.K., Khromova I.A. The antihypertensive efficacy of candesartan monotherapy in patients with uncomplicated arterial hypertension // RMJ. 2018. № 11(1). P. 2–6.

ВВЕДЕНИЕ

Артериальная гипертензия (АГ) остается основным модифицируемым фактором риска ряда сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и смерти от всех причин во всем мире [1–3]. Несмотря на очевидные успехи в диагностике и лечении АГ в течение последних трех десятилетий, связанное с АГ количество утраченных лет жизни с поправкой на длительность инвалидизации (индекс DALY) увеличилось с 1990 г. на 40% [4].

Один из ключевых механизмов развития АГ заключается в активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), регулирующей водно-электролитный обмен [5]. Блокаторы рецепторов ангиотензина-II (БРА) наряду с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) являются наиболее широко используемыми антигипертензивными средствами [6, 7]. В сравнении с другими классами антигипертензивных препаратов при сопоставимой эффективности в предотвращении сердечно-сосудистых исходов и смерти [8, 9] терапия БРА ассоциируется с меньшей частотой прекращения лечения вследствие побочных реакций [10].

Многие антигипертензивные препараты доступны на фармацевтическом рынке в виде генериков. Одобрение к использованию генерических препаратов получают, как правило, на основании результатов одного-двух фармакокинетических исследований биоэквивалентности с оригинальным антигипертензивным препаратом в группах практически здоровых добровольцев. Однако абсорбция и биодоступность лекарственных средств у лиц с АГ, относящихся к более старшей возрастной категории, может отличаться от таковых у здоровых добровольцев, что ставит правомочный вопрос о терапевтической эквивалентности генерического препарата [11, 12].

Целью нашего исследования явилась оценка антигипертензивного эффекта и безопасности препарата Ангиаканд («Канонфарма продакшн», Россия) у пациентов с неосложненной неконтролируемой АГ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое одноцентровое исследование эффективности и безопасности 4-недельной терапии кандесартаном были включены 54 пациента с неосложненной ранее не леченной или неконтролируемой на фоне монотерапии блокатором РААС АГ I–II степени, обратившиеся за амбулаторной помощью. Критериями исключения являлись вторичная АГ, инфаркт миокарда, инсульт, сердечная недостаточность II–IV функционального класса (по классификации NYHA), декомпенсированный сахарный диабет, скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м², рассчитанная по формуле CKD-EPI; тяжелая печеночная недостаточность, противопоказания к назначению исследуемого препарата. Средний возраст обследованных составил 55 лет, клинико-демографическая характеристика группы представлена в табл. 1.

Спектр предшествующих антигипертензивных препаратов в обследованной группе был представлен следующими группами препаратов: β-адреноблокаторы — 3 (6%), антагонисты кальция дигидропиридинового ряда — 6 (11%), тиазидные диуретики — 7 (13%), блокаторы РААС — 17 (31%) пациентов. Из сопутствующей терапии допускалось применение гиполипидемических препаратов. Все пациенты с сахарным диабетом в качестве перорального сахароснижающего препарата получали метформин.

Для измерения клинического артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовался валидированный полностью автоматический осциллометрический прибор для измерения АД на плече «OMRON 705CP-II» (Япония). АД измерялось трехкратно в утренние часы до приема антигипертензивных препаратов после 10-минутного отдыха в положении сидя на доминантной руке, за уровень АД на данном визите принималось среднее трех измерений.

Всем выполнялся биохимический анализ крови (калий, натрий, хлор, магний, креатинин, мочевиная кислота). Для контроля среднего суточного, дневного и ночного уровня АД проводилось суточное мониторирование АД (СМАД) в амбулаторных условиях (Врлб, ООО «Петр Телегин», Нижний Новгород, Россия). Использовали стандартную методику, при которой автоматическая регистрация АД осуществлялась с интервалом 15 мин днем (с 7 до 23 часов) и 30 мин ночью (с 23 до 7 часов). Структурно-функциональные параметры миокарда оценивались при двухмерной эхокардиографии (ЭХО-КГ) с доплеровским режимом и одновременной регистрацией ЭКГ (аппарат «VIVID 7», GE, США).

Измерение центрального давления и скорости каротидно-бедренной пульсовой волны осуществлялось методом аппланационной тонометрии с помощью системы «SphygmoCor» (Atcor, Австралия) в утренние часы до приема антигипертензивных препаратов после 10-минутного отдыха в положении лежа. Датчиком Millar регистрировали пульсовую волну на лучевой артерии, которая с использованием трансформирующей функции программного обеспечения прибора преобразовывалась в кривую центрального давления в аорте. Скорость пульсовой волны (СПВ) измерялась путем последовательной регистрации пульсо-

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов

Параметр	n=54
Возраст, лет	55 (45; 62)
Мужской пол, n (%)	20 (37)
Длительность АГ, лет	7 (4; 8)
Индекс массы тела, кг/м ²	26 (24; 30)
Курение, n (%)	12 (22)
Сахарный диабет 2-го типа, n (%)	7 (13)
Предшествующая антигипертензивная терапия, n (%)	33 (61)

вой волны на сонной и бедренной артериях параллельно с записью ЭКГ в 3-х отведениях. На каждом визите проводилось не менее двух измерений, в последующем полученные данные усреднялись.

Все лабораторно-инструментальные исследования выполнялись до начала исследования и через месяц после лечения. Дополнительно через неделю проводился контроль клинического АД и ЧСС.

Антигипертензивная монотерапия, которую исходно получали 24 (60%) пациента, отменялась, как минимум, за 2 нед. до начала исследования. Условием включения было наличие АГ II степени у лиц, не получающих лечения, или I–II степени у пациентов, находящихся на терапии. Всем пациентам на первом визите назначалась стартовая терапия кандесартаном (препарат Ангиаканд, «Канонфарма продакшн», Россия) в дозе 16 мг/сут. Исследуемый препарат рекомендовался к приему 1 р./день утром. В случае если через неделю приема Ангиаканда на визите фиксировалось АД выше 180/110 мм рт. ст., пациент исключался из исследования с последующей коррекцией антигипертензивной терапии.

Приверженность терапии оценивалась путем прямого вопроса о приеме исследуемого препарата и подсчета таблеток.

Доля пациентов, достигших целевого среднесуточного АД через 4 нед. терапии, являлась основным критерием эффективности терапии. Безопасность терапии оценивали по количеству нежелательных явлений, возникших после приема первой дозы препарата и приведших к прекращению приема препарата, и по количеству клинически значимых нежелательных явлений.

Исследование было одобрено этическим комитетом Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов».

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica, версия 8.0, с применением стандартных алгоритмов статистики. Данные представлены в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (IQR). В связи с ненормальным распределением данных при сравнении средних значений использовали непараметрический критерий Манна — Уитни, для сравнения зависимых переменных использовали критерий Вилкоксона. Качественные переменные описаны абсолютными (n) и относительными (%) значениями. Для сравнения частот признаков и качественных переменных пользовались критерием Пирсона хи-квадрат (χ^2). Различия средних величин и корреляционные связи считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследуемая группа пациентов характеризовалась преобладанием женщин, принадлежностью к средней возрастной категории, 33 (61%) пациента имели анамнез предшествующей антигипертензивной терапии, индекс массы тела (ИМТ) $> 25 \text{ кг/м}^2$ был у 32 (59%) больных (см. табл. 1).

Динамика периферического артериального давления

Исходно медиана клинического систолического АД (САД) составила 153 мм рт. ст., диастолического АД (ДАД) — 95 мм рт. ст. Через неделю наблюдался отчетливый клинический эффект (медиана САД/ДАД 145 (133; 150) / 91 (86; 95) мм рт. ст.). У одного пациента через неделю на визите САД превышало 180 мм рт. ст., в связи с чем он был исключен из исследования.

Через 4 нед. антигипертензивной терапии наблюдалось достоверное снижение медианы САД/ДАД до 138/88 мм рт. ст. ($p < 0,001$) (табл. 2). Следует отметить, что из 53 пациентов, завершивших исследование, целевые значения клинического АД были зарегистрированы у 33 (61%). По данным СМАД было установлено достоверное снижение суточного, дневного и ночного АД ($p < 0,001$), при этом снижение суточного АД до целевых значений было зафиксировано у 36 (68%) пациентов.

При анализе среднесуточного индекса АД отмечалось снижение доли нон-дипперов после 4-х недель терапии — с 14 (26%) до 8 (15%) пациентов ($p > 0,05$).

Оценка центральных гемодинамических эффектов

На фоне 4-недельной терапии кандесартаном отмечалось значимое снижение центрального САД (цСАД), ДАД (цДАД) и центрального пульсового давления (цПД). Исходное значение цСАД было 141, ДАД — 92, ПД — 48 мм рт. ст. Динамика САД, ДАД, ПД в аорте представлена в таблице 3.

Таблица 2. Параметры суточного мониторингирования артериального давления у пациентов с АГ до и после лечения препаратом Ангиаканд

Показатель	Исходно	Через 4 нед.
САДсут, мм рт. ст.	134 (132; 142)	125 (120; 134)*
ДАДсут, мм рт. ст.	79 (72; 91)	74 (69; 80)*
САДдн, мм рт. ст.	139 (133; 145)	129 (119; 140)*
ДАДдн, мм рт. ст.	82 (76; 94)	78 (70; 86)*
САДн, мм рт. ст.	124 (118; 138)	114 (108; 132)*
ДАДн, мм рт. ст.	74 (63; 78)	70 (62; 74)*
СИ САД, %	10 (5; 14)	12 (7; 13)
СИ ДАД, %	14 (10; 18)	15 (13; 20)
ЧСС, уд/мин	67 (62; 74)	66 (58; 75)
Клиническое САД, мм рт. ст.	153 (143; 165)	138 (131; 146)*
Клиническое ДАД, мм рт. ст.	95 (84; 100)	88 (82; 95)*

Примечание. САДсут (ДАДсут) — среднее суточное систолическое (диастолическое) АД; САДдн/н (ДАДдн/н) — среднее дневное/ночное САД (ДАД); СИ САД (ДАД) — суточный индекс САД (ДАД); ЧСС — частота сердечных сокращений; ПД — пульсовое давление; * $p < 0,001$

Таблица 3. Динамика параметров апplanationной тонометрии у пациентов с АГ на фоне лечения препаратом Ангиаканд

Показатель	Исходно	Через 4 нед.
цСАД, мм рт. ст.	141 (132; 156)	129 (118; 140)*
цДАД, мм рт. ст.	92 (81; 102)	84 (80; 92)*
цПД, мм рт. ст.	48 (33; 60)	41 (34; 49)*
PP amplification, %	113 (105; 120)	110 (100; 122)
Tr, мс	134 (124; 146)	138 (130; 145)
цИА75, %	25 (18; 36)	24 (17; 32)
СПВкф, м/с	11,4 (7,2; 12,3)	10,6 (8,0; 11,8)

Примечание. цСАД — центральное систолическое давление; цДАД — центральное диастолическое давление; цПД — центральное пульсовое давление; PP amplification — индекс амплификации ПД; Tr — время до появления отраженной волны; цИА75 — центральный индекс аугментации, нормализованный к ЧСС 75 уд/мин; СПВкф — каротидно-фemorальная скорость пульсовой волны; * $p < 0,001$

Достоверной динамики параметров, характеризующих отраженную волну, не было выявлено, так же как и индекса амплификации ПД и скорости каротидно-фemorальной пульсовой волны.

Хотя 4-недельная терапия кандесартаном не оказала значимого влияния на показатели ЭХО-КГ (табл. 4), тем не менее у 2 (4%) пациентов исчезли признаки диастолической дисфункции ЛЖ.

Таблица 4. Параметры эхокардиографии у пациентов с АГ до и после лечения препаратом Ангиаканд

Показатель	Исходно	Через 4 нед.
ЛП, см	3,5 (3,2; 3,6)	3,5 (3,2; 3,6)
КДР, см	4,7 (3,8; 5,0)	4,6 (4,0; 5,1)
КСР, см	3,2 (2,0; 3,3)	3,0 (2,4; 3,4)
ТМЖП, см	1,2 (1,0; 1,4)	1,2 (1,0; 1,2)
ТЗСЛЖ, см	1,1 (1,0; 1,3)	1,1 (0,9; 1,2)
ИММЛЖ, г/м ²	126 (104; 146)	123 (95; 138)
Гипертрофия ЛЖ, п (%)	39 (72)	39 (72)
ФВ, %	64 (55; 74)	62 (58; 68)
E/e'	6,6 (5,3; 7,4)	6,5 (5,6; 7,2)
Диастолическая дисфункция ЛЖ, п (%)	43 (80)	41 (76)

Примечание. ЛП – размер левого предсердия; КДР – конечно-диастолический размер; КСР – конечно-систолический размер; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки левого желудочка (ЛЖ); ИММЛЖ – индекс массы миокарда ЛЖ; ФВ – фракция выброса; E/e' – отношение скоростей раннего диастолического наполнения и раннего расслабления ЛЖ

Оценка безопасности и приверженности терапии с использованием кандесартана

Динамика лабораторных параметров представлена в таблице 5. Назначение кандесартана не оказало существенного влияния на функциональное состояние почек и уровень электролитов.

Из побочных реакций у 1 (2%) пациента в течение первой недели терапии отмечалась преходящая неинтенсивная головная боль, которая не послужила поводом для отмены препарата. Приверженность терапии составила 94 (90; 96)%.

Таблица 5. Динамика лабораторных показателей на фоне терапии препаратом Ангиаканд

Показатель	Исходно	Через 4 нед.
Креатинин, мкмоль/л	82 (74; 87)	84 (72; 94)
СКФ, мл/мин/1,73 м ²	80 (69; 92)	76 (66; 90)
Мочевая кислота, ммоль/л	313 (256; 352)	296 (242; 346)
Калий, ммоль/л	4,4 (4,2; 4,5)	4,6 (4,2; 4,7)
Магний, ммоль/л	0,85 (0,77; 0,87)	0,88 (0,78; 0,90)
Натрий, ммоль/л	140 (138; 141)	140 (139; 142)
Хлор, ммоль/л	103 (102; 106)	101 (101; 104)

Обсуждение

Демонстрация биоэквивалентности генерических препаратов предполагает их терапевтическую эффективность. С точки зрения эффективности антигипертензивной терапии всегда рассматриваются степень снижения

АД и уменьшение частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов. Хотя подавляющее большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) было выполнено с использованием оригинальных, а не генерических лекарственных препаратов, все же в некоторых РКИ применялись и те и другие. A. Kesselheim et al. выполнили большой систематический метаанализ, включавший 47 исследований (из которых 38 (81%) были РКИ), с целью сравнения конечных точек клинической эффективности и безопасности оригинальных и генерических препаратов для лечения ССЗ [13]. Анализ результатов РКИ не установил преимуществ оригинальных лекарственных препаратов над генерическими. Следует подчеркнуть, что метаанализ включал такие классы препаратов, как β-адреноблокаторы, антагонисты кальция, диуретики, блокаторы РААС, дезагреганты, статины, α-адреноблокаторы и даже варфарин, имеющий узкое терапевтическое окно. Исследователи сделали вывод, что клиницистам и пациентам следует рассматривать утвержденные FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (США)) критерии биоэквивалентности генерических препаратов как охватывающие и их терапевтическую эквивалентность.

M. Paz et al., используя ресурс центрального Кокрейновского регистра контролируемых исследований, выполнили метаанализ, включавший 94 305 пациентов из 208 двойных слепых РКИ как минимум с 8-недельным периодом наблюдения. Целью метаанализа являлась оценка антигипертензивного эффекта как монотерапии, так и комбинированного лечения [14]. Средний возраст больных с АГ составил 54,5 года, из них 55% были мужчины, среднее САД/ДАД – 155/99 мм рт. ст., сахарный диабет выявлен у 11%. Согласно полученным данным монотерапия сопровождалась в среднем снижением клинического САД на 10–15 мм рт. ст., ДАД – на 8–10 мм рт. ст. Монотерапия кандесартаном, назначавшимся в средней дозе 16,3 мг/сут, приводила к снижению САД на 13,8 (15,4; 12,3), а ДАД – на 8,9 (18,8; 3,5) мм рт. ст. При этом женский пол и ИМТ >25 кг/м² ассоциировались с более выраженным снижением как САД, так и ДАД.

В нашем исследовании, где женщин было больше, в т. ч. с избыточной массой тела, величина снижения клинического АД составила 15 мм рт. ст. для САД и 7 мм рт.ст. для ДАД, что соотносится с данными метаанализа Paz M. et al.

В последних рекомендациях по лечению АГ (2018) представлена новая концепция более широкого использования СМАД наряду с домашним мониторингом АД с целью не только диагностики, но и контроля АГ [15]. СМАД обладает более высокой предсказательной ценностью в отношении поражения органов-мишеней, чем клиническое (офисное) измерение АД [16], является более чувствительным, чем офисное АД, и результаты измерения АД, полученные при суточном мониторинге, считаются лучшим предиктором коронарных событий, инсульта и фатальных исходов [17–21].

По данным Ирландского исследования, при обращении за амбулаторной первичной медицинской помощью лишь 12% пациентов достигали целевого АД по данным офисного измерения АД и более 1/3 больных по данным СМАД [22]. Анализ Испанской медицинской базы данных, включавшей 700 000 пациентов с АГ пожилого возраста, продемон-

стрировал, что среди леченых пациентов доля достигших целевого АД, также возрастала с 37% по данным офисного измерения АД до 54% по данным СМАД [23]. В нашем исследовании, особенностью которого было превалирование больных среднего возраста, 36 (68%) пациентов достигли целевого АД по данным СМАД, что на 7% выше, чем по данным клинического АД через 4 нед. терапии кандесартаном, при этом различия между двумя методиками были статистически недостоверны.

В ряде исследований и метаанализах было показано, что у пациентов с АГ центральное АД более тесно взаимосвязано с сердечно-сосудистыми событиями, чем периферическое АД, а степень влияния различных классов антигипертензивных препаратов на центральное АД варьирует [24]. В нашей работе лечение кандесартаном сопровождалось достоверным снижением цСАД, цДАД и цПД на 12, 8 и 7 мм рт. ст. соответственно. При этом мы не обнаружили значимой динамики параметров отраженной волны и СПВ, так же как и показателей ЭХО-КГ. В исследовании Spratt J. et al. у пациентов с АГ (n=35), получавших в течение 24 нед. терапию кандесартаном в качестве монотерапии или в комбинации с гидрохлортиазидом, наряду со снижением центрального АД отмечалось также снижение центрального индекса аугментации на 9% ($p < 0,001$) и ИММЛЖ на 4,4 г/м² ($p = 0,022$) [25].

Короткая длительность наблюдения (4 нед.) является существенным ограничением нашего исследования, которая, возможно, не позволила развиваться терапевтическим эффектам кандесартана в отношении прямых и косвенных параметров артериальной ригидности, показателей диастолической функции ЛЖ, гипертрофии ЛЖ.

При высокой приверженности терапии кандесартаном (94%) в нашем исследовании побочная реакция в виде головной боли развилась лишь у 1 (2%) пациента. В исследовании X-CELLENT, сравнивавшем эффективность и безопасность 12-недельной терапии индапамидом (1,5 мг/сут), кандесартаном (8 мг/сут) и амлодипином (5 мг/сут) у пациентов с систоло-диастолической и изолированной систолической АГ (n=1758), частота нежелательных эффектов при назначении кандесартана (n=435) не превышала 5,1%, при этом головная боль была наиболее частой побочной реакцией — у 1,6% пациентов [26]. В этом исследовании в качестве вторичного критерия эффективности оценивался комбинированный антигипертензивный ответ на терапию, определявшийся как достижение целевого клинического АД <140/90 мм рт. ст., или снижение САД ≥ 20 мм рт. ст., или снижение ДАД ≥ 10 мм рт. ст. Доля респондеров на терапии кандесартаном составила 59,1%, что сопоставимо с нашими данными.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Четырехнедельная монотерапия российским препаратом кандесартана Ангиаканд в дозе 16 мг/сут у пациентов среднего возраста с неосложненной неконтролируемой АГ I–II степени приводит к значимому снижению как периферического, так и центрального САД, ДАД и ПД и отличается высоким профилем безопасности. ▲

Литература

1. Chow C.K., Teo K.K., Rangarajan S. et al. PURE Study Investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries // JAMA. 2013. Vol. 310. P.959–968.

2. Falaschetti E., Mindell J., Knott C., Poulter N. Hypertension management in England: a serial cross-sectional study from 1994 to 2011. *Lancet* // 2014. Vol. 383. P.1912–1919.
3. Tocci G., Rosei E.A., Ambrosioni E. et al. Blood pressure control in Italy: analysis of clinical data from 2005–2011 surveys on hypertension // *J Hypertens* 2012. Vol. 30. P.1065–1074.
4. Forouzanfar M.H., Liu P., Roth G.A. et al. Global burden of hypertension and systolic blood pressure of at least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015 // *JAMA* 2017. Vol. 317. P.165–182.
5. Atlas S.A. The renin-angiotensin aldosterone system: pathophysiological role and pharmacologic inhibition // *J Manag Care Pharm*. 2007. Vol. 13. P.9–20.
6. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Место антагонистов рецепторов к ангиотензину II в современных рекомендациях // *PMЖ*. 2008. № 16 (11). С.1609–1616 [Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Mesto antagonistov receptorov k angiotenzinu II v sovremennykh rekomendatsiyah // *RMJ*. 2008. № 16 (11). С.1609–1616 (in Russian)].
7. Кобалава Ж.Д., Шаварова Е.К. Антагонисты рецепторов ангиотензина II в кардиологической клинике: современный взгляд на проблему // *Журнал «Сердце»* 2008. № 7 (4). С. 34–39 [Kobalava Zh.D., Shavarova E.K. Antagonisty receptorov angiotenzina II v kardiologicheskoy klinike: sovremennyy vzglyad na problemu // *Zhurnal «Serdce»* 2008. № 7 (4). С.34–39 (in Russian)].
8. Thomopoulos C., Parati G., Zanchetti A. Effects of blood pressure-lowering on outcome incidence in hypertension: 5. Head-to-head comparisons of various classes of antihypertensive drugs — overview and meta-analyses // *J Hypertens* 2015. Vol. 33. P.1321–1341.
9. Ettehad D., Emdin C.A., Kiran A. et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis // *Lancet* 2016. Vol. 387. P.957–967.
10. Kronish I.M., Woodward M., Sergie Z. et al. Meta-analysis: impact of drug class on adherence to antihypertensives // *Circulation*. 2011. Vol. 123. P.1611–1621.
11. Carter B.L. Equivalence of generic and brand-name drugs for cardiovascular disease (Letter) // *JAMA*. 2009. Vol. 301. P.1654.
12. Meredith P.A. Potential concerns about generic substitution: Bioequivalence versus therapeutic equivalence of different amlodipine salt forms // *Curr Med Res Opin*. 2009. Vol. 25. P.2179–2189.
13. Kesselheim A.S., Misono A.S., Lee J.L. et al. Clinical equivalence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2008. Vol. 300. P.2514–2526.
14. Paz M.A., de-La-Sierra A., Saez M. et al. Treatment efficacy of anti-hypertensive drugs in monotherapy or combination: ATOM systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials according to PRISMA statement // *Medicine (Baltimore)*. 2016. Vol. 95 (30). e4071.
15. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // *Eur Heart J*. 2018. Vol. 39 (33). P.3021–3104.
16. Gaborieau V., Delarche N., Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring versus self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage // *J Hypertens*. 2008. Vol. 26. P.1919–1927.
17. Banegas J.R., Ruilope L.M., de la Sierra A. et al. Relationship between clinic and ambulatory blood-pressure measurements and mortality // *N Engl J Med* 2018. Vol. 378. P.1509–1520.
18. Investigators A.B.C.–H., Roush G.C. et al. Prognostic impact from clinic, daytime, and night-time systolic blood pressure in nine cohorts of 13,844 patients with hypertension // *J Hypertens*. 2014. Vol. 32. P.2332–2340; discussion 2340.
19. Fagard R.H., Celis H., Thijs L. et al. Daytime and nighttime blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension // *Hypertension*. 2008. Vol. 51. P.55–61.
20. Parati G., Ochoa J.E., Bilo G. et al. European Renal and Cardiovascular Medicine Working Group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association. Hypertension in chronic kidney disease part 2: role of ambulatory and home blood pressure monitoring for assessing alterations in blood pressure variability and blood pressure profiles // *Hypertension* 2016. Vol. 67. P.1102–1110.
21. Piper M.A., Evans C.V., Burda B.U. et al. Diagnostic and predictive accuracy of blood pressure screening methods with consideration of rescreening intervals: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force // *Ann Intern Med*. 2015. Vol. 162. P.192–204.
22. Uallachain G.N., Murphy G., Avalos G. The RAMBLER study: the role of ambulatory blood pressure measurement in routine clinical practice: a cross-sectional study // *Ir Med J*. 2006. Vol. 99. P.276–279.
23. Banegas J.R., De La Cruz J.D., Graciani S. et al. Impact of ambulatory blood pressure monitoring on reclassification of hypertension prevalence and control in older people in Spain // *J Clin Hypertens*. 2015. Vol. 17. P.453–461.
24. Williams B., Lacy P.S., Thom S.M. et al. CAFE Investigators, Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial Investigators, CAFE Steering Committee and Writing Committee. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study // *Circulation*. 2006. Vol. 113. P.1213–1225.
25. Spratt J.C.S., Webb D.J., Shiels A., Williams B. Effects of candesartan on cardiac and arterial structure and function in hypertensive subjects // *JRAAS*. 2001. Vol. 2. P.227–232.
26. London G., Schmieder R., Calvo C., Asmar R. Indapamide SR Versus Candesartan and Amlodipine in Hypertension: The X-CELLENT Study // *Am J Hypertens*. 2006. Vol. 19. P.113–121.

Антигипертензивная и церебропротективная эффективность бисопролола у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа

К.м.н. А.Ю. Фальковская¹, д.м.н. В.Ф. Мордовин¹, к.м.н. Н.В. Белокопытова²,
д.м.н. В.Ю. Усов¹, к.м.н. А.Е. Сухарева¹, к.м.н. Т.Р. Рябова¹, к.м.н. Н.Г. Шарыпова¹

¹ НИИ кардиологии, Томский НИМЦ, Томск

² ФКУ «ГБ МСЭ по Томской области» Минтруда России, Томск

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить влияние длительной терапии бисопрололом на показатели артериального давления, ранние структурные повреждения головного мозга и толщину стенки сонных артерий у больных артериальной гипертонией (АГ), ассоциированной с сахарным диабетом (СД) 2-го типа.

Материал и методы: в открытое контролируемое исследование был включен 21 больной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа (15 женщин, средний возраст 50 ± 6 лет). Всем больным исходно и через 6 мес. лечения проводили суточное мониторирование артериального давления (СМАД), лабораторные тесты (гликозилированный гемоглобин (HbA1C), липидный спектр крови), магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга и ультразвуковое сканирование сонных артерий. После исходного обследования пациенты в течение 6 мес. получали селективный бета-блокатор бисопролол в стартовой дозе 5 мг, которую увеличивали до 10–15 мг/сут. Средние дозы бисопролола составили 7,25 мг ($5–15$ мг/сут, $n=21$).

Результаты исследования: через полгода лечения бисопрололом было отмечено значимое снижение АД как по данным офисных измерений (на $17/8,7$ мм рт. ст., $p<0,0001$), так и по результатам СМАД (на $17,5/12,1$ мм рт. ст., $p<0,0001$). Нагрузка повышенным АД (систолическим/диастолическим) уменьшилась в среднем на $38,2/37,7\%$ соответственно. Целевые значения АД были достигнуты у 71% больных. Кроме того, было выявлено достоверное уменьшение толщины комплекса интима-медиа сонных артерий (от $0,75 \pm 0,06$ до $0,68 \pm 0,14$ мм, $p=0,02$), а по результатам МРТ имело место существенное уменьшение линейных размеров желудочковой системы мозга и субарахноидальных пространств, выраженность которых зависела от степени снижения средних значений показателей СМАД. Значимых изменений уровня HbA1C и параметров липидного спектра не отмечено.

Заключение: 6-месячная терапия бисопрололом больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом, уменьшением толщины стенки сонных артерий и обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга в виде уменьшения выраженности ликвородинамических расстройств.

Ключевые слова: артериальная гипертония, сахарный диабет, суточное мониторирование АД, МРТ головного мозга, нарушения ликвородинамики, сонные артерии, бисопролол, Конкор.

Для цитирования: Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Белокопытова Н.В. и др. Антигипертензивная и церебропротективная эффективность бисопролола у больных артериальной гипертонией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа // PMЖ. 2018. № 11(1). С. 7–11.

ABSTRACT

Antihypertensive and cerebral protective efficacy of bisoprolol in patients with hypertension combined with type 2 diabetes mellitus

A.Yu. Falkovskaya¹, V.F. Mordovin¹, N.V. Belokopytova², Yu.V. Usov¹, A.E. Suhareva¹, T.R. Ryabova¹, N.G. Sharypova¹

¹ Research Institute for Cardiology, Tomsk National Research Medical Center

² Bureau of Medical and Social Expertise in the Tomsk Region

Aim: to study the interaction of the long-term therapy with bisoprolol on blood pressure, early structural brain damage and wall thickness of carotid arteries in patients with hypertension (H) combined with type 2 diabetes mellitus (DM).

Patients and Methods: 21 patients with H combined with type 2 DM (15 women, mean age 50 ± 6 years) were included in the open controlled trial. Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), laboratory tests (glycosylated hemoglobin (HbA1C), blood lipid spectrum), magnetic resonance imaging (MRI) of the brain and sonography of carotid arteries were conducted to all patients initially and after 6 months of treatment. After the initial examination, the patients received selective beta-blocker bisoprolol at a starting dose of 5 mg, which was increased to 10–15 mg/day. The average doses of bisoprolol amounted to 7.25 mg ($5–15$ mg/day, $n=21$).

Results: a significant decrease in blood pressure was manifested in both office measurements ($17/8.7$ mm Hg, $p<0.0001$) and ABPM results ($17.5/12.1$ mm Hg, $p<0.0001$) after six months of treatment with bisoprolol. The increased blood pressure

load (systolic/diastolic) decreased by an average of 38.2/37.7%, respectively. Target blood pressure values were achieved in 71% of patients. Besides, a significant decrease in the thickness of intima-media complex of carotid arteries (from 0.75 ± 0.06 to 0.68 ± 0.14 mm, $p=0.02$) was determined, and the MRI results showed an essential decrease in the linear dimensions of the ventricular system of the brain and subarachnoid spaces, the severity of which depended on the degree of average values reduction of the ABPM parameters. Relevant changes in HbA1C level and lipid spectrum parameters were not manifested.

Conclusion: a 6-month therapy with bisoprolol for patients with hypertension combined with type 2 DM is followed by a pronounced antihypertensive effect, decrease in the wall thickness of the carotid arteries and involution of non-clinical MRI indications of structural brain damage in the form of reduced severity of liquor-dynamic disturbances.

Key words: hypertension, diabetes mellitus, ambulatory blood pressure monitoring, brain MRI, liquor-dynamic disturbances, carotid arteries, bisoprolol, Concor.

For citation: Falkovskaya A.Yu., Mordovin V.F., Belokopytova N.V. et al. Antihypertensive and cerebral protective efficacy of bisoprolol in patients with hypertension combined with type 2 diabetes mellitus // RMJ. 2018. № 11(1). P. 7–11.

Актуальность

Артериальная гипертензия (АГ) остается одним из самых распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы и лидирующей причиной кардиоваскулярных осложнений [1]. Согласно результатам эпидемиологического исследования ЭССЕ-РФ распространенность повышенного артериального давления (АД) в среднем по всем регионам России, включенным в исследование, составила $33,8 \pm 0,4\%$ [2]. У каждого четвертого-пятого пациента АГ сочетается с сахарным диабетом (СД) 2-го типа [3], что ассоциируется с 2–3-кратным возрастанием риска сердечно-сосудистых осложнений [4], которое пропорционально степени повышения АД [5].

Церебрососудистые осложнения занимают 2-е место в структуре общей смертности и являются лидирующей причиной инвалидности во всем мире [5, 6]. К предикторам мозговых инсультов относятся ранние структурные повреждения головного мозга, выявляемые при проведении нейровизуализирующих исследований. Немаловажно, что хроническая церебрососудистая патология тесно связана не только с острыми мозговыми катастрофами, но и с развитием когнитивных расстройств [7]. Среди ранних церебрососудистых изменений, наиболее часто выявляемых при проведении магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга, следует отметить нарушения ликвородинамики, которые характеризуются увеличением линейных размеров боковых желудочков и субарахноидальных пространств [8]. Патогенез развития гидроцефалии сложен и недостаточно изучен. Причиной гидроцефалии служат повышенное образование ликвора, снижение его резорбции либо нарушение проходимости путей циркуляции ликвора. АГ, СД и гиперхолестеринемия, помимо возраста и заболевания мозговых оболочек, считаются основными факторами риска гидроцефалии [8]. Клиническая значимость нарушений ликвородинамики определяется, прежде всего, тем, что длительное течение внутричерепной гипертензии в большинстве случаев сопровождается атрофией вещества головного мозга с развитием когнитивного дефицита [9]. Вместе с тем расширение ликворных пространств может носить заместительный характер вследствие первичной утраты вещества головного мозга. Не менее важно, что в большинстве случаев ликвородинамические нарушения сочетаются с другими патологическими структурными изменениями головного мозга, в т. ч. цереброишемического характера [10]. К числу предикторов мозгового инсульта относится так-

же увеличение толщины стенки мозговых артерий [11], в т. ч. у больных СД [12].

Одной из причин частого сочетания АГ и СД считается симпатическая гиперактивация [13]. Более того, гиперсимпатикотония имеет самостоятельное патогенетическое значение в поражении органов-мишеней, не зависящее от уровня АД [14]. При этом развивается гипертрофия гладкомышечных клеток, которая сопровождается утолщением сосудистой стенки, сосудистым ремоделированием и ухудшением кровоснабжения органов-мишеней [13, 14]. В настоящее время установлено, что больные с сочетанием АГ и СД имеют максимальную степень симпатической гиперактивности по сравнению с больными с изолированной АГ или СД без АГ [15], что может определять более высокую частоту органических повреждений у данной категории пациентов. В связи с этим снижение симпатического тонуса можно рассматривать в качестве самостоятельной терапевтической мишени, однако данных по этому вопросу к настоящему времени по-прежнему недостаточно.

Классическими препаратами с симпатолитическим эффектом являются бета-адреноблокаторы (БАБ), которые дополнительно блокируют секрецию ренина в юкта-гломерулярном аппарате почек и таким образом снижают активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [16–19]. Однако в настоящее время данные о церебропротективных эффектах БАБ немногочисленны, а порой и противоречивы [5, 20]. Поскольку бисопролол обладает очень высокой селективностью в отношении бета-1-адренорецепторов и является метаболически нейтральным, его использование может иметь преимущества перед другими препаратами этой группы для больных, страдающих СД [21]. Вместе с тем вопросы церебропротекции при использовании бисопролола у больных АГ, ассоциированной с СД, остаются недостаточно изученными.

Гипотеза исследования. В основу настоящего исследования положена гипотеза о том, что снижение симпатического тонуса при использовании селективного бета-блокатора бисопролола у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, способно оказывать не только антигипертензивное действие, но и сопровождаться обратным развитием ранних структурных изменений головного мозга и магистральных церебральных артерий.

Цель исследования: изучить влияние длительной терапии бисопрололом на показатели артериального давления, ранние структурные повреждения головного мозга и толщину стенки сонных артерий у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В открытое контролируемое исследование был включен 21 больной АГ, ассоциированной с СД 2-го типа (15 женщин, средний возраст 50 ± 6 лет). Клиническая характеристика обследованных больных представлена в таблице 1. Критериями включения в исследование были: верифицированный СД 2-го типа у лиц обоего пола в возрасте от 30 до 80 лет; офисное АД $>140/85$ мм рт. ст., подписанное информированное согласие на участие в исследовании; отсутствие выраженных острых и хронических заболеваний, определяющих тяжесть состояния пациентов и требующих медикаментозной коррекции, а также отсутствие неврологической симптоматики, черепно-мозговых травм и нейроинфекций в анамнезе. Из исследования исключали больных с уровнем гликозилированного гемоглобина (HbA1c) $>10\%$; симптоматической АГ; АГ III степени; кризовым течением АГ; скоростью клубочковой фильтрации <45 мл/мин/ $1,73$ м²; беременностью; наличием признаков обострения хронической ишемической болезни сердца (ИБС) (острый инфаркт миокарда, нестабильная стенокардия); перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения и транзиторными ишемическими атаками вне зависимости от срока давности; нарушениями протокола исследования; при отказе пациента от участия в исследовании и наличии абсолютных противопоказаний к применению БАБ.

Среди пациентов, включенных в исследование, хроническая ИБС была у 5 больных, которые исходно и на протяжении всего исследования принимали дезагреганты и статины. Другой сердечно-сосудистой терапии пациенты исследования не получали. Режим сопутствующей терапии у всех пациентов в течение всего исследования не менялся.

Всем больным исходно и через 6 мес. лечения проводили суточное мониторирование АД (СМАД), лабораторные тесты (HbA1c, липидный спектр крови), МРТ головного мозга и ультразвуковое сканирование сонных артерий.

СМАД выполняли системами автоматического измерения АД SpaceLabs 90207 (SpaceLabs, Inc., USA), ABPM-04 (Meditech, Hungary), CardioTens 0364 (Meditech Kft, Hungary), основанными на осциллометрическом методе измерения АД.

МРТ головного мозга проводили на низкопольном магнитно-резонансном томографе «Magnetom-OPEN» («Siemens AG», Германия), имеющем резистивный магнит с силой магнитного поля 0,2 Тесла. Для получения T_1 - и T_2 -взвешенных изображений использовалась импульсная последовательность спин-эхо. Для T_1 -взвешенных изображений, выполненных в аксиальной, параллельно орбитомеатальной линии, и сагиттальной плоскостях, применялись параметры: TR=450 мсек., TE=15 мсек., угол $\alpha=70^\circ$. Изображения в режиме T_2 имели следующие параметры: TR=6000 мсек., TE=117 мсек. и проводились в аксиальной плоскости. Толщина срезов составляла 6 мм.

Протокол проведения МРТ головного мозга включал получение аксиальных и сагиттальных срезов в режиме спин-эхо по T_1 , использовавшихся для клинической оценки поражения отдельных анатомических структур мозга, а также аксиальных по T_2 — для проведения расчетов объема повреждения мозга по настоящей методике. При этом во всех случаях параметры T_2 -взвешенного исследования были неизменными. Определение нарушений ликвородинамики заключалось в оценке линейных размеров ликворопроводящих структур, включавшей в себя измерение в аксиальной плоскости в режиме T_2 поперечных размеров тел, перед-

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов (M $\pm$ SD)

Показатель	n=21
Возраст, лет	50 $\pm$ 6
Продолжительность АГ, лет	9 $\pm$ 7
Продолжительность СД, лет	4 $\pm$ 4
АГ I степени	15 (71%)
АГ II степени	16 (29%)
Базальная гликемия, ммоль/л	7,6 $\pm$ 2,2
HbA1c, %	9,1 $\pm$ 1,7
Общий холестерин, ммоль/л	6,3 $\pm$ 1,6
АД-24 ч, мм рт. ст.	142,5 $\pm$ 12,1/87,2 $\pm$ 8,0
Офисное АД, мм рт. ст.	158,6 $\pm$ 10,3/93,3 $\pm$ 7,3
Диета	3 (14%)
Препараты сульфонилмочевины	10 (48%)
Бигуаниды	3 (14%)
Комбинированная сахароснижающая терапия	3 (14%)
Инсулин	2 (9%)

них и задних рогов боковых желудочков, тела III желудочка и субарахноидального пространства во фронтальных, паритетальных и окципитальных областях. За нормальные размеры структур головного мозга принимались данные группы здоровых лиц, для которых в норме ширина боковых желудочков не превышала 1,5 см, а поперечный размер субарахноидальных пространств составлял не более 0,25 см.

Исследование структурных изменений сонных артерий проводили на ультразвуковой диагностической системе «ACUSON» 128 XP/10 (США) с использованием линейного датчика 10 МГц по общепринятой методике.

Уровень гликемии определяли в плазме венозной крови ферментным (глюкозооксидазным) методом с использованием стандартных наборов («BIOCON», Germany). Концентрацию выражали в ммоль/л. Уровень HbA1c определяли ионообменным методом с помощью стандартных наборов («BIOCON», Germany). Исследование липидного спектра крови проводили энзиматическим колориметрическим методом с помощью стандартных наборов («BIOCON», Germany).

После исходного обследования пациенты в течение 6 мес. получали селективный БАБ бисопролол (оригинальный препарат Конкор, фирма «Мерк», Германия) в стартовой дозе 5 мг, которую увеличивали до 10–15 мг/сут. Средние дозы бисопролола составили 7,25 мг (5–15 мг/сут, n=21).

Титрация дозы бисопролола проводилась каждые 2 нед. в течение первых 3 мес. Для достижения целевых уровней АД через 3 мес. терапии дополнительное назначение диуретиков потребовалось 9 (43%) больным.

Статистический анализ данных был выполнен с использованием пакета программ Statistica ver. 10.0 for Windows. Данные представлены в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): M $\pm$ SD. Определение согласия с нормальным законом распределения признаков проверяли по критериям Колмогорова — Смирнова с поправкой Лилиефорса, Шапиро — Уилка. Оценку однородности генеральных дисперсий проводили с помощью теста Левена. При нормальном распределении применяли параметрические методы анализа, при отсутствии нормального распределения — непараметрические методы. Сравнительный анализ двух зависи-

мых групп выполняли с помощью параметрического t-критерия Стьюдента или непараметрического критерия Вилкоксона и критерия знаков. Для поиска возможных взаимосвязей использовали корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона и непараметрический метод Спирмена). Критическим уровнем значимости для всех используемых процедур статистического анализа считали $p < 0,05$.

Результаты

Через полгода лечения бисопрололом было отмечено значимое снижение АД как по данным офисных измерений (на $17,4/10,2 \pm 2,5$ мм рт. ст., $p < 0,05$), так и по результатам СМАД (на $19,2/14$ мм рт. ст.) (табл. 2). Нагрузка повышенным АД (систолическим/диастолическим) уменьшилась в среднем на $38,2/37,7\%$ соответственно. Целевые значения АД были достигнуты у 71% больных.

Кроме того, было выявлено достоверное уменьшение толщины комплекса интима-медиа внутренних сонных артерий (от $0,75 \pm 0,06$ до $0,68 \pm 0,14$ мм, $p = 0,02$), а по результатам МРТ головного мозга имело место существенное уменьшение линейных размеров желудочковой системы и субарахноидальных пространств (табл. 3).

Редукция линейных размеров боковых желудочков имела прямую связь с положительной динамикой среднесуточных значений систолического АД (САД) ($r = 0,438$, $p = 0,046$) и диастолического АД (ДАД) ($r = 0,476$, $p = 0,028$), среднесуточного САД ($r = 0,477$, $p = 0,029$), с уменьшением продолжительности САД за сутки ($r = 0,519$, $p = 0,016$). Улучшение суточных профилей как САД ($r = -0,449$, $p = 0,012$), так и ДАД ($r = -0,428$; $p = 0,018$) сопровождалось сокращением суммарного объема желудочков головного мозга. Уменьшение размеров субарахноидальных пространств также зависело от увеличения суточного индекса САД ($r = -0,332$; $p = 0,018$). Таким образом, благоприятное воздействие проводимой терапии на состояние ликвородинамики во многом определяется степенью антигипертензивного эффекта и его стабильностью в течение суток.

Значимых изменений уровня HbA1C и параметров липидного спектра отмечено не было (от $9,1 \pm 1,7$ до $8,8 \pm 1,1\%$, $p = 0,3$ для HbA1C; от $6,3 \pm 1,6$ до $6,3 \pm 1,7$ ммоль/л, $p = 0,7$ для общего холестерина (ХС); от $3,4 \pm 1,8$ до $3,2 \pm 1,9$ ммоль/л, $p = 0,5$ для триглицеридов; от $3,7 \pm 0,8$ до $3,4 \pm 0,5$ ммоль/л, $p = 0,2$ для ХС липопротеинов низкой плотности; от $0,9 \pm 0,3$ до $1,1 \pm 0,4$ ммоль/л, $p = 0,4$ для ХС липопротеинов высокой плотности).

Обсуждение

Антигипертензивная и антиишемическая эффективность БАБ, в т. ч. бисопролола, к настоящему времени достаточно хорошо изучена [16–19]. Полученные нами результаты подтверждают значимое снижение АД под влиянием бисопролола у больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа.

Что касается церебропротективной эффективности антигипертензивной терапии, то согласно современным данным она определяется, прежде всего, степенью снижения АД, а при выборе препарата следует ориентироваться на сопутствующую патологию [22]. Учитывая существенную роль симпатической гиперактивации в формировании повреждений органов-мишеней, снижение симпатического тонуса позволяет рассчитывать на обратное развитие органических повреждений, в т. ч. ранних церебрососудистых изменений.

Таблица 2. Влияние бисопролола на средние значения АД, ЧСС и индекса времени гипертензии по результатам офисного измерения и суточного мониторирования АД ($M \pm SD$)

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии	p
Офисное САД	$158,6 \pm 10,3$	$141,6 \pm 20,4$	0,001
Офисное ДАД	$93,3 \pm 7,3$	$84,7 \pm 10,8$	0,003
Офисная ЧСС	$72,5 \pm 8,6$	$73,6 \pm 9,3$	0,7
Среднесуточное САД	$142,5 \pm 12,1$	$125,0 \pm 11,3$	0,0000
Среднесуточное ДАД	$87,2 \pm 8,0$	$75,2 \pm 6,2$	0,0000
Среднесуточное ПАД	$55,1 \pm 9,6$	$49,6 \pm 7,9$	0,02
Среднесуточная ЧСС	$71,4 \pm 8,6$	$67,4 \pm 8,0$	0,18
Среднесуточный ИВ САД	$66,4 \pm 29,0$	$28,1 \pm 23,8$	0,0000
Среднесуточный ИВ ДАД	$47,4 \pm 31,4$	$15,5 \pm 15,2$	0,0000
Среднедневное САД	$146,8 \pm 125$	$126,8 \pm 12,5$	0,0000
Среднедневное ДАД	$99,8 \pm 9,9$	$77,2 \pm 8,7$	0,0000
Среднедневная ЧСС	$74,5 \pm 20,8$	$68,5 \pm 8,2$	0,08
Среднедневной ИВ САД	$62,8 \pm 33,8$	$22,9 \pm 21,4$	0,0000
Среднедневной ИВ ДАД	$47,7 \pm 36,2$	$15,9 \pm 15,9$	0,0000
Среднечасовое САД	$133,4 \pm 13,9$	$118,8 \pm 13,3$	0,0001
Среднечасовое ДАД	$76,9 \pm 8,8$	$68,2 \pm 7,5$	0,0002
Среднечасовое ПАД	$56,0 \pm 10,6$	$50,2 \pm 9,2$	0,03
Среднечасовая ЧСС	$76,2 \pm 20,8$	$63,4 \pm 8,5$	0,02
Среднечасовой ИВ САД	$73,4 \pm 27,3$	$39,7 \pm 34,2$	0,0004
Среднечасовой ИВ ДАД	$41,8 \pm 32,4$	$13,8 \pm 20,6$	0,0009

Примечание. Средние значения АД измерялись в мм рт. ст., индекс времени (ИВ) – в процентах, ЧСС – в уд/мин. ПАД – пульсовое артериальное давление. Достоверность указана по сравнению с исходными показателями

Таблица 3. Состояние показателей ликвородинамики на фоне терапии бисопрололом по данным МРТ ($Me \pm SD$)

Показатель	До лечения	Через 6 мес. терапии	p
Тело БЖ мозга справа, см	$1,0 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,05$	0,000
Тело БЖ мозга слева, см	$1,0 \pm 0,07$	$0,7 \pm 0,06$	0,000
Тело, средний размер	$1,0 \pm 0,06$	$0,7 \pm 0,05$	0,000
Правый передний рог БЖ мозга, см	$0,51 \pm 0,04$	$0,4 \pm 0,04$	0,003
Левый передний рог БЖ мозга, см	$0,53 \pm 0,05$	$0,42 \pm 0,05$	0,004
Передние рога, средний размер	$0,52 \pm 0,05$	$0,41 \pm 0,04$	0,000
Правый задний рог БЖ мозга, см	$0,9 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,06$	нд
Левый задний рог БЖ мозга, см	$0,91 \pm 0,07$	$0,92 \pm 0,06$	нд
Задние рога, средний размер	$0,9 \pm 0,06$	$0,9 \pm 0,05$	нд
III желудочек, длинник, см	$2,6 \pm 0,08$	$2,6 \pm 0,05$	нд
III желудочек, поперечник, см	$0,45 \pm 0,05$	$0,47 \pm 0,05$	нд
IV желудочек, длинник, см	$1,82 \pm 0,06$	$1,62 \pm 0,48$	0,008
IV желудочек, поперечник, см	$1,0 \pm 0,02$	$0,72 \pm 0,02$	0,000
Объем желудочковой системы, куб. см	$11,25 \pm 2,1$	$11,9 \pm 2,1$	нд
Субарахноидальные пространства			
Париетальная область, средний размер	$0,45 \pm 0,03$	$0,14 \pm 0,07$	0,011

Примечание. БЖ – боковой желудочек

Коррекция гиперсимпатикотонии возможна как немедикаментозными, так и медикаментозными способами. Так, к настоящему времени получены убедительные доказательства симпатомодулирующих эффектов низкокалорийных диетических режимов и регулярных программ физических упражнений, что нашло отражение в современных рекомендациях по лечению АГ [22]. Кроме того, активно изучаются инвазивные методы снижения симпатического тонуса [23], однако согласно последним рекомендациям [22] в настоящее время инвазивные методики могут использоваться только в рамках научных исследований, до получения убедительных результатов их эффективности и безопасности. Среди фармакологических подходов к снижению симпатической гиперактивации особое место занимают БАБ как классические симпатолитики. Механизмом действия БАБ является снижение биодоступности катехоламинов, что предотвращает неблагоприятное действие последних на ткани и органы [19]. Кроме того, БАБ оказывают антирениновое действие, а активация РААС является важным фактором в развитии АГ и поражении органов-мишеней [19]. Помимо влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС), сердечный выброс и активность РААС, бета-блокаторы нормализуют барорефлексы аорты и синусоватидного синуса, уменьшают симпатический тонус центральной нервной системы, снижают венозный возврат и объем плазмы крови, повышают эластичность сосудистой стенки, а также ограничивают негативное действие стрессорных факторов, приводящих к повышению выброса катехоламинов [24]. Несмотря на хорошо изученную антигипертензивную и антиишемическую эффективность бисопролола в крупных рандомизированных клинических исследованиях [25], сведения о влиянии БАБ на церебрососудистую патологию не столь многочисленны и порой противоречивы. В исследовании UKPDS (1998), ставшем одним из самых крупных в области первичной профилактики осложнений СД, было доказано, что строгий контроль АД существенно снижает риск возникновения осложнений у пациентов с СД 2-го типа, в т. ч. инфаркта миокарда, инсульта, заболеваний периферических сосудов и микроангиопатии, а также смертность от СД и общую смертность [5, 26]. Однако в исследовании CAFÉ [27] было показано, что БАБ атенолол повышает центральное давление в аорте, что может способствовать гемодинамическому ущербу в отношении целевых органов, в т. ч. головного мозга. При этом причиной повышения центрального давления на фоне атенолола считают возникновение феномена десинхронизации. Этот феномен характеризуется тем, что возвращенная пульсовая волна при урежении сердечного ритма накладывается на систолическую пульсовую, в результате чего происходят парадоксальное повышение систолического давления в аорте и ухудшение органного кровотока. Именно эти эффекты БАБ способны объяснить негативные результаты метаанализа 2008 г. [20], согласно которым снижение ЧСС у пациентов с АГ, получающих бета-блокаторы, ассоциировалось с увеличением риска сердечно-сосудистых событий и смерти. По данным нашего исследования, значимое снижение ЧСС под влиянием бисопролола имело место лишь в ночное время, тогда как среднесуточное изменение ЧСС было незначительным, что могло ограничить негативное влияние диссинхронии на головной мозг. Наличие у БАБ церебропротективных эффектов было также продемонстрировано в работе Н. Л. Афанасьевой и соавт., со-

гласно которой всего через 6 нед. лечения метопрололом у больных АГ отмечались значимое возрастание мозгового кровотока по данным перфузионной сцинтиграфии мозга и улучшение показателей когнитивной функции [28].

Однако следует иметь в виду, что класс БАБ весьма гетерогенен и различается по липо- и гидрофильности, определяющей особенности их выведения и ряд побочных эффектов, а также по степени селективности. Бисопролол обладает амфифильными свойствами, вследствие чего характеризуется высокой биодоступностью и выводится в равных пропорциях с желчью и мочой, что избавляет от необходимости корректировать дозу у больных с умеренной почечной или печеночной недостаточностью [17]. Высокая селективность бисопролола, являющаяся эталонной среди высокоселективных БАБ, объясняет отсутствие ухудшения состояния липидного и углеводного обмена при его применении [21]. Мы также не выявили значимого изменения уровней HbA1C и показателей липидного спектра крови, что подтверждает метаболическую нейтральность бисопролола. Поэтому отрицательные результаты, полученные в исследованиях с одним БАБ, вероятно, не следует автоматически экстраполировать на другие препараты этого класса [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные нами данные убедительно свидетельствуют о том, что использование бисопролола у больных АГ в сочетании с СД 2-го типа способно оказывать церебропротективные эффекты в виде уменьшения размеров ликворных пространств, зависящие от выраженности и стабильности снижения АД. При этом уменьшение внутричерепной гипертензии, несомненно, имеет существенное клиническое значение, учитывая роль гидроцефалии в развитии глобальной ишемии мозга и гибели мозговых клеток [8, 9].

Кроме того, согласно нашему исследованию, на фоне лечения бисопрололом имело место уменьшение толщины стенки внутренних сонных артерий. Отсутствие зависимости данных изменений от выраженности снижения АД свидетельствует о самостоятельном положительном влиянии бисопролола на структуру сосудистой стенки, возможно, обусловленное симпатолитическими и противовоспалительными эффектами терапии. Так, в исследовании А. В. Прасолова и соавт. было показано, что лечение бисопрололом больных стабильной ИБС через 8 нед. сопровождалось снижением уровня провоспалительных цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерлейкина-1 β , интерлейкина-6), молекул межклеточной адгезии (SVCAM-1), С-реактивного белка и уменьшением жесткости сосудистой стенки [27]. В нашем исследовании на фоне лечения бисопрололом было отмечено значимое снижение пульсового давления, что может косвенно свидетельствовать об уменьшении сосудистой жесткости и отражать органопротективный эффект терапии.

Таким образом, согласно результатам нашей работы 6-месячная терапия бисопрололом больных АГ, ассоциированной с СД 2-го типа, сопровождается выраженным антигипертензивным эффектом, уменьшением толщины стенки сонных артерий и обратным развитием доклинических МРТ-признаков структурных повреждений головного мозга в виде уменьшения выраженности ликвородинамических расстройств.

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

Ишемическое preconditionирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа: опыт применения никорандила

Профессор Ж.М. Сизова, к.м.н. В.Л. Захарова, Н.В. Козлова

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

РЕЗЮМЕ

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляет комплекс нарушений, вызванных известными факторами риска и сопутствующими заболеваниями, которые могут влиять на развитие ишемических повреждений и на выраженность ответа на кардиопротективные вмешательства. Ишемическое preconditionирование (ИП) миокарда рассматривается в качестве «золотого стандарта» кардиопротекции. Особого внимания заслуживает способность лекарственных препаратов инициировать процессы ИП и защищать миокард от возможных будущих повреждений особенно у больных ИБС с сопутствующим сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Цель исследования: сравнительная оценка возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва и влияния на ИП миокарда у больных ИБС и СД2 традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом.

Материал и методы: под наблюдением находились 54 больных стабильной стенокардией 2–3-го функционального класса (ФК) и СД2. Анализировались динамика частоты приступов стенокардии, среднего ФК стенокардии, толерантности к физической нагрузке и показатели холтеровского мониторирования ЭКГ под влиянием 24-недельной терапии никорандилом, изосорбида динитратом (ИСДН) и изосорбида-5-мононитратом (И5МН).

Результаты исследования: терапия никорандилом, ИСДН и И5МН в течение 12 нед. приводит к достоверному снижению числа приступов стенокардии в неделю, уменьшению среднего ФК стенокардии, увеличению толерантности к физической нагрузке и уменьшению числа эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда с некоторым преимуществом нитратов над никорандилом. При продолжении лечения до 24 нед. нарастание антиангинальной и антиишемической эффективности отмечается только в группе никорандила.

Заключение: у больных ИБС и СД2 препаратом выбора при долгосрочной терапии является никорандил, обладающий большей эффективностью в сравнении с традиционными нитропрепаратами и способностью инициировать ИП миокарда. Никорандил эффективно корригирует дисфункцию эндотелия, не вызывая развития толерантности и не снижая своей эффективности при одновременном приеме сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2-го типа, ишемическое preconditionирование, эндотелиальная дисфункция, никорандил, Кординик.

Для цитирования: Сизова Ж.М., Захарова В.Л., Козлова Н.В. Ишемическое preconditionирование миокарда у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом 2-го типа: опыт применения никорандила // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 12–17.

ABSTRACT

Ischemic preconditioning of myocardium in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: the experience of using nicorandil

Zh.M. Sizova, V.L. Zaharova, N.V. Kozlova

Sechenov University, Moscow

Coronary artery disease (CAD) is a complex of disorders caused by known risk factors and concomitant diseases that can affect the development of ischemic injuries and the severity of the response to cardioprotective interventions. Ischemic preconditioning (IP) of the myocardium is considered as the gold standard of cardioprotection. The ability of drugs to initiate IP processes and protect the myocardium from possible future injuries, especially in patients with CAD with concomitant type 2 diabetes mellitus (DM2), deserves special attention.

Aim: to evaluate comparatively the possibilities of coronary reserve pharmacological correction and effect on IP of the myocardium in patients with CAD and DM2 with traditional nitro-based preparations and the activator of potassium channels, nicorandil.

Patients and Methods: 54 patients with stable angina pectoris of 2–3 functional classes (FC) and DM2 were under study. Dynamics of the frequency of angina pectoris attacks, angina pectoris middle FC, exercise tolerance and Holter ECG monitoring under the effect of 24-week therapy with nicorandil, isosorbide dinitrate (ISDN) and isosorbide-5-mononitrate (I5MN) were analyzed.

Results: therapy with nicorandil, ISDN and I5MN for 12 weeks leads to a significant decrease in the number of attacks per week, a decrease of the middle angina pectoris FC, an increase in exercise tolerance and a reduction in the number of episodes of pain and painless myocardial ischemia with some bonus of nitrates over nicorandil. With continued treatment for up to 24 weeks, an increase in antianginal and anti-ischemic efficacy is observed only in the nicorandil group.

Conclusion: in patients with CAD and DM2, the selected drug for long-term therapy is nicorandil, which is more effective than traditional nitro-based drugs and has the ability to initiate IP of the myocardium. Nicorandil effectively corrects endothelial dysfunction, without causing the development of tolerance and without reducing its effectiveness while simultaneous administration of glucose-lowering therapy.

Key words: coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus, ischemic preconditioning, endothelial dysfunction, nicorandil, Cordinik.

For citation: Sizova Zh.M., Zaharova V.L., Kozlova N.V. Ischemic preconditioning of myocardium in patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus: the experience of using nicorandil // RMJ. 2018. № 11(1). P. 12–17.

ВВЕДЕНИЕ

Основными направлениями современных исследований в кардиологии являются поиски путей максимального снижения смертности больных от сердечно-сосудистых заболеваний, в частности от ишемической болезни сердца (ИБС). Значительные достижения в области медикаментозной терапии и внедрение в широкую клиническую практику хирургических методов лечения ИБС тем не менее не могут на сегодняшний день радикально снизить этот показатель. Очевидно, что патогенез заболевания многогранен, и одним из наиболее перспективных направлений современной кардиологической науки является попытка воздействовать на ишемическое preconditioning миокарда, в т. ч. фармакологическими методами.

Физиологический феномен, называемый ишемическим preconditioning (ИП), был открыт в 1984 г. R. Lange et al., которые в экспериментальном исследовании показали, что истощение резервов АТФ после коротких эпизодов ишемии происходит в меньшей степени, чем после длительного однократного эпизода ишемии [1]. Таким образом, кратковременные эпизоды ишемии миокарда направлены на защиту миокарда от повреждений, связанных с более длительной и агрессивной ишемизацией [2]. Этот защитный механизм позволяет «закалить» сердце и защитить его от серьезного ишемического повреждения, а в случае развития такового позволяет надеяться на лучший прогноз. Однако в клинической практике различные патологические процессы, сопутствующие заболевания, а также характер проводимой терапии могут оказывать существенное влияние на ИП — блокировать его или иницировать. Одним из таких сопутствующих заболеваний, оказывающих негативное влияние на ИП и течение ИБС в целом, является сахарный диабет 2-го типа (СД2).

По данным эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, численность пациентов с СД в течение последнего десятилетия повсеместно увеличилась более чем в 2 раза, и к концу 2015 г. достигла 415 млн. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации (IDF), к 2040 г. СД будут страдать 642 млн человек [3]. В Российской Федерации, согласно данным федерального регистра, к началу 2017 г. на диспансерном учете состояло 4,35 млн человек (3,0% населения), из них: 92% (4 млн) — с СД2; 6% (255 тыс.) — с СД 1-го типа; 2% (75 тыс.) — с другими типами СД. Результаты российского эпидемиологического исследования NATION подтверждают, что реально диагностируется лишь 50% всех случаев СД2. Таким образом, истинное число больных СД в РФ не менее 8–9 млн (около 6% населения) [3].

Наличие СД2 крайне неблагоприятно сказывается на адаптации миокарда к ухудшению кровоснабжения, угнетая ИП. Новой стратегией в фармакологической защите сердца от ишемических повреждений является использование средств, воздействующих на АТФ-зависимые каналы, способных обеспечивать высокую концентрацию АТФ в preconditioning органе и тем самым препятствовать гибели клеток и способствовать их лучшему энергетическому обеспечению.

По этой причине значительный интерес представляет изучение антиишемической эффективности препаратов группы модуляторов (активаторов) калиевых каналов, наиболее известным представителем которых является никорандил. На сегодняшний день накоплен значительный опыт его использования у больных со стабильным течением ИБС [4–7], однако исследований по оценке сравнительной эффективности никорандила и нитропрепаратов у больных ИБС в сочетании с СД2 не проводилось.

В связи с этим целью нашего исследования стала сравнительная оценка возможностей фармакологической коррекции коронарного резерва и влияния на ИП у больных стабильной стенокардией напряжения и СД2 традиционными нитросодержащими препаратами и активатором калиевых каналов никорандилом (Кординик, компания ПИК-ФАРМА, Россия).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 54 больных ИБС (24 мужчины (44,4%) и 30 женщин (55,6%); средний возраст $63,5 \pm 9,8$ года) со стабильной стенокардией напряжения 2–3-го функционального класса (ФК) и СД2. Функциональные классы стенокардии распределялись следующим образом: 2-й ФК диагностирован у 30 (55,6%) больных, 3-й ФК — у 24 (44,4%) — в среднем имел место ФК $2,44 \pm 0,24$. В анамнезе 19 (35,2%) больных имели перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), причем у 6 (31,6%) из них в анамнезе имелось 2 перенесенных ИМ. Такая высокая частота повторных ИМ, зарегистрированная в нашем исследовании, согласуется с ранее полученными данными. В проведенных исследованиях было установлено, что наличие диабета ассоциировано с риском развития повторных ИМ [8]. После перенесенного ИМ до 55% больных СД2 переносят фатальные осложнения в ближайшие 5 лет, в то время как у больных без СД они наступают в 30% случаях, а повторный ИМ развивается у больных СД2 на 60% чаще, чем у больных без СД2 [9].

Средняя длительность СД2 составила $125,7 \pm 28,3$ мес., средний уровень гликозилированного гемоглобина — $7,1 \pm 0,5\%$. Сопутствующая артериальная гипертензия (АГ) диагностирована у 50 (92,6%) больных.

Все пациенты до включения в исследование получали назначенную им ранее традиционную терапию ИБС (бета-адреноблокаторы, антагонисты кальция, антиагреганты, статины и др.), кроме нитропрепаратов или никорандила. Однако на фоне проводимого лечения пациенты нуждались в дополнительной антиангинальной и антиишемической терапии. В качестве антиангинального и антиишемического средства больным назначался либо активатор калиевых каналов никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА), либо традиционные нитропрепараты — изосорбида динитрат (ИСДН) и изосорбида-5-мононитрат (И5МН). Больные, включенные в исследование, произвольным образом были распределены в 3 группы: 1-я группа — 18 пациентов, принимающих никорандил; 2-я группа — 18 пациентов, принимающих ИСДН; 3-я группа — 18 пациентов, принимающих И5МН. Длительность лечения составила 24 нед.

Для анализа влияния никорандила, ИСДН и И5МН на коронарный резерв и ИП (косвенная оценка) использовались методы анализа динамики клинических проявлений заболевания, результатов пробы с дозированной физической нагрузкой и холтеровского мониторирования ЭКГ (ХМ ЭКГ).

Статистический анализ проводился с использованием параметрических и непараметрических методов для показателей с негауссовским распределением показателей с использованием корреляционного анализа по Спирмену, критерия Вилкоксона для парных сравнений, медианного теста (с использованием χ^2) для множественных независимых групп, различия считали достоверными при $p < 0,05$. Анализ корреляции переменных производился по методу Спирмена (r); связь между показателями оценивалась как сильная при $r > 0,7$, средней силы — при $r = 0,3–0,7$, слабая — при $r < 0,3$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Группы больных были сопоставимы по основным демографическим и клинико-anamnestическим показателям, а также по характеру проводимой базисной терапии ИБС и СД2. Характеристика больных указанных групп представлена в таблице 1.

Через 12 нед. лечения исследуемыми препаратами наибольшая эффективность была выявлена у ИСДН как в части влияния на среднюю частоту приступов стенокардии в неделю ($-59,5\%$, $p < 0,05$), так и на средний ФК стенокардии ($-47,6\%$, $p < 0,05$). В группах И5МН и никорандила (в указанной последовательности по убыванию) снижение количества приступов стенокардии в неделю ($-57,8\%$ и $-51,3\%$, $p < 0,05$ в обоих случаях) и уменьшение среднего ФК стенокардии ($-43,4\%$ и $-40,0\%$, $p < 0,05$ в обоих случаях) было менее выраженным.

Через 24 нед. лечения уменьшение среднего количества приступов стенокардии в неделю в группе никорандила составило $82,1\%$ ($p < 0,05$) от исходной величины, а средний ФК стенокардии снизился на $56,0\%$ ($p < 0,05$). В группе И5МН динамики практически не наблюдалось: среднее количество приступов стенокардии уменьшилось на $60,5\%$, а средний ФК стенокардии — на $47,8\%$ ($p < 0,05$ в обоих

Таблица 1. Характеристика больных ИБС и СД2, включенных в исследование

Показатель	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=18)
Количество больных, абс. (%):			
- мужчины	8 (44,4)	7 (38,9)	9 (50,0)
- женщины	10 (55,6)	11 (61,1)	9 (50,0)
Средний возраст, лет	$63,8 \pm 8,4$	$63,6 \pm 10,5$	$63,3 \pm 8,3$
Длительность СД2, мес.	$128,7 \pm 29,9$	$122,9 \pm 27,6$	$125,3 \pm 27,9$
Уровень гликемии натощак, ммоль/л	$6,8 \pm 1,0$	$6,9 \pm 0,8$	$6,9 \pm 1,1$
ФК стенокардии, абс. (%):			
2 ФК	9 (50,0)	11 (61,1)	10 (55,6)
3 ФК	9 (50,0)	7 (38,9)	8 (44,4)
Средний ФК стенокардии	$2,5 \pm 0,1$	$2,1 \pm 0,2$	$2,3 \pm 0,2$
Количество больных с ИМ в анамнезе, абс. (%):			
1 ИМ в анамнезе	6 (33,3)	6 (33,3)	7 (38,9)
2 ИМ в анамнезе	4 (66,7)	4 (66,7)	5 (71,4)
2 ИМ в анамнезе	2 (33,3)	2 (33,3)	2 (28,6)
Артериальная гипертензия, абс. (%):			
I степень	17 (94,4)	16 (88,9)	17 (94,4)
II степень	7 (41,2)	6 (37,5)	6 (35,3)
	10 (58,8)	10 (62,5)	11 (64,7)

случаях) по сравнению с показателями, отмеченными до лечения. Антиангинальная эффективность ИСДН при длительной терапии до 24 нед. снизилась, поскольку среднее количество приступов стенокардии снизилось на $56,8\%$ ($p < 0,05$) по сравнению с исходными показателями, а средний ФК стенокардии снизился на $42,9\%$ ($p < 0,05$).

Таким образом, у больных ИБС и СД2 наибольшая эффективность в отношении уменьшения среднего количества приступов стенокардии и среднего ФК стенокардии при длительной (до 24 нед.) терапии выявлена при приеме никорандила. Среди традиционных нитропрепаратов преимущество имеет И5МН, не снижающий своей антиангинальной эффективности к 24-й нед. лечения, тогда как ИСДН, оказывая максимальное антиангинальное действие к 12-й нед. лечения, снижает свое влияние к 24-й нед.

Антиишемическую эффективность исследуемых препаратов оценивали по динамике толерантности к физической нагрузке по результатам велоэргометрического теста (ВЭМ-теста). По данным этого теста также косвенно судили о возможности проводимой фармакотерапии оказывать влияние на ИП миокарда. Прямая оценка в данном случае имеет существенные ограничения, в основном по причине этического характера, которая не позволяет создавать у пациентов несколько ишемических эпизодов и прогнозировать точное время наступления ишемии. Однако по динамике повторных тестов с дозированной физической нагрузкой, наряду с динамикой стенокардического синдрома, мы можем опосредованно сделать предположение о защитном действии проводимой фармакотерапии от последующих эпизодов ишемии.

Результаты выполнения ВЭМ-теста больными ИБС и СД2 до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН были сопоставимы (табл. 2). Оценка антиишемической эффективности сравниваемых препаратов проводилась по изменению времени до начала приступа или депрессии сегмента ST через 12 и 24 нед. лечения.



Активатор калиевых каналов,
антиангинальное средство

Европейский
стандарт
здоровья



- Снижает количество приступов стенокардии
- Оказывает кардиопротективное действие
- Улучшает качество жизни
- Улучшает прогноз ИБС



Per. № - ЛСР 006552/09



ПИК-ФАРМА
www.pikfarma.ru

www.nicorandil.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»

Таблица 2. Результаты выполнения ВЭМ-теста больными ИБС и СД2 до начала лечения

Показатель	1-я группа (n=18)	2-я группа (n=18)	3-я группа (n=18)
Время нагрузки, с	279,5±42,7	281,3±45,6	277,5±44,4
Общий объем выполненной работы, Вт	179,4±48,3	183,4±47,7	178,8±49,7
Суммарная величина смещения сегмента ST, мм	1,54±0,43	1,56±0,45	1,56±0,48
Время до развития приступа стенокардии или до появления депрессии сегмента ST на 1 мм, с	222,8±26,7	224,2±27,1	222,5±27,5
Время восстановления ЭКГ до исходной, с	226,8±61,3	227,1±67,2	226,2±64,8

По результатам выполнения повторных ВЭМ-тестов (рис. 1) также выявлено преимущество никорандила перед традиционными нитропрепаратами. Через 12 нед. лечения во всех группах больных выявлен достоверный прирост продолжительности нагрузки (без достоверных отличий между группами) до появления приступа стенокардии или изменения на ЭКГ на 45,2%, 47,6% и 46,3% в группах никорандила, ИСДН и И5МН ($p < 0,05$ во всех случаях) соответственно. Однако через 24 нед. лечения только в группе никорандила отмечен существенный прирост указанного показателя до 61,7% ($p < 0,05$), тогда как при лечении нитратами отмечены менее значительные показатели: в группе ИСДН продолжительность нагрузки увеличилась на 42,8% ($p < 0,05$), что хуже результатов через 12 нед., а в группе И5МН — всего на 49,8% ($p < 0,05$).

Отдельно проанализирован прирост продолжительности нагрузки на 120 с и более, свидетельствующий о высокой эффективности антиишемической терапии. Через 12 нед. лечения указанный прирост нагрузки выявлен у 8 (44,4%), 11 (61,1%) и 9 (50%) больных в группах никорандила, ИСДН и И5МН соответственно (рис. 2). Через 24 нед. лечения высокая антиишемическая эффективность выявлена у 15 (83,3%) больных в 1-й группе, у 11 (61,1%) больных во 2-й группе и у 10 (55,6%) больных в 3-й группе.

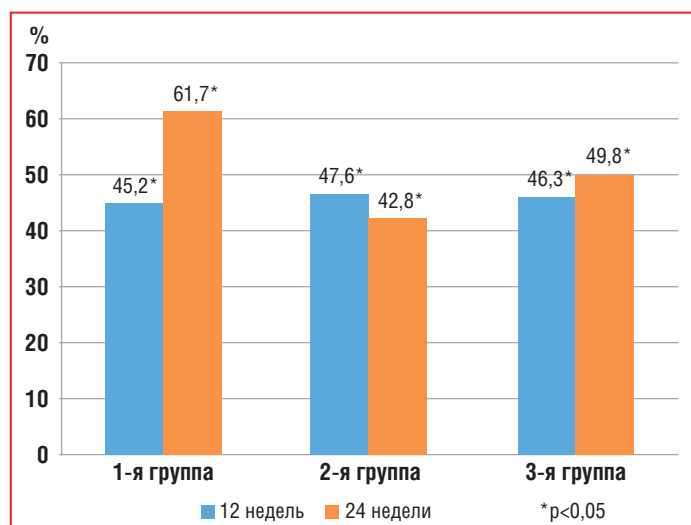


Рис. 1. Динамика средней продолжительности нагрузки до появления приступа стенокардии или депрессии сегмента ST у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения

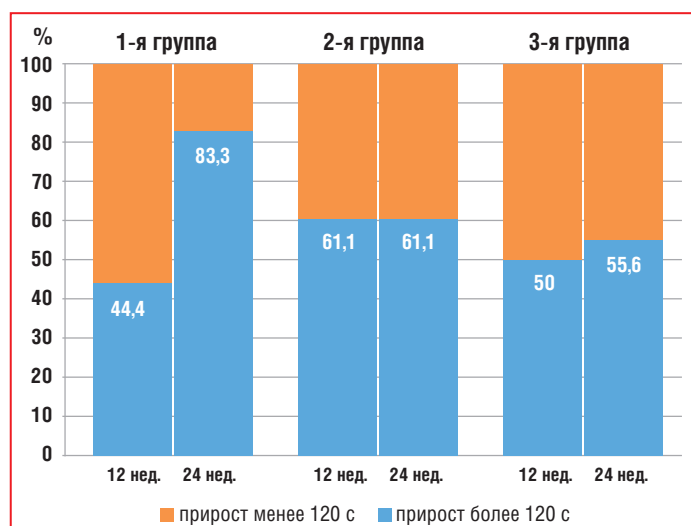


Рис. 2. Динамика прироста продолжительности нагрузки 120 с и более у больных ИБС и СД2 под влиянием лечения по данным ВЭМ-теста

Таблица 3. Результаты ХМ ЭКГ больных ИБС и СД2 до начала лечения

Группа	Показатель		
	Число эпизодов ишемии миокарда (смещение сегмента ST)	Средняя длительность эпизодов ишемии, с	Интеграл смещения сегмента ST, мкВ (максимальный в эпизоде ишемии)
1	2,5±0,4	364±39,3	6907±612,1
2	2,3±0,3	358±41,6	6701±582,4
3	2,5±0,6	371±52,2	6843±792,2

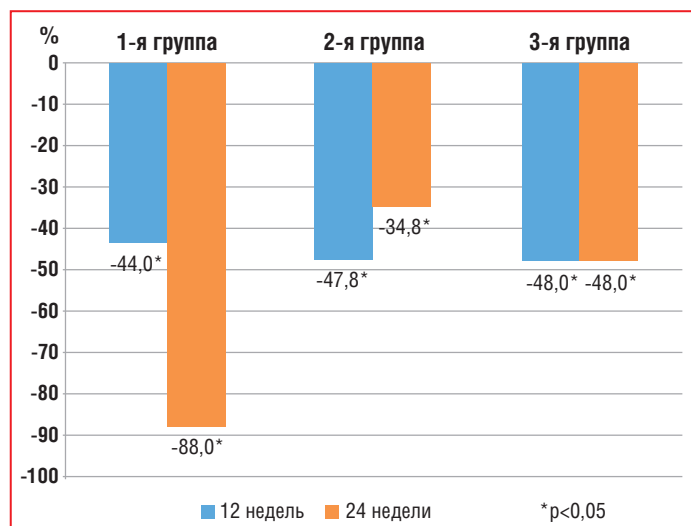


Рис. 3. Динамика частоты эпизодов ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием терапии

Таким образом, по данным ВЭМ-теста наибольшая антиишемическая эффективность выявлена у никорандила, который продемонстрировал прогрессивное нарастание толерантности к физической нагрузке при проведении повторных нагрузочных тестов от 12-й к 24-й нед. лечения. В противоположность никорандилу, ИСДН снижал свою эффективность от 12-й к 24-й нед. лечения. Прирост толерантности к физической нагрузке при лечении

И5МН от 12-й к 24-й нед. лечения был несущественным, но и снижения эффективности, как в группе ИСДН, не наблюдалось.

Антиишемическая эффективность сравниваемых препаратов и возможность их влияния на ИП миокарда оценивалась также по данным ХМ ЭКГ. Результаты ХМ ЭКГ до начала лечения никорандилом, ИСДН и И5МН приведены в таблице 3.

Исходные показатели суточного мониторирования ЭКГ (число эпизодов ишемии миокарда, средняя длительность эпизодов ишемии, интервал смещения сегмента ST) больных трех групп были сопоставимы. После 12 и 24 нед. лечения никорандилом, ИСДН и И5МН количество эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда достоверно снизилось во всех группах лечения. В группе никорандила среднее количество эпизодов ишемии через 12 нед. лечения снизилось на 44,0% ($p<0,05$); через 24 нед. отмечена дальнейшая динамика в виде снижения количества эпизодов ишемии на 88% ($p<0,05$). В группе ИСДН через 12 нед. лечения данный показатель достоверно снизился на 47,8% ($p<0,05$), тогда как через 24 нед. уменьшения количества эпизодов ишемии не наблюдалось — отмечено снижение на 34,8%. В группе И5МН после 12 нед. терапии данный показатель снизился на 48% ($p<0,05$), а спустя 24 нед. динамика среднего количества эпизодов ишемии была незначительной: -48% ($p<0,05$).

Динамика частоты эпизодов безболевой и болевой ишемии миокарда по данным суточного мониторирования ЭКГ под влиянием терапии никорандилом, ИСДН и И5МН представлена на рисунке 3.

Средняя продолжительность эпизодов безболевой и болевой ишемии на фоне лечения никорандилом, ИСДН и И5МН достоверно снизилась во всех группах лечения. В группе никорандила средняя продолжительность эпизодов ишемии через 12 нед. лечения снизилась на 31,5% и составила 249 ± 63 с ($p<0,05$), а через 24 нед. отмечена дальнейшая динамика в виде уменьшения продолжительности эпизодов ишемии на 48,1%, что составило 189 ± 35 с ($p<0,05$). В группе ИСДН через 12 нед. лечения средняя продолжительность эпизодов ишемии составила 239 ± 71 с, что соответствует достоверному снижению на 33,2% ($p<0,05$), тогда как через 24 нед. уменьшение продолжительности эпизодов ишемии было менее выраженным и составило -29,9%, что соответствует 251 ± 42 с ($p<0,05$). В группе И5МН после 12 нед. терапии этот показатель уменьшился на 30,5%, или 258 ± 53 с ($p<0,05$), спустя 24 нед. этот показатель снизился незначительно — на 36,6%, или 239 ± 51 с ($p<0,05$).

Результаты ХМ ЭКГ продемонстрировали высокую антиишемическую эффективность никорандила, превосходящую таковую у ИСДН и И5МН, в отношении влияния на частоту эпизодов болевой и безболевой ишемии миокарда, что также позволяет косвенно судить о возможности инициирования ИП преимущественно при проведении фармакотерапии активатором калиевых каналов никорандилом.

Особого внимания в нашем исследовании заслуживал анализ сахароснижающей терапии, получаемой больными ИБС и СД2 с точки зрения потенциального взаимодействия лекарственных средств.

Среди больных ИБС и СД2, включенных в исследование, не было пациентов, получавших инсулин. Пациенты находились на комбинированной сахароснижающей терапии бигуанидами (100% больных), производными

сульфанилмочевина (ПСМ) (83,3% больных), ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (12,9% больных), ингибиторами Na-глюкозного котранспортера 2-го типа (7,4% больных) и агонистами рецепторов к глюкагоноподобному пептиду (1,85% больных).

В настоящее время в качестве стартовой терапии СД2 при отсутствии специфических противопоказаний рекомендован метформин. По результатам 10-летнего наблюдения после завершения исследования UKPDS в группе лечения метформином было продемонстрировано благоприятное влияние терапии на сердечно-сосудистые исходы, отмечено снижение риска ИМ на 39% ($p=0,01$) и общей смертности на 36% ($p=0,01$) [10, 11].

Вместе с тем даже максимальные дозы метформина далеко не всегда позволяют добиваться целевого уровня HbA1c. В этом случае терапию осуществляют комбинацией двух и даже трех сахароснижающих препаратов. Несомненно, наиболее частой комбинацией в лечении СД2 является сочетание метформина и ПСМ [12]. При этом ПСМ, содержащие бензамидную группировку, кроме β -клеток, могут также связываться с АТФ-зависимыми K^+ -каналами клеток сердечно-сосудистой системы, что приводит к их закрытию и ингибированию кардиопротективных механизмов ИП, повышая риск неблагоприятных кардиоваскулярных событий [13, 14]. Никорандил, являясь активатором АТФ-зависимых K^+ -каналов, потенциально может утрачивать свою эффективность при одновременном назначении с ПСМ.

Механизм действия ПСМ основан на взаимодействии со специфическими белками-рецепторами (SUR1) АТФ-зависимых K^+ -каналов на поверхности β -клеток. В мышце сердца АТФ-зависимые калиевые каналы играют ключевую роль в процессе ИП и вазодилатации, т. е. подготовке миокарда к повторным эпизодам ишемии [15]. Специально проведенные исследования на искусственных саркоплазматических K-АТФ-каналах показали, что ПСМ обладают высоким сродством к панкреатическим рецепторам сульфанилмочевина (SUR1) и меньшим сродством (неселективные ПСМ) или не обладают сродством вообще (селективные ПСМ) к сердечным и сосудистым рецепторам SUR2A и SUR2B [16]. Несмотря на способность некоторых ПСМ связываться с АТФ-зависимыми K^+ -каналами кардиомиоцитов, они не угнетают защитный процесс ИП, инициированный никорандилом, вследствие большей селективности в отношении сарколеммальных, а не митохондриальных K^+ -каналов кардиомиоцитов, на которые воздействует никорандил [17].

Суммируя полученные данные, можно констатировать наибольшую антиангинальную и антиишемическую эффективность никорандила в сравнении с традиционными нитропрепаратами у больных ИБС и СД2, что обусловлено уникальным механизмом действия никорандила, предполагающим способность инициировать ИП. Интересен также тот факт, что все пациенты в группе никорандила получали комбинированную сахароснижающую терапию метформином и ПСМ, которые не повлияли на эффективность никорандила.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Активатор калиевых каналов никорандил (Кординик, компания ПИК-ФАРМА) обладает значительными преимуществами перед традиционными нитропрепаратами (ИСДН и И5МН) в коррекции коронарного резерва при проведении

долгосрочной терапии у больных ИБС и стабильной стенокардией напряжения 2–3-го ФК с СД2. При использовании никорандила не отмечено развития привыкания и снижения эффективности при длительной терапии. Никорандил у больных ИБС и СД2, эффективно оказывая антиангинальное и антиишемическое действие, не снижает своей эффективности на фоне пероральной сахароснижающей терапии, включая прием ПСМ. Данные повторных нагрузочных тестов и результаты ХМ ЭКГ косвенно подтверждают способность никорандила инициировать кардиопротективные процессы ишемического preconditionирования миокарда у больных ИБС и СД2.

Литература

1. Rezkalla S.H., Kloner R.A. Preconditioning in humans // *Heart Fail Rev.* 2007. Vol. 12. P.201–206.
2. Гостищев Р.В., Соболева Г.Н., Самко А.Н., Осиев А.Г. Фармакологическое preconditioning. В фокусе — никорандил // *Российский кардиологический журнал.* 2017. № 8. С.114–121 [Gostishchev R.V., Soboleva G.N., Samko A.N., Osiyev A.G. Farmakologicheskoye prekontitsionirovaniye. V fukuse — nikorandil // *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2017. № 8. С.114–121 (in Russian)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2017-8-114-121
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Сахарный диабет.* 2017. № 20 (1S). С.1–112 [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom // *Sakharnyy diabet.* 2017. № 20 (1S). С.1–112 (in Russian)].
4. Булахова Е.Ю., Кореннова О.Ю., Кондрашева М.Н. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-моноклатом у больных ИБС // *Сердце.* 2013. Т.2. № 12. С.83–87 [Bulakhova Ye.Yu., Korennova O. Yu., Kondrasheva M.N. i dr. Klinicheskiye preimushchestva terapii nikorandilom v sravnenii s izosorbid-5-mononitratom u bol'nykh IBS // *Serdtsse.* 2013. T.2. № 12. С.83–87 (in Russian)].
5. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. Эффективность и безопасность длительной терапии никорандилом больных стабильной стенокардией // *Сердце.* 2014. № 13 (3). С.151–155 [Ryabikhin Ye.A., Mozheyko M. Ye., Krasil'nikova Yu.A. Effektivnost' i bezopasnost' dlitel'noy terapii nikorandilom bol'nykh stabil'noy stenokardiiy // *Serdtsse.* 2014. № 13 (3). С.151–155 (in Russian)].
6. Jiang J., Li Y., Zhou Y. et al. Oral nicorandil reduces ischemic attacks in patients with stable angina: A prospective, multicenter, open-label, randomized, controlled study // *Int J Cardiol.* 2016. Vol. 224. P.183–187.
7. Воронина В.П., Марцевич С.Ю., Кутишенко Н.П. и др. Оценка антиишемического и антиангинального эффектов никорандила с помощью нагрузочных тестов на тредмиле в рамках исследования КВАЗАР // *Российский кардиологический журнал.* 2017. Т.2. С.91–97 [Voronina V.P., Martsevich S. Yu., Kutishenko N.P. i dr. Otsenka antiishemicheskogo i antianginal'nogo effektivov nikorandila s pomoshch'yu nagruzochnykh testov na tredmyle v ramkakh issledovaniya KVAZAR // *Rossiyskiy kardiologicheskij zhurnal.* 2017. T.2. С.91–97 (in Russian)].
8. Аметов А.С., Орлов В.А. Особенности безболевого ишемии миокарда у больных инсулиннезависимым сахарным диабетом // *Проблемы эндокринологии.* 2007. № 5. С.19–22 [Ametov A.S., Orlov V.A. Osobennosti bezbolevoy ishemii miokarda u bol'nykh insulinnezavisimym sakharnym diabetom // *Problemy endokrinologii.* 2007. № 5. С.19–22 (in Russian)].
9. Александров А.А., Бондаренко И.З., Кухаренко С.С. и др. Сахарный диабет и ишемическая болезнь сердца: поиски решения // *Сахарный диабет.* 2005. № 3. С.34–38 [Aleksandrov A.A., Bondarenko I.Z., Kukhareno S.S. i dr. Sakharnyy diabet i ishemicheskaya bolezni' serdtsa: poiski resheniya // *Sakharnyy diabet.* 2005. № 3. С.34–38 (in Russian)].
10. Мкртумян А.М. Уровень гликемии как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // *Сахарный диабет.* 2010. № 3. С.80–82 [Mkrtyunyan A.M. Uroven' glikemii kak faktor riska serdechno-sosudistyykh zabolevaniy // *Sakharnyy diabet.* 2010. № 3. С.80–82 (in Russian)].
11. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes // *N Engl J Med.* 2008. № 359. P.1577–1589.
12. Пашенцева А.В., Вербовой А.Ф. Сахароснижающая терапия и сердечно-сосудистая безопасность // *Фарматека.* 2015. № 13. С.32–37 [Pashentseva A.V., Verbovoy A.F. Sakharnosnizhayushchaya terapiya i serdechno-sosudistaya bezopasnost' // *Farmateka.* 2015. № 13. С.32–37 (in Russian)].
13. Шаронова Л.А., Вербовой А.Ф., Косарева О.В. Роль препаратов сульфанилмочевина в лечении сахарного диабета 2 типа // *Медицинский совет.* 2016. № 3. С.6–9 [Sharonova L.A., Verbovoy A.F., Kosareva O.V. Rol' preparatov sul'fonilmocheviny v lechenii sakharnogo diabeta 2 tipa // *Meditsinskiy sovet.* 2016. № 3. С.6–9 (in Russian)].
14. Ватутин Н.Т., Калинин Н.В., Колесников В.С., Шевелик А.Н. Феномен preconditionирования // *Сердце.* 2013. Т.12. № 4. С.199–206 [Vatutin N.T., Kalinkina N.V., Kolesnikov V.S., Shevelik A.N. Fenomen prekontitsionirovaniya // *Serdtsse.* 2013. T.12. № 4. С.199–206 (in Russian)].

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

Эффективность лечения аритмий иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза

В.А. Куликова¹, профессор А.В. Недоступ¹, профессор О.В. Благова¹,
к.м.н. В.А. Зайденев², к.м.н. А.Г. Куприянова³, к.м.н. И.А. Нечаев⁴, профессор А.А. Рагимов⁴

¹ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

² ФГБУ «НМИЦ ТИО им. акад. В.И. Шумакова» Минздрава России, Москва

³ ОСП НИКИ педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

⁴ Центр крови ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить эффективность плазмафереза в качестве основного вида патогенетического лечения или в сочетании с иммуносупрессивной терапией у больных с аритмиями иммунно-воспалительного генеза.

Материал и методы: в исследование вошли 48 пациентов с аритмическим вариантом миокардита (с наджелудочковой/желудочковой экстрасистолой, фибрилляцией предсердий). Критерием включения было повышение титров хотя бы 2 видов антикардиальных антител в ≥ 2 раза. Миокардит диагностирован с применением биопсии миокарда, коронарографии, алгоритма неинвазивной диагностики, включая анамнестические данные, магнитно-резонансную томографию и мультиспиральную компьютерную томографию сердца, сцинтиграфию миокарда. Всем пациентам проводилась стандартная кардиотропная и антиаритмическая терапия. У 22 пациентов (основная группа) дополнительно был проведен курс дискретного плазмафереза с удалением тромболойкослоя и полного объема циркулирующей плазмы. Остальные 26 пациентов вошли в группу сравнения. Динамика клинических и лабораторных показателей оценивалась через 6 и 12 мес.

Результаты исследования: в группе плазмафереза отмечено достоверное снижение титров антикардиальных антител непосредственно после плазмафереза и при контрольных исследованиях ($p < 0,05$). Хороший клинический эффект (уменьшение количества экстрасистол и частоты фибрилляции предсердий $\geq 75\%$) отмечен у 81,2% пациентов группы плазмафереза и 57,7% — группы сравнения. У 32% пациентов основной группы удалось полностью отменить антиаритмическую терапию за счет стойкого подавления активности миокардита, чего не было достигнуто в группе сравнения. Наиболее значимый эффект отмечен у пациентов с желудочковой экстрасистолой. Хороший эффект плазмафереза ассоциировался с меньшей давностью заболевания и более молодым возрастом пациентов. Предиктором эффективности плазмафереза был титр специфического антинуклеарного фактора (антител к ядрам кардиомиоцитов) 1:40–1:80 и более. Более агрессивная терапия миокардита метилпреднизолоном у пациентов основной группы проводилась достоверно реже (46%), чем у пациентов группы сравнения (73%), $p < 0,05$. Дозы метилпреднизолона были также ниже в группе плазмафереза, чем в группе сравнения (7 [3,5; 16] против 16 [10; 24] мг в день соответственно, $p = 0,055$).

Заключение: хороший клинический ответ на плазмаферез отмечен у 81,8% больных с аритмиями иммунно-воспалительного генеза. У больных аритмическим вариантом миокардита проведение плазмафереза повышает эффективность антиаритмической и иммуносупрессивной терапии и позволяет воздержаться от агрессивных режимов иммуносупрессии.

Ключевые слова: миокардит, желудочковая экстрасистолия, наджелудочковая экстрасистолия, фибрилляция предсердий, плазмаферез, иммуносупрессивная терапия.

Для цитирования: Куликова В.А., Недоступ А.В., Благова О.В. и др. Эффективность лечения аритмий иммунно-воспалительного генеза с помощью плазмафереза // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 18–26.

ABSTRACT

Treatment efficiency of arrhythmias of immune-inflammatory genesis by plasmapheresis

V.A. Kulikova¹, A.V. Nedostup¹, O.V. Blagova¹, V.A. Zaydenov², A.G. Kupriyanova³, I.A. Nechaev⁴, A.A. Ragimov⁴

¹ Sechenov University, Moscow

² Shumakov National Medical Research Center of Transplantology and Artificial Organs, Moscow

³ Veltishchev Research Clinical Institute of Pediatrics, Moscow

⁴ Sechenov University Blood Center, Moscow

Aim: to study the effectiveness of plasmapheresis as the main type of pathogenetic treatment or in combination with immunosuppressive therapy in patients with arrhythmias of immune-inflammatory genesis.

Patients and Methods: 48 patients with an arrhythmic variant of myocarditis (with supraventricular/ventricular premature beats, atrial fibrillation) were included in the study. The inclusion criterion was an increase in ≥ 2 times of titers of at least

2 types of anti-cardiac antibodies. Myocarditis was diagnosed using myocardial biopsy, coronary angiography, a non-invasive diagnostic algorithm including anamnestic data, magnetic resonance imaging and multispiral computed tomography of the heart, myocardial scintigraphy. All patients underwent standard cardiotropic and anti-arrhythmic therapy. An additional course of discrete plasmapheresis was performed in 22 patients (the main group) with the removal of the thrombo-leukocyte layer and the total circulating plasma volume. The remaining 26 patients entered the experimental group. Dynamics of clinical and laboratory parameters were evaluated after 6 and 12 months.

Results: in the plasmapheresis group, a significant decrease in anti-cardiac antibody titers was observed immediately after plasmapheresis and during control studies ($p < 0.05$). A good clinical response (decrease in the number of extrasystoles and atrial fibrillation frequency $\geq 75\%$) was observed in 81.2% of patients of the plasmapheresis group and 57.7% of the experimental group. In 32% of patients of the main group, it was possible to completely cancel the anti-arrhythmic therapy due to the persistent suppression of myocarditis activity, which was not achieved in the experimental group. The most significant effect was observed in patients with ventricular premature beats. The good response of plasmapheresis was associated with a shorter duration of the disease and younger patients. The predictor of plasmapheresis efficiency was the titer of a specific antinuclear factor (antibodies to the nuclei of cardiomyocytes) 1:40-1:80 and more. More aggressive therapy of myocarditis with methylprednisolone in patients of the main group was conducted significantly less frequently (46%) than in patients of the experimental group (73%), $p < 0.05$. Methylprednisolone doses were also lower in the plasmapheresis patient group than in the experimental group (7[3.5; 16] vs. 16[10; 24] mg per day, respectively, $p = 0.055$).

Conclusion: good clinical response to plasmapheresis was observed in 81.8% of patients with arrhythmias of immune-inflammatory genesis. In patients with the arrhythmic variant of myocarditis, plasmapheresis conduction increases the effectiveness of anti-arrhythmic and immunosuppressive therapy and makes it possible to refrain from aggressive immunosuppression regimens.

Key words: myocarditis, ventricular premature beats, supraventricular premature beats, atrial fibrillation, plasmapheresis, immunosuppressive therapy.

For citation: Kulikova V.A., Nedostup A.V., Blagova O.V. et al. Treatment efficiency of arrhythmias of immune-inflammatory genesis by plasmapheresis // RMJ. 2018. № 11(1). P. 18–26.

ВВЕДЕНИЕ

Миокардит — это воспалительное заболевание миокарда, диагностируемое по установленным гистологическим, иммунологическим и иммуногистохимическим критериям. Миокардит является трудным для диагностики заболеванием в связи с гетерогенностью клинических проявлений [1]. Так, проявлениями хронического иммунного миокардита могут быть различные нарушения ритма, которые нередко рассматриваются как «идиопатические»: атриовентрикулярные блокады, наджелудочковые и желудочковые аритмии, включая желудочковую экстрасистолию (ЖЭ), устойчивую и неустойчивую желудочковую тахикардию, отличающиеся резистентностью к медикаментозной терапии [2]. При анализе причин внезапной сердечной смерти у молодых людей миокардит встречался в 2–42% случаев аутопсии. [1] Ряд исследований продемонстрировал наличие при магнитно-резонансной томографии (МРТ) и гистологическом исследовании признаков воспаления в миокарде как предсердий, так и желудочков при «идиопатической» фибрилляции предсердий (ФП) [3].

Развитие нарушений ритма при хроническом миокардите связывают с наличием различных аутоантител к структурам миокарда [1, 4], медиаторов воспаления (С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, интерлейкин (ИЛ)-1, ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, фактор некроза опухоли α), а также зон фиброза, которые приводят к электрической нестабильности миокарда. В связи с этим представляется важным поиск методов лечения, направленных на уменьшение иммунной активности при хроническом миокардите. Было показано, например, что использование иммуносупрессивной терапии (ИСТ) глюкокортикостероидами (ГКС) ведет к уменьшению частоты пароксизмов ФП [4]. Однако ГКС имеют ряд побочных эффектов, не всегда позволяющих широко применять их у пациентов с миокардитом. Имеются данные положительного опыта применения немедикаментозных методов лечения при инфекционно-иммунном миокардите

с развитием синдрома дилатационной кардиомиопатии. У этой категории пациентов различные методы афереза (иммуносорбция, плазмаферез) улучшают функциональные показатели сердца и снижают активность воспаления, по данным контрольной эндомикардиальной биопсии [5].

Применение методов афереза при аритмическом варианте миокардита практически не описывается в литературе. Авторы данной работы (А.В. Недоступ совместно с В.В. Панасюком (по неопубликованным данным)) применяли гемосорбцию у пациентов с медикаментознорезистентными нарушениями ритма и получали положительный эффект более чем в 50% случаев. В более позднем исследовании при выполнении плазмафереза у пациентов с нарушениями ритма сердца, резистентными к антиаритмической терапии, положительный эффект наблюдался у половины пациентов, а его продолжительность составляла около 3 мес. [6]. Однако маркеры воспалительной природы аритмий в данной работе не исследовались, механизм действия плазмафереза и конкретные точки его приложения остались не до конца ясными.

Цель настоящего исследования: изучение терапевтической эффективности плазмафереза у пациентов с аритмиями иммунно-воспалительного генеза, резистентными к медикаментозной терапии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В сравнительное проспективное нерандомизированное исследование включались пациенты с миокардитом и аритмиями, резистентными к максимально возможной антиаритмической терапии, либо при невозможности назначения им антиаритмических препаратов. Всего в исследование было включено 48 больных, 22 пациентам наряду со стандартной кардиотропной и антиаритмической терапией проведен курс дискретного плазмафереза (центрифуга Sorvall RC 3BP+ Thermo scientific, Германия) с удалением тромболейкослоя и полного расчетного объема

циркулирующей плазмы. За одну процедуру замещалось от 250 до 500 мл плазмы, продолжительность курса и кратность проведения процедур подбирались индивидуально в зависимости от расчетного объема циркулирующей плазмы (в среднем 4–6 сеансов в течение недели). Замещение производилось физиологическим раствором. Проводился контроль уровня белков плазмы. Эти пациенты составили основную группу. Остальные 26 пациентов, которые отвечали критериям включения и которым проводилась стандартная кардиотропная и антиаритмическая терапия (без плазмафереза), вошли в группу сравнения. Необходимость назначения и степень агрессивности ИСТ пациентам обеих групп оценивалась в зависимости от уровня активности миокардита. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным комитетом по этике Первого МГМУ им. И.М. Сеченова (протокол № 04-16 от 13.04.2016).

Критериями включения в исследование было как минимум двукратное повышение титров двух и более из следующих видов антикардиальных антител к антигенам: ядер кардиомиоцитов (специфический антинуклеарный фактор (АНФ)), эндотелия, волокон проводящей системы и кардиомиоцитов. У всех пациентов до включения в исследование определялась частая желудочковая/наджелудочковая экстрасистолия (НЖЭ), более 3000 в сутки, ФП (пароксизмы чаще одного раза в месяц), сохраняющиеся на фоне максимально возможной антиаритмической терапии. В результате комплексного обследования у всех больных диагностирован аритмический вариант миокардита.

Критериями не включения были: 1) противопоказания к проведению плазмафереза: терминальное состояние, наличие источника кровотечения, требующего хирургического лечения, возможность возникновения кровотечения (язвы, эрозии желудочно-кишечного тракта, опухоли), неосанированный очаг инфекции, острая стадия гнойно-воспалительных процессов, жизнеугрожающие нарушения ритма (эпизод клинической смерти, фибрилляция желудочков в анамнезе), АД ниже 90/60 мм рт. ст.; 2) наличие структурно-функциональных изменений сердца, которые выходили за рамки аритмического варианта миокардита (гипертрофия левого желудочка (ЛЖ) от 14 мм и более, конечно-диастолический размер ЛЖ более 5,5 см, фракция выброса ЛЖ менее 45%); 3) наличие заболеваний и состояний, которые могли рассматриваться как невоспалительные причины аритмий (инфаркт миокарда, острый коронарный синдром в анамнезе; врожденные и ревматические пороки сердца; тиреотоксическое, гипертоническое сердце; гипертрофическая кардиомиопатия; амилоидоз, болезни накопления; диффузные болезни соединительной ткани; системные васкулиты; лимфопролиферативные заболевания; состояние после химиотерапии препаратами антрациклинового ряда; операция на сердце давностью менее 2 мес., включая стентирование коронарных артерий и радиочастотную абляцию (РЧА)).

Методы обследования. Всем пациентам выполнялись рутинные лабораторные исследования: общий, биохимический анализ крови, электрофорез белков, определение СРБ, ДНК кардиотропных вирусов в крови методом полимеразной цепной реакции, тиреотропных гормонов, а также электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография, холтеровское мониторирование ЭКГ. Исследование антикардиальных антител производилось в ФНЦ транспланта-

логии и искусственных органов им. акад. В.И. Шумакова и НИИ педиатрии им. акад. Ю.Е. Вельтищева методом непрямого иммуноферментного анализа. Для исключения ишемической болезни сердца (ИБС) выполнялись нагрузочные тесты (тредмил-тест или сцинтиграфия миокарда с нагрузкой, $n=21$) и коронароангиография ($n=10$). Для неинвазивной диагностики миокардита проведены также МРТ сердца с гадолинием ($n=13$), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) сердца с в/в контрастированием ($n=15$), сцинтиграфия миокарда ($n=25$). Применялся алгоритм неинвазивной диагностики миокардита [7], включающий оценку анамнестической триады (острое начало заболевания, связь развития с перенесенной инфекцией, давность менее года), повышения титра антикардиальных антител, наличия отсроченного контрастирования при МСКТ или МРТ или диффузного неравномерного распределения радиофармпрепарата при сцинтиграфии. Морфологическое исследование миокарда (эндомиокардиальная биопсия) для верификации диагноза миокардита выполнено у 5 (10,4%) пациентов.

Непосредственно после выполнения плазмафереза (для основной группы) и в динамике в сроки полугода и год (в обеих группах) оценивался уровень антикардиальных антител, а также проводилось контрольное холтеровское мониторирование ЭКГ. В зависимости от иммунной активности миокардита, выраженности нарушений ритма, эффекта антиаритмической терапии и плазмафереза (в основной группе) индивидуально определялся объем ИСТ миокардита, характеристика которой будет представлена в разделе «Результаты». В соответствии с данными контрольных обследований при снижении частоты ФП или количества ЖЭ/НЖЭ на 75% и более пациенты относились к группе ответивших на лечение, в противном случае — к группе не ответивших на лечение.

Статистическая обработка данных проводилась при помощи программы IBM SPSS Statistics v.21. Проверка на нормальность распределения выполнялась с помощью теста Шапиро — Уилка. Количественные признаки представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ 1 стандартное отклонение) или в виде квартилей 50 [25; 75]. Сравнение относительных показателей проводилось при помощи χ^2 или точного теста Фишера, а также при помощи Т-теста Стьюдента, U-теста Манна — Уитни и Уилкоксона для количественных показателей. Различия считались достоверными при $p < 0,05$. Для оценки прогностической значимости признаков использовались регрессионный анализ и ROC-анализ.

Результаты исследования

Характеристика больных. В таблице 1 представлены исходные клинические данные пациентов, методы обследования и лечения, включая объем проводимой антиаритмической терапии до начала исследования.

Основная группа и группа сравнения не различались по полу, характеру нарушений ритма, давности заболевания, наличию ожирения, связи развития аритмий с приемом алкоголя и перенесенной инфекцией. Стоит отметить, что пациенты группы плазмафереза были достоверно старше больных группы сравнения и чаще имели такие сопутствующие иммунные заболевания, как сахарный диабет 1-го типа, аутоиммунный тиреоидит, узловой зоб, бронхиальную астму, полиноз и пр. Среди данных ЭхоКГ обращали на себя внимание достоверно больший объем правого предсердия и тол-

щина межжелудочковой перегородки, а также меньшая фракция выброса ЛЖ в основной группе, которые при этом не выходили за рамки нормальных показателей. Исходная частота НЖЭ у пациентов основной группы составляла 4322, 5500 и 9505 в сутки для каждой из трех пациенток и 11701 [1204; 23050] в сутки у пациентов в группе сравнения.

В основной группе достоверно реже назначались в качестве антиаритмической терапии бета-блокаторы и этацизин и достоверно чаще выполнялись нагрузочные тесты (тредмил-тест или сцинтиграфия миокарда с нагрузкой), что связано с более старшим возрастом пациентов основной группы и более частой необходимостью исключения у них противопоказаний (в первую очередь ишемии) к назначению антиаритмических препаратов IC класса. У пациентов обеих групп в процессе подбора терапии (на этапе, предшествовавшем включению в исследование) использовалось в среднем по 3–4 антиаритмических препарата, что свидетельствует об устойчивости нарушений ритма к лечению; потребность в назначении амиодарона возникла у половины больных обеих групп. У пациентов с НЖЭ чаще назначались этацизин и бета-блокаторы, с ФП — амиодарон, соталол, аллапинин, бета-блокаторы, с ЖЭ — этацизин, аллапинин, соталол и бета-блокаторы.

Лабораторная эффективность плазмафереза. Уровень антикардиальных антител оценивался при включении в исследование, а затем в сроки непосредственно после плазмафереза, через 6 [6; 7] и 12 [10; 8; 15] мес. в основной группе и через 6 [4; 7] и 12 [10; 15] мес. в группе сравнения (табл. 2). В основной группе было отмечено достоверное снижение уровня почти всех антикардиальных антител (за исключением антител к антигенам кардиомиоцитов, титр которых исходно был наименьшим, его снижение не достигло степени достоверности) непосредственно после курса плазмафереза. Эффект плазмафереза в отношении титра антител был достаточно стойким: в течение всего срока наблюдения сохранялось достоверное снижение уровня антител к антигенам эндотелия и проводящей системы, менее выраженное снижение титра АНФ, хотя к концу года наметилась тенденция к частичной утрате лабораторного эффекта плазмафереза (титры антител недостоверно возросли по сравнению с уровнем сразу после плазмафереза и через полгода после него). В группе сравнения было отмечено лишь достоверное снижение уровня антител к антигенам кардиомиоцитов через полгода.

Достижение хорошего лабораторного эффекта плазмафереза (снижение иммунной активности миокардита) позволило уменьшить агрессивность ИСТ миокардита у больных основной группы без утраты клинического эффекта: ГКС были назначены достоверно реже, чем в группе сравнения (см. табл. 1, рис. 1); по частоте назначения гидроксихлорохина и азатиоприна пациенты обеих групп достоверно не различались. У 5 (22,7%) больных терапия ГКС проводилась еще до выполнения плазмафереза. Кроме того, в основной группе оказалась вдвое ниже, чем в группе сравнения, средняя доза ГКС в пересчете на метилпреднизолон, различия были близки к достоверным ($p=0,055$). Следует отметить, что в обеих группах использовались невысокие (в сравнении с принятыми при лечении более тяжелых вариантов миокардита) дозы ГКС, чем объясняется отсутствие достоверной динамики титра большинства антикардиальных антител в группе сравнения.

Таблица 1. Исходные клинические данные, методы обследования и лечения пациентов основной группы и группы сравнения

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=26)
Пол м/ж (n)	7/15	5/21
Возраст, лет	59,1±12,5*	42,4±11,9*
Наличие иммунных заболеваний в анамнезе, n (%)	12 (54,5%)*	5 (19,2%)*
НЖЭ, n (%)	3 (13,6%)	4 (15,4%)
ЖЭ, n (%)	11 (50%)	12 (46,2%)
Исходное количество ЖЭ в сутки	5989 [2620; 11700]	8117 [3943; 17349]
ФП, n (%)	8 (36,4%)	10 (38,5%)
Давность заболевания, мес.	34,5 [12,8; 168]	29,0 [7; 78]
Ожирение, n (%)	4 (18,2%)	7 (26,9%)
Связь с приемом алкоголя, n (%)	4 (18,2%)	6 (23,1%)
Связь с инфекцией, n (%)	10 (45,5%)	17 (65,4%)
КДР ЛЖ, см	4,9±0,4	4,9±0,5
ФВ ЛЖ, %	59±4,7%*	63±6,5%*
Объем ЛП, мл	59 [41; 77]	47 [38,5; 59,5]
Объем ПП, мл	50 [36; 58]*	37,5 [30,3; 48,8]*
Толщина МЖП, мм	10 [8; 10,5]*	8 [7; 9]*
Антиаритмическая терапия на момент включения в исследование		
Бета-блокаторы, n (%)	13 (59,1%)*	22 (84,6%)*
Верапамил, n (%)	0	2 (7,7%)
Этацизин, n (%)	12 (54,5%)*	22 (84,6%)*
Аллапинин, n (%)	13 (59,1%)	15 (57,7%)
Хинидин, n (%)	1 (4,5%)	3 (11,5%)
Пропафенон, n (%)	6 (27,3%)	12 (46,2%)
Соталол, n (%)	17 (77,3%)	15 (57,7%)
Амиодарон, n (%)	12 (54,5%)	12 (46,2%)
Количество антиаритмических препаратов (в анамнезе)	3 [1,8; 5]	4 [2; 6]
Методы обследования		
МРТ сердца с гадолинием, n (%)	6 (27,3%)	7 (26,9%)
МСКТ сердца с в/в контрастированием, n (%)	6 (27,3%)	8 (30,8%)
Сцинтиграфия сердца, n (%)	12 (54,5%)	12 (46,2%)
Нагрузочный тест, n (%)	14 (63,6%)*	7 (26,9%)*
Коронароангиография, n (%)	7 (31,8%)	3 (11,5%)
Эндомиокардиальная биопсия, n (%)	0	5 (19,2%)
Иммуносупрессивная терапия		
ГКС до плазмафереза, n (%)	5 (22,7%)	—
Доза ГКС до плазмафереза (в пересчете на метилпреднизолон), мг/сут	4 [2,5; 11]	—
ГКС после включения в исследование, n (%)	10 (45,5%)*	19 (73,1%)*
Доза ГКС (в пересчете на метилпреднизолон), мг/сут	7 [3,5; 16]**	16 [10; 24]**
Гидроксихлорохин, n (%)	18 (81,8%)	20 (76,9%)
Азатиоприн, n (%)	4 (18,2%)	3 (11,5%)

* Различия между группами достоверны при $p \leq 0,05$.

** $p = 0,055$.

НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ФП — фибрилляция предсердий, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, ЛП — левое предсердие, ПП — правое предсердие, МРТ — магнитно-резонансная томография, МСКТ — мультиспиральная компьютерная томография, ГКС — глюкокортикостероиды. Данные представлены в виде $M \pm SD$ или в виде медианы и верхнего и нижнего квартилей

Таблица 2. Динамика уровня антикардиальных антител в основной группе и группе сравнения

Антикардиальные антитела	Основная группа				Группа сравнения		
	До плазмафереза	Непосредственно после плазмафереза	Через 6 [6; 7] мес.	Через 12 [10,8; 15] мес.	Исходно	Через 6 [4; 7] мес.	Через 12 [10; 15] мес.
Специфический АНФ	3 [0,8; 3]	1 [0; 3] *	2 [1; 3]	2 [0,8; 3]	0 [0; 2]	0 [0; 0,5]	0 [0; 2]
АТ к АГ эндотелия	2,5 [1,8; 3,3]	2 [1; 2]*	1 [1; 3]*	2 [1; 2,3]*	3 [2; 4]	2 [1; 3]	3 [1,5; 4]
АТ к АГ кардиомиоцитов	2 [2; 2]	2 [1; 2]	2 [2; 2]	2 [2; 2]	2,5 [2; 3]	2 [1; 2] *	2 [1; 3]
АТ к АГ гладкой мускулатуры	3 [2; 3]	2 [1; 2] *	2 [2; 3]	2 [2; 3]	1,5 [1; 2,5]	1 [1; 2]	2 [1; 2]
АТ к АГ волокон проводящей системы	3 [2; 3]	2 [2; 3] *	2 [2; 2]*	3 [2; 3]*	3 [2,8; 4]	3 [2; 4]	3 [2; 4]

Примечание. АГ — антигены, АТ — антитела; титр антител указан в размах по отношению к норме, АНФ — антинуклеарный фактор; * $p \leq 0,05$ по сравнению с исходным уровнем антител

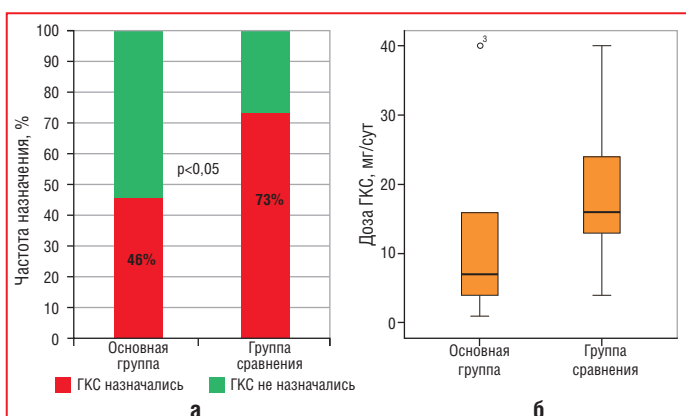


Рис. 1. Частота назначения ГКС (а) и дозы ГКС (б) в основной группе и группе сравнения после включения в исследование

В основной группе осложнений от проведения плазмафереза не наблюдалось, у одной пациентки на фоне ИСТ глюкокортикоидными в дозе 40 мг/сут было отмечено появление миопатии и сыпи. В группе сравнения у 9 пациентов было отмечено возникновение осложнений от приема ГКС (стероидный диабет, миопатия, гирсутизм и др.). Осложнения терапии ГКС стали основанием для коррекции доз или постепенной отмены препаратов и во всех случаях носили обратимый характер.

Далее оценивалась *клиническая эффективность комплексной терапии* (антиаритмической и ИСТ) у больных после плазмафереза в сопоставлении с группой сравнения. Контроль холтеровского мониторирования проводился в сроки непосредственно после плазмафереза, через 6 [5; 7] и 14

[12; 15] мес. в основной группе и через 6 [4,3; 8,8] и 12 [10; 15,5] мес. в группе сравнения. В основной группе у 18 пациентов (81,8%) было отмечено улучшение в виде уменьшения экстрасистолии на 75% и более и частоты ФП. В группе сравнения ответили на терапию 15 (57,7%) пациентов (рис. 2). При этом у 7 пациентов (32%) основной группы удалось полностью отменить антиаритмическую терапию за счет стойкого подавления активности основного заболевания (миокардита), чего ни разу не было достигнуто в группе сравнения.

Эффективность плазмафереза при разных видах нарушений ритма была различной (рис. 3). Из 3 пациентов с НЖЭ 2 ответили на лечение. У одной пациентки, не ответившей на лечение плазмаферезом, было отмечено уменьшение количества экстрасистол на 73%, что не позволило формально отнести ее в группу хорошего ответа на плазмаферез, однако к годовому сроку наблюдения ей была полностью отменена антиаритмическая терапия с учетом хорошего клинического эффекта (стойкого отсутствия НЖЭ). У 1 пациентки с НЖЭ было отмечено полное подавление экстрасистолии, и полностью отменена ИСТ, однако в течение полугода возникло несколько эпизодов желудочковой тахикардии, обусловленной наличием фиброзного очага в ЛЖ (по данным МРТ и электроанатомического картирования), по поводу чего была выполнена успешная РЧА.

У пациентов с ЖЭ (11 больных) был отмечен хороший ответ на лечение. При этом у 4 (36%) пациентов к концу срока наблюдения была полностью отменена ИСТ, у 3 (27%) полностью отменена антиаритмическая терапия, у 8 (73%) отмечено восстановление эффективности ранее неэффективной антиаритмической терапии и в качестве антиаритмиков после выполнения плазмафереза чаще всего использовались бета-блокаторы.

Хороший клинический ответ на плазмаферез отмечен у 5 (63%) пациентов с ФП. У 3 пациентов после плазмафереза и в течение всего срока наблюдения не было зарегистрировано ни одного пароксизма ФП, 2 пациентам была полностью отменена антиаритмическая терапия, у 3 стала эффективна ранее неэффективная терапия амиодароном. Успешная РЧА выполнена у 2 пациентов с отсутствием эффекта комплексной терапии, одному пациенту имплантирован электрокардиостимулятор в связи с признаками синдрома слабости синусового узла.

Из 10 пациентов с ФП ответили на лечение 6 (60%), при этом антиаритмическая терапия не была отменена ни у одного пациента, ИСТ была отменена у 1 пациента. Из 4 пациентов с НЖЭ ответил на лечение 1 (25%). Из 12 пациентов с ЖЭ ответили на лечение 8 (66,7%). У 5 пациентов была отменена антиаритмическая терапия, у 2 — ИСТ.

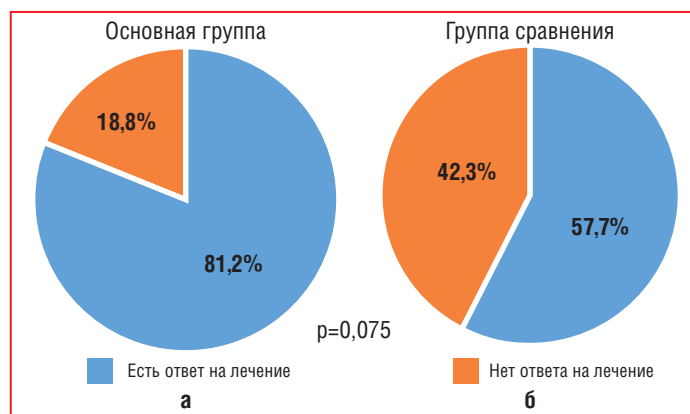


Рис. 2. Пациенты с хорошим ответом и без ответа на лечение в основной группе (а) и группе сравнения (б)

Далее были проанализированы возможные предикторы хорошего ответа на плазмаферез (табл. 3). Как отмечено выше, первым фактором, ассоциированным с хорошим ответом на плазмаферез, был непосредственно тип аритмии: наилучший ответ на плазмаферез был отмечен у пациентов с ЖЭ, близкий уровень эффективности — у пациентов с НЖЭ. Наличие ФП ассоциировалось с менее выраженной эффективностью комплексной терапии (как медикаментозной, так и плазмафереза).

Кроме того, хороший эффект плазмафереза ассоциировался с рядом признаков, которые характеризуют активность и давность миокардита. Отмечена связь хорошего эффекта плазмафереза с наличием связи дебюта заболевания с перенесенной инфекцией, меньшей давностью заболевания, а также более молодым возрастом (рис. 3), однако различия по этим параметрам не достигали степени достоверности.

Единственным достоверным предиктором эффективности плазмафереза у пациентов основной группы стал исходно высокий уровень антител к ядрам кардиомиоцитов (специфического АНФ). Его титр от 1:40 — 1:80 и выше (в норме он отсутствует) обладал чувствительностью 88,9% и специфичностью 100% в предсказании хорошего ответа на плазмаферез, AUC — 0,931 по данным ROC-анализа ($p=0,008$) (рис. 4).

Обсуждение

В настоящем исследовании впервые изучено применение терапевтического плазмафереза у пациентов с аритмическим вариантом миокардита в сопоставлении с группой сравнения. Отметим, что ранее исследования проводились в нескольких направлениях: применение плазмафереза у больных с устойчивыми к лечению аритмиями различной этиологии, а также у пациентов с тяжелым (декомпенсированным) или высокоиммунным (эозинофильным, лекарственным, в рамках системных иммунных заболеваний) вариантами миокардита, основным проявлением которых является, наряду с возможными аритмиями и блокадами, развитие синдрома дилатационной кардиомиопатии и сердечной недостаточности [5].

В литературе встречаются лишь единичные упоминания успешного применения методов афереза в составе комплексной терапии аритмий, обусловленных воздействием аутоантител к различным антигенам сердца: так, недавно описана серия из 12 случаев врожденных блокад у детей с антителами к антигенам проводящей системы (SSA/Ro и SSB/La), которых относительно успешно лечили недельным курсом плазмафереза, в/в вливании иммуноглобулина и малыми дозами бетаметазона (после 3 лет наблюдения стимуляторы имплантированы половине детей с врожденной блокадой III степени, при II степени блокады вмешательств не потребовалось) [8]. Той же группой авторов плазмаферез в составе комбинированной терапии был с успехом применен у беременной женщины с АВ-блокадой, обусловленной наличием аутоантител к SSA/Ro и SSB/La [9]. Применение плазмафереза при врожденных блокадах в рамках системной красной волчанки (при которой вырабатываются указанные виды антител) описано и в других исследованиях [10]. Вместе с тем работ по изучению эффекта плазмафереза при более широком спектре иммунно-воспалительных нарушений ритма сердца в литературе по-прежнему нет.

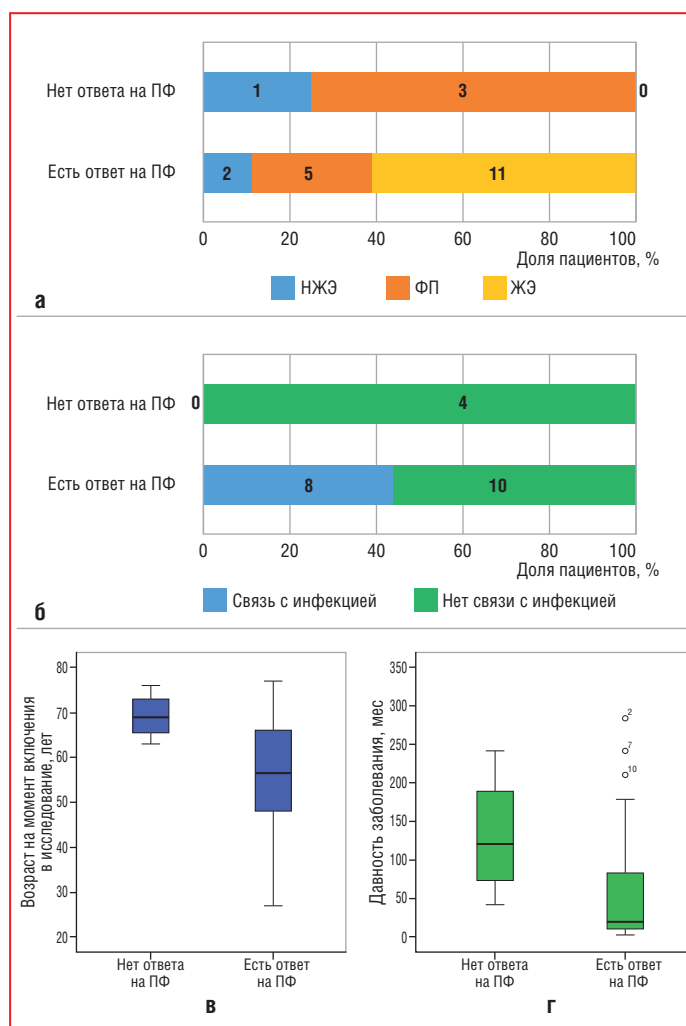


Рис. 3. Факторы, связанные с хорошим ответом на плазмаферез (ПФ): а — связь ответа с типом аритмии; б — связь ответа и развития заболевания с перенесенной инфекцией; в — связь ответа с возрастом пациентов; г — связь ответа с давностью заболевания.

Примечание. НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ФП — фибрилляция предсердий, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия

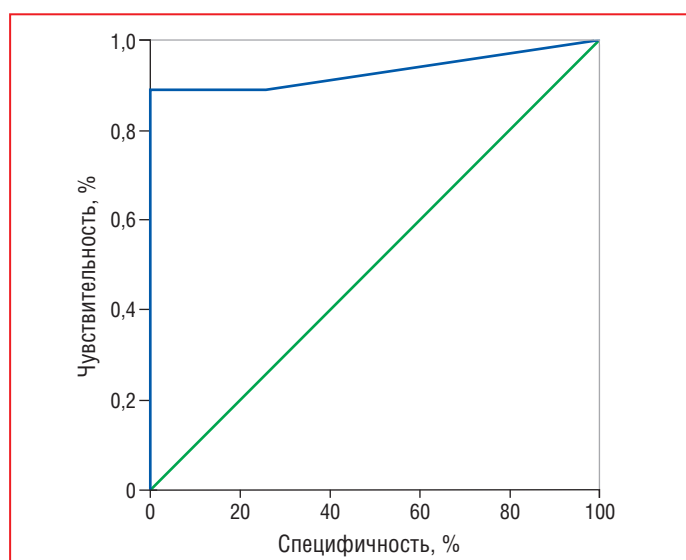


Рис. 4. Предсказательное значение титра специфического АНФ от 1:40–1:80 и выше в отношении эффекта плазмафереза (ROC-анализ)

Таблица 3. Сравнение различных параметров у пациентов с хорошим и плохим ответом на лечение

Параметр	Основная группа			Группа сравнения		
	Есть ответ	Нет ответа	p	Есть ответ	Нет ответа	p
НЖЭ, n (%)	2 (11,1%)	1 (25%)	0,464	1 (6,7%)	3 (27,3%)	0,384
ЖЭ, n (%)	11 (61,1%)	0	0,027	8 (53,3%)	4 (36,4%)	0,474
ФП, n (%)	5 (27,8%)	3 (75%)	0,166	6 (40%)	4 (36,4%)	0,878
Наличие системных иммунных заболеваний в анамнезе, n (%)	8 (44,4%)	4 (100%)	0,044	4 (26,7%)	1 (9,1%)	0,474
Наличие некомпактного миокарда, n (%)	0	1 (25%)	0,030	0	0	1
Связь развития заболевания с употреблением алкоголя, n (%)	4 (22,2%)	0	0,297	6 (40%)	0	0,087
Острое начало, n (%)	10 (55,6%)	1 (25%)	0,269	13 (86,7%)	11 (100%)	0,574
Микроваскулярная ишемия (стенокардия), n (% от числа выполненных нагрузочных тестов)	1 (9,1%)	2 (66,7%)	0,170	1 (33,3%)	1 (25%)	0,857
Степень гипертонии	0 [0; 3]	3 [1,5; 3]	0,098	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0,610
Фибриноген, г/л	3,2 [2,8; 4]	—	0,264	3,4 [2,8; 3,8]	2,9 [2,6; 3,6]	0,250
Холестерин, ммоль/л	5,2 [4,7; 6]	4,7 [4; 5,8]	0,362	4,9 [4,3; 6,6]	0 [0; 1]	0,456
Триглицериды, ммоль/л	1,1 [0,8; 1,6]	1,5 [1,2; 2,9]	0,144	1,3 [1; 2,1]	1,6 [1; 2,6]	0,571
Исходный специфический АНФ	1:160 [1:80; 1:160]	0 [0; 1:40]	0,005	0 [0; 1:80]	0 [0; 1:80]	1
Конечный специфический АНФ	1:80 [1:40; 1:160]	—	0,791	0 [0; 1:160]	0 [0; 1:80]	0,702
Количество антиаритмиков, n (%)	3 [1; 3]	5,5 [3,5; 6]	0,066	3 [2; 5]	4 [3; 6]	0,357
Применение амиодарона, n (%)	9 (50%)	3 (75%)	0,484	5 (33,3%)	7 (63,6%)	0,198
Исходная ЧСС уд/мин	75 [68; 83]	60,5 [51,5; 70,3]	0,049	76,5 [74,8; 90,3]	85 [76; 90]	0,373
Исходный QRS (мсек)	96 [87; 107,5]	80 [80; 83]	0,004	90 [80; 100]	110 [90; 100]	0,646
Отсроченное накопление (КТ/МРТ), n (% от числа выполненных исследований)	5 (50%)	0	0,190	5 (83,3%)	2 (33,3%)	0,180
КДР ЛЖ, см	4,9 [4,7; 5,3]	4,6 [4,3; 5,1]	0,275	4,7 [4,4; 5,4]	5 [4,7; 5,3]	0,721
Объем ЛП, мл	62,5 [41,3; 89,8]	50,5 [39,5; 66]	0,437	41,5 [37,3; 60,8]	53 [46; 59]	0,443
Объем ПП, мл	50 [36; 58]	—	0,426	35,5 [30; 56,3]	43 [35,5; 48,3]	0,602
ФВ ЛЖ, %	61 [56,5; 62]	61 [60; 65]	0,317	62 [58; 71]	62 [59; 68]	0,838
Толщина МЖП, мм	9 [8; 11]	10 [8,5; 10,8]	0,763	8 [7; 9]	8 [7; 9]	0,723

НЖЭ — наджелудочковая экстрасистолия, ЖЭ — желудочковая экстрасистолия, ФП — фибрилляция предсердий, АНФ — антинуклеарный фактор, КТ — компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, МЖП — межжелудочковая перегородка, КДР ЛЖ — конечно-диастолический размер левого желудочка, ПП — правое предсердие, ЛП — левое предсердие

Единственное целенаправленное исследование эффективности плазмафереза у больных с медикаментознорезистентными нарушениями ритма проведено нами (А.В. Недоступ, А.Г. Рагимов) совместно с Д.А. Царегородцевым на рубеже 2000-х годов [6]. В исследование вошли 52 пациента с нарушениями ритма различной этиологии, лишь в 19,6% случаев аритмии были расценены как идиопатические, у остальных в качестве причины нарушений ритма рассматривались ИБС, пороки и другие структурные заболевания сердца, среди которых упоминаются миокардиодистрофии и постмиокардитический кардиосклероз (у части больных ретроспективно можно предполагать наличие миокардита). В качестве возможных «гуморальных аритмогенных факторов» изучены неэстерифицированные жирные кислоты, продукты перекисного окисления липидов, реологические характеристики крови, однако найти бесспорный гуморальный маркер, ответственный за развитие аритмий и чувствительный к плазмаферезу, не удалось.

Установлено, что на эффективность плазмафереза влияли преимущественно негуморальные факторы: этиология и вид аритмии (результаты были лучше при наличии ИБС и ФП), размеры левого предсердия, сочетанная медика-

ментозная антиаритмическая терапия; из гуморальных факторов лишь уровень холестерина и триглицеридов оказались связаны с результатом лечения. Иммунные маркеры как предикторы ответа на плазмаферез в данной работе не изучались, хотя предполагалось, что в преодолении резистентности к антиаритмикам, достигнутой у ряда больных, может играть роль удаление антител к препаратам. Соответственно ИСТ не назначалась; кроме того, в работе отсутствовала группа сравнения.

При различной этиологии аритмий и отсутствии очевидной точки приложения плазмафереза его эффективность составила в данном исследовании 50%, эффект в среднем сохранялся в течение 3 мес., что меньше, чем в нашей работе: хороший эффект плазмафереза отмечен нами у 81,8% пациентов, причем он сохранялся в течение всего срока наблюдения в среднем до года (максимально 45 мес.). Интересно, что в работе Д.А. Царегородцева и соавт. худший эффект был получен у больных с экстрасистолией (в сравнении с ФП), причины чего можно искать в различной (преимущественно невоспалительной?) ее этиологии. Объяснением более высокой эффективности плазмафереза в нашем исследовании (в целом и у пациентов с различными видами аритмий) могут служить два об-



МОЩНЫЙ СОЮЗ

ДЛЯ СНИЖЕНИЯ АД
В ТЕЧЕНИЕ 24 ЧАСОВ^{1,2}

**АЗИЛСАРТАН
ПРЕВОСХОДИТ
ДРУГИЕ САРТАНЫ***
В АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОМ
ЭФФЕКТЕ^{3,4}

**ХЛОРТАЛИДОН
ИМЕЕТ ОБШИРНУЮ
ДОКАЗАТЕЛЬНУЮ БАЗУ⁵⁻⁹**
ПО СНИЖЕНИЮ РИСКА ССО**
У ПАЦИЕНТОВ С АГ


Эдарби® Кло
азилсартана медоксомил + хлорталидон

МОЩНЫЙ СОЮЗ

Реклама

Сокращённая информация по применению

Торговое название: Эдарби® Кло. **Международное непатентованное или группировочное название:** азилсартана медоксомил + хлорталидон. **Лекарственная форма и дозировка:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг; 40 мг + 25 мг. **Показания к применению:** эссенциальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к действующим веществам и другим компонентам препарата; рефрактерная гипотензия; рефрактерная гипонатриемия; анурия; беременность и период грудного вскармливания; одновременный приём препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с сахарным диабетом и/или умеренными и тяжёлыми нарушениями функции почек (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² площади поверхности тела); одновременное применение с ингибиторами АПФ у пациентов с диабетической нефропатией; тяжёлые формы сахарного диабета; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены); нарушения функции печени тяжёлой степени (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью) (отсутствует опыт применения); почечная недостаточность тяжёлой степени (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин) (отсутствует опыт применения). **Способ применения и дозы:** препарат Эдарби® Кло принимают внутрь один раз в сутки независимо от времени приёма пищи. Рекомендованная начальная доза препарата Эдарби® Кло составляет 40 мг азилсартана медоксомила + 12,5 мг хлорталидона 1 раз в сутки. При необходимости дополнительного снижения АД дозу препарата Эдарби® Кло можно увеличить до максимальной 40 мг азилсартана медоксомила + 25 мг хлорталидона 1 раз в сутки. Препарат Эдарби® Кло следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. **Побочное действие:** очень часто: повышение концентрации креатинина, гиперлипидемия, гипонатриемия; часто: головокружение, постуральное головокружение, обморок (синкопе), выраженное снижение АД, диарея, тошнота, гиперурикемия, повышение концентрации мочевины, повышенная утомляемость, периферические отеки, повышение активности креатининфосфокиназы, потеря аппетита, желудочно-кишечные расстройства, крапивница, гипомagnesемия, снижение потенции. **Полный перечень побочных эффектов содержится в инструкции по применению.** **С осторожностью:** тяжёлая хроническая сердечная недостаточность (IV функциональный класс по классификации NYHA); нарушение функции почек (КК более 30 мл/мин); нарушение функции печени лёгкой и умеренной степени (5–9 баллов по шкале Чайлд-Пью); двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерий единственной функционирующей почки; ишемическая кардиомиопатия; ишемические цереброваскулярные заболевания; состояние после трансплантации почки; состояние, сопровождающееся снижением объёма циркулирующей крови (в том числе рвота, диарея, приём высоких доз диуретиков), а также у пациентов, соблюдающих диету с ограничением поваренной соли; первичный гиперальдостеронизм; гиперурикемия и подагра; бронхиальная астма; системная красная волчанка; стеноз аортального и митрального клапанов; гипертрофическая обструктивная кардиомиопатия; возраст старше 75 лет; гипонатриемия, гипонатриемия. **Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.** № RU/EDA/0618/0019

*По сравнению с валсартаном и олесартаном. **ССО – сердечно-сосудистые осложнения. **1.** Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Эдарби® Кло, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг + 12,5 мг, 40 мг + 25 мг. Рег. уд. ЛП-002941 от 02.04.2015. **2.** Cushman WC, et al. Hypertension. 2012; 60: 310–318. **3.** Sica D, et al. J. Clin. Hypertens. 2011; 13: 467–472. **4.** White WB, et al. Hypertension. 2011; 57: 413–420. **5.** Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. JAMA. 1979; 242: 2562–2571. **6.** Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. Circulation. 1990; 82: 1616–1628. **7.** Dorsch M P, et al. Hypertension. 2011; 51: 689–694. **8.** SHEP Cooperative Research Group. JAMA. 1991; 265: 3255–3264. **9.** ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. JAMA. 2002; 288: 2981–2997.



ООО «Тakeda Фармасьютикалс»: 119048, Москва, ул. Усачёва, д. 2, стр. 1
Тел. + 7 (495) 933 5511; факс + 7 (495) 502 1625
Рег. уд. ЛП-002941. Дата выпуска рекламы: октябрь 2018 г. RU/EDA/0618/0022

стоятельства: иммунно-воспалительная этиология и наличие у всех пациентов исходного субстрата для воздействия плазмафереза (высоких титров антикардиальных антител), а также назначение ИСТ, которая позволила не только сохранить достигнутый иммунологический и клинический эффект плазмафереза, но и полностью отменить антиаритмики у каждого третьего больного.

Эффект от проведения плазмафереза был получен нами не у всех больных, что делало целесообразным поиск предикторов его эффективности. Худший результат комплексного лечения у пациентов с ФП представляется закономерным: у больных с миокардитом субстратом данной аритмии служат нередко необратимые изменения миокарда — фиброз и липоматоз, что подтверждают и результаты биопсии миокарда правого желудочка у 5 больных из группы сравнения. Четкой корреляции эффекта плазмафереза с наличием отсроченного накопления по данным МРТ или МСКТ сердца нами не отмечено, что может объясняться невысокой чувствительностью данных методик при аритмическом варианте миокардита (в сравнении с острым и инфарктоподобными вариантами) [11]. Подтверждением роли необратимых структурных изменений в миокарде в отсутствии эффекта плазмафереза служит тот факт, что эффективность плазмафереза ассоциировалась с более молодым возрастом и с меньшей давностью заболевания наших пациентов.

Единственным достоверным предиктором эффективности плазмафереза стал исходно высокий уровень специфического АНФ: в титре 1:40–1:80 и более он обладал высокой чувствительностью и специфичностью. Этот вид антикардиальных антител отражает высокую иммунную активность болезни (его морфологическим эквивалентом является эмпериполезис с лизисом ядер кардиомиоцитов), что позволяет напрямую связывать эффект плазмафереза с уменьшением иммунной активности миокардита. Не отмечено корреляции клинического эффекта с промежуточными и конечными титрами антикардиальных антител, однако этот факт может объясняться более сложным, чем механическое удаление из крови антител, эффектом плазмафереза. В частности, можно предполагать преимущественное удаление АНФ и других видов антител из тканей (миокарда) с поддержанием определенной их концентрации в крови.

Тем не менее снижение титра антикардиальных антител в группе плазмафереза было достоверным и сохранялось на протяжении всего срока наблюдения. Отсутствие такого снижения в группе сравнения можно рассматривать как одну из ведущих причин меньшей эффективности лечения в группе сравнения. Несмотря на достоверно более молодой возраст пациентов группы сравнения, эффективность лечения была выше в основной группе (81,8% против 57,7%). Обращает на себя внимание более высокая частота встречаемости сопутствующих аллергических и иммунных заболеваний у пациентов основной группы, что, вероятно, отражало большую иммунную активность у этих пациентов и могло способствовать лучшему ответу на лечение. В одной из работ у пациентов с ФП, которым проводилось лечение ГКС, отмечена связь высокого уровня СРБ и частоты ФП, причем лечение ГКС снижало частоту пароксизмов ФП и уровень СРБ [4].

Очень значимым результатом нашего исследования явился лучший эффект в группе плазмафереза при одновременном использовании менее агрессивной, чем в группе

сравнения, ИСТ: терапия стероидами проводилась в основной группе достоверно реже и в более низких дозах. Используемые в основной группе дозы ГКС были существенно ниже средних, в то время как средняя доза ГКС (16 мг/сут) в группе сравнения хотя и не является высокой, но сопряжена с реальным риском развития побочных эффектов. Нам представляется, что полученные результаты позволяют рекомендовать плазмаферез в качестве дополнительного и весьма эффективного метода лечения аритмического варианта миокардита, особенно при наличии устойчивой к лечению аритмии, высокой иммунной активности и нежелательности назначения средних и высоких доз ГКС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хороший клинический эффект в виде уменьшения количества экстрасистол и/или частоты ФП на 75% и более отмечен у 81,8% пациентов после плазмафереза и у 57,7% пациентов группы сравнения ($p=0,075$). Наиболее значимый эффект отмечен у пациентов с ЖЭС (все пациенты с ЖЭС ответили на лечение). Полностью была отменена антиаритмическая терапия у 7 (32%) пациентов основной группы, у остальных больных, ответивших на лечение, восстановился эффект ранее неэффективных антиаритмиков. Исходное повышение специфического АНФ 1:40–1:80 и более (т. е. выявление АНФ в любом титре) являлось предиктором эффективности плазмафереза (AUC — 0,931, чувствительность — 88,9%, специфичность — 100%). Применение плазмафереза позволило достоверно реже использовать ГКС в основной группе, чем в группе сравнения (45,5% против 73,1%, $p<0,05$) и назначать ГКС в более низких дозах (7 [3,5; 16] против 16 [10; 24], $p=0,055$).

Литература

1. Caforio A.L., Pankuweit S., Arbustini E. et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases // *Eur Heart J*. 2013. Vol. 34(33). P.2636–2648.
2. Pieroni M., Smaldone C., Bellocchi F. Myocarditis Presenting with Ventricular Arrhythmias: Role of Electroanatomical Mapping-Guided Endomyocardial Biopsy in Differential Diagnosis // *Myocarditis by Dr. Daniela Cihakova*. Intech Open. 2011. 428. P.365–386.
3. Mitrofanova L.B., Orshanskaya V., Ho S.Y. et al. Histological evidence of inflammatory reaction associated with fibrosis in the atrial and ventricular walls in a case-control study of patients with history of atrial fibrillation // *Europace*. 2016. Vol. 18 (suppl 4). P.156–162.
4. Lewek J., Kaczmarek K., Cygankiewicz I. Inflammation and arrhythmias: potential mechanisms and clinical implication // *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2014. Vol. 12(9):107. P.7–85.
5. Schwartz J., Winters J.L., Padmanabhan A. et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice — evidence-based approach from the writing committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue // *J Clin Apher*. 2013. Vol. 28(3). P.145–284.
6. Недоступ А.В., Царегородцев Д.А., Рагимов А.А. и др. Использование плазмафереза при лечении нарушений ритма сердца, резистентных к лекарственной терапии // *Терапевтический архив*. 2002. Т.74. №12. С.41–46 [Nedostup A.V., Czaregorodcev D.A., Ragimov A.A., i dr. Ispol'zovanie plazmafereza pri lechenii narushenij ritma serdca, rezistentny'x k lekarstvennoj terapii // *Terapevticheskij arxiv*. 2002. Т.74. №12. С.41–46 (in Russian)].
7. Благова О.В., Осипова Ю.В., Недоступ А.В. и др. Клинические, лабораторные и инструментальные критерии миокардита, установленные в сопоставлении с биопсийным исследованием миокарда (алгоритм неинвазивной диагностики) // *Терапевтический архив*. 2017. Т.89. №9. С.30–40 [Blagova O.V., Osipova Yu.V., Nedostup A.V. i dr. Klinicheskie, laboratorny'e i instrumental'ny'e kriterii miokardita, ustanovlennyye v sopostavlenii s biopsijnym issledovaniem miokarda (algoritm neinvazivnoj diagnostiki) // *Terapevticheskij arxiv*. 2017. Т.89. №9. С.30–40 (in Russian)].
8. Ruffatti A., Cerutti A., Favaro M. et al. Plasmapheresis, intravenous immunoglobulins and bethametasone — a combined protocol to treat autoimmune congenital heart block: a prospective cohort study // *Clin Exp Rheumatol*. 2016. Vol. 34(4). P.706–713.
9. Tonello M., Ruffatti A., Marson P. et al. Plasma exchange effectively removes 52- and 60-kDa anti-Ro/SSA and anti-La/SSB antibodies in pregnant women with congenital heart block // *Transfusion*. 2015. Vol. 55(7). P.1782–1786.

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

Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения

К.м.н. Г.Ж. Суранова¹, к.м.н. Э.С. Майназарова², профессор Р.Р. Тухватшин³

¹Международная высшая школа медицины, Бишкек

²НИИ молекулярной биологии и медицины МЗ КР, Бишкек

³«КГМА им. И.К. Ахунбаева», Бишкек

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить уровни про- и противовоспалительных цитокинов — интерлейкина 6, интерлейкина 10 (ИЛ-6, ИЛ-10) у больных атеросклерозом периферических сосудов, проживающих в горных условиях вблизи урановых хвостохранилищ.

Материал и методы: в исследование включены 73 пациента: основная группа — 27 пациентов, проживающих вблизи урановых хвостохранилищ и страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и артериальной гипертензией (АГ); контрольная группа 1 — 31 пациент с АГ; контрольная группа 2 — 20 здоровых лиц.

Заполнялась специально разработанная карта, проводилось определение состояния периферических артерий, исследование уровней цитокинов.

Результаты и обсуждение: статистически значимое увеличение значений ИЛ-6 в крови у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей с сопутствующей артериальной гипертензией (АГ), проживающих на загрязненной радионуклидами урана территории, выявлено в группе пациентов с триглицеридемией, гиперхолестеринемией и при нормолипидемии, механизмы которых необходимо исследовать в дальнейшем. Регистрация ИЛ-10 на уровне референсных значений свидетельствует о подавлении противовоспалительных механизмов иммунного реагирования в условиях гипоксии и радионуклидной нагрузки. Однако высокое содержание ИЛ-10 ($11,3 \pm 1,0$) при увеличении концентрации общего холестерина (ХС) выше $6,2$ ммоль/л, возможно, свидетельствует о реактивной стимуляции Т-лимфоцитов, ответственных за продукцию цитокинов, за счет усиления повреждающих этиологических факторов, таких как избыток общего ХС, ХС ЛПНП, высокого системного артериального давления, радионуклидной нагрузки и гипоксии. У больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на фоне АГ цитокиновое соотношение достоверно выше, чем у здоровых лиц и пациентов с АГ.

Заключение: пациенты с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и сопутствующей АГ, проживающие на загрязненной радионуклидами урана территории, имея в наличии повышенное содержание провоспалительных цитокинов, при наличии даже гемодинамически незначимых форм облитерирующего атеросклероза без окклюзии и стеноза, должны быть отнесены к группе высокого риска прогрессирования атеросклеротического процесса.

Ключевые слова: цитокины, интерлейкин-6, интерлейкин-10, атеросклероз, периферические сосуды, среднегорье, урановые хвостохранилища.

Для цитирования: Суранова Г.Ж., Майназарова Э.С., Тухватшин Р.Р. Анализ уровней цитокинов у больных атеросклерозом периферических сосудов в условиях техногенного загрязнения // PMJ. 2018. № 11(1). С. 27–30.

ABSTRACT

Analysis of cytokine levels in patients with atherosclerosis of peripheral vessels under conditions of technological pollution
G.Zh. Suranova¹, E.S. Maynazarova², R.R. Tuhvatshin³

¹International School of Medicine, Bishkek

²Research Institute of Molecular Biology and Biophysics, Bishkek

³Ahunbayev Kyrgyz State Medical Academy, Bishkek

Aim: to study the levels of pro- and anti-inflammatory cytokines of interleukins 6, 10 (IL-6, IL-10) in patients with atherosclerosis of peripheral vessels living in mountainous conditions near uranium tailing dumps.

Patients and Methods: 73 patients were included in this study: main group (MG) — 27 patients living near uranium tailing dumps and suffering from obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities and hypertension (H), control group 1 (CG-1) — 31 patients with H, control group 2 (CG-2) — 20 healthy persons.

The following actions were conducted: filling in of a specially designed case record, determination of a state of peripheral arteries, study of cytokine levels.

Results and Discussion: a statistically significant increase of IL-6 values in the blood of patients with obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremity with concomitant hypertension, living on the territory contaminated with uranium radionuclides, was found in the group with triglyceridemia, hypercholesterolemia and normolipidemia, which mechanisms should be investigated further. Registration of IL-10 at the level of reference values indicates the suppression of anti-inflammatory immune response

mechanisms under conditions of hypoxia and radionuclide load. However, a high content of IL-10 (11.3 ± 1.0) with an increase in the concentration of total cholesterol (C) above 6.2 mmol/l may indicate a reactive stimulation of T-lymphocytes responsible for the production of cytokines, by increasing the disturbing etiological factors such as an excess of total C, C-LDL, high systemic arterial pressure, radionuclide load and hypoxia. In patients with obliterating atherosclerosis of vessels of the lower extremities, affected by hypertension, the cytokine ratio is significantly higher than in healthy persons and patients with hypertension.

Conclusion: *patients with obliterating atherosclerosis of the lower extremity vessels with concomitant hypertension living on the territory contaminated with uranium radionuclides, having a high content of pro-inflammatory cytokines, even with hemodynamically insignificant forms of obliterating atherosclerosis without occlusion and stenosis, should be considered to a high-risk group of the atherosclerotic process progression.*

Key words: *cytokines, interleukin-6, interleukin-10, atherosclerosis, peripheral vessels, middle mountains, uranium tailing dumps.*

For citation: Suranova G.Zh., Maynazarova E.S., Tuhvatshin R.R. Analysis of cytokine levels in patients with atherosclerosis of peripheral vessels under conditions of technological pollution // RMJ. 2018. № 11(1). P. 27–30.

ВВЕДЕНИЕ

Особенностью экологии Кыргызской Республики является наследие горно-обогатительных комбинатов по производству урана в бытность Советского Союза в виде радиоактивных хвостохранилищ [1]. Несмотря на обширные массивы данных радиационной эпидемиологии, позволяющие с определенной точностью дать оценку радиогенного риска для ситуации острого облучения, риск развития атеросклеротического поражения периферических сосудов в ситуации хронического попадания в организм радионуклидов при низких мощностях дозы в условиях горного климата до настоящего времени окончательно не определен и нуждается в дальнейшем изучении.

Проблема развития атеросклероза на фоне радиации является одной из актуальных в современной медицине в связи с продолжительностью латентного течения и выраженностью неблагоприятных исходов [2–5].

Атеросклеротическая модификация сосудов во многом обуславливается нарушением функции эндотелия и увеличением ее проницаемости, пролиферацией миоцитов сосудистой стенки, индуцируемой артериальной гипертензией (АГ), изменением гемодинамики, значительным увеличением в крови липопротеинов, богатых холестерином (ХС), курением, гипоксией, радиацией и др. В норме узкие межэндотелиальные промежутки под влиянием поступающих в кровь различных вазоактивных веществ раскрываются и частички липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) проникают в интиму артерий и подвергаются модификации. Окисленные (модифицированные) ЛПНП, являясь индукторами атеросклероза и воздействуя на лейкоциты циркулирующей крови и эндотелиальные клетки, вызывают экспрессию на их поверхности адгезивных молекул. Происходит адгезия моноцитов циркулирующей крови к эндотелиоцитам с их последующей миграцией в интиму, далее они захватывают модифицированные ЛПНП и превращаются в пенистые клетки; в то же время происходит взаимодействие тромбоцитов с эндотелиальными клетками, стимуляция гладкомышечных клеток и накопление в очаге атеросклеротического поражения лимфоцитов, продуцирующих про- и противовоспалительные цитокины.

Инфильтрирующие сосудистую стенку клетки, активированные адгезивными молекулами и цитокинами, сами становятся источником различных провоспалительных и фиброгенных факторов.

По данным Н.В. Бутомо и соавт. (2004) [6], важным аспектом действия ионизирующего излучения является влияние на систему цитокинов, особенно увеличивается выработка интерлейкинов ИЛ-1, ИЛ-6, фактора некроза опухоли α . Вмешательство в систему цитокиновой регуляции формирования и функционирования иммунитета обуславливает новый, измененный характер ее взаимодействия с другими регуляторными системами организма.

Известно, что одним из ключевых цитокинов, играющих важную роль в воспалительных и иммунных реакциях в очаге атеросклеротического поражения, оказывающих мощное деструктивное воздействие на эндотелий и соединительнотканые структуры сосудов и имеющих значение для раннего прогнозирования высокого риска возникновения серьезных сердечно-сосудистых событий, является ИЛ-6 [7–11].

Роль же противовоспалительных цитокинов в патогенезе атеросклероза изучена недостаточно. По данным современных авторов, ИЛ-10, продуцируемый активированными лимфоцитами, макрофагами и тканевыми базофилами, является одним из основных ингибиторов синтеза противовоспалительных цитокинов [7].

Таким образом, целью исследования явилось изучение уровней про- и противовоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 у больных атеросклерозом периферических сосудов, проживающих в горных условиях вблизи урановых хвостохранилищ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включены 73 пациента в возрасте от 38 до 85 лет. В основную группу (ОГ) вошли 27 пациентов, проживающих в условиях среднегорья вблизи урановых хвостохранилищ и страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей с сопутствующей АГ, средний возраст которых составил $62,6 \pm 2,1$ года. Группа сравнения (контрольная группа-1, КГ-1) была представлена 31 пациентом с АГ, средний возраст $61,6 \pm 1,21$ года. В качестве контрольной группы-2 (КГ-2) для сопоставления использовали референсные нормы 20 практически здоровых лиц, не страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы, средний возраст $64,0 \pm 5,18$ года.

Антропометрические показатели, возрастной диапазон, данные сопутствующих заболеваний и продолжительность проживания на загрязненной территории всех пациентов статистически значимо не отличались во всех трех группах.

Критерии включения: пациенты с атеросклерозом сосудов нижних конечностей, АГ, здоровые лица.

Критерии исключения: хроническая сердечная недостаточность, нарушение мозгового кровообращения, онкологические заболевания, прием противовоспалительных, гиполипидемических средств и препаратов, влияющих на свертывающую систему крови.

Проводилось заполнение специально разработанной карты на основании информации, полученной в ходе анкетирования, анализа амбулаторных карт и обследования: данные анамнеза жизни, антропометрические данные, результаты лабораторных исследований (липидный спектр, свертывающая система крови), определение состояния периферических артерий с помощью дуплексного сканирования и измерения лодыжечно-плечевого индекса (менее 0,90).

Исследуемые уровни цитокинов определяли одномоментно в дублях у всех больных. Для этого забор венозной крови осуществлялся из локтевой вены в количестве 20 мл не ранее чем через 12 ч после последнего приема пищи. С целью получения сыворотки проводилось центрифугирование венозной крови. После отделения сыворотку замораживали и хранили при температуре минус 20 °С. Затем, по мере накопления достаточного количества проб с сывороткой, концентрацию цитокинов определяли методом трехстадийного сендвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к цитокинам с помощью набора реактивов: А-8768 для ИЛ-6 и А-8774 для ИЛ-10 в лаборатории Научно-исследовательского института молекулярной биологии и медицины.

Статистическую обработку данных выполняли с использованием пакета прикладных программ SPSS-16 и программы MS Excel 2010. Для проверки нормальности распределения применялся критерий Шапиро — Уилка. Использовались непараметрические методы статистики, результаты описательной обработки представляли в виде среднего значения и ошибки среднего значения ($M \pm m$). Достоверными принимали значения при $p < 0,05$.

Исследование было одобрено этическим комитетом научно-производственного объединения «Профилактическая медицина» Министерства здравоохранения Кыргызской Республики (закключение № 7 от 16 ноября 2017 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о содержании цитокинов в крови у исследуемых групп представлены в таблице 1. При анализе содержания цитокинов в крови у обследованных жителей, проживающих в техногенно загрязненной среде, средние уровни показателей ИЛ-6 и ИЛ-10 ($46,47 \pm 4,8$ и $5,2 \pm 0,72$ пг/мл соответственно) не превышали нормативных индексов согласно инструкции набора (0–50 пг/мл), несмотря на значительные размахи диапазона значений ИЛ-6 (от 2,09 до 291 пг/мл).

Содержание провоспалительного цитокина ИЛ-6 у пациентов с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей с сочетанной АГ превышало аналогичные показатели в КГ-1 в 1,83 раза и в КГ-2 — в 43,61 раза.

Установлено, что уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в сыворотке крови во всех обследо-

Таблица 1. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов, $M \pm m$

Показатель	ОГ (n=27)	КГ-1 (n=31)	КГ-2 (n=20)	Уровень значимости (p)*
ИЛ-6, пг/мл	$123 \pm 10,01$	$67,19 \pm 9,5$	$2,82 \pm 0,21$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-10, пг/мл	$5,9 \pm 1,2$	$5,43 \pm 0,7$	$5,35 \pm 0,51$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
ИЛ-6/ИЛ-10	$22,91 \pm 5,46$	$11,94 \pm 3,67$	$0,44 \pm 0,07$	$p_{1-2} < 0,001,$ $p_{1-3} > 0,05,$ $p_{2-3} < 0,001$

Примечание: * здесь и в таблицах 2, 3 индекс 1 – ОГ, 2 – КГ-1, 3 – КГ-2

емых группах был в пределах физиологической нормы, значимых различий между группами не выявлено ($p > 0,05$).

В рамках изучаемого вопроса исследовалось соотношение про- и противовоспалительных цитокинов во всех исследуемых группах. Известно, что в оценке состояния иммунной системы большое значение придается величине цитокинового отношения ИЛ-6/ИЛ-10, имеющего диагностическое и практическое значение, информирующего о дисфункции иммунной защиты и выраженности воспалительного процесса на доклинических стадиях развития патологии [12].

В результате анализа параметров цитокинового отношения ИЛ-6/ИЛ-10 в сыворотке крови у больных ОГ выявлено высокое значение данного показателя по сравнению со значениями в КГ-1 и КГ-2. Отмечена тенденция к более высоким показателям ИЛ-6/ИЛ-10 в крови у пациентов с гипертонической болезнью ($11,94 \pm 3,67$ пг/мл), чем у здоровых лиц ($0,44 \pm 0,07$ пг/мл).

Учитывая важную роль иммунного воспаления и нарушений холестерина обмена в развитии атеросклероза, проведен анализ цитокинов ИЛ-6, ИЛ-10 и цитокинового индекса в зависимости от нормолипидемии, гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии.

Выявлено, что при нормолипидемии, когда содержание общего ХС регистрировалось на уровне $< 5,0$ ммоль/л, триглицеридов — ниже 1,7 ммоль/л и содержание ХС ЛПВП было выше 1,0 ммоль/л, определялся высокий уровень ИЛ-6 в ОГ и в КГ-1, который статистически значимо отличался от уровня обследуемых пациентов КГ-2 (табл. 2).

Данные о содержании цитокинов крови больных периферическим атеросклерозом (ОГ) и АГ (КГ-1) в зависимости от нарушений липидного спектра, за исключением показателей здоровых лиц (КГ-2), представлены в таблице 3.

Установлено, что при концентрации общего ХС выше 5,2 ммоль/л в ОГ уровень ИЛ-6 был выше на 63,32%, чем в КГ-1 ($p < 0,001$). Рассчитано, что цитокиновое соотношение в данной подгруппе статистически значимо было выше по сравнению с группой контроля.

Таблица 2. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от нормолипидемии, $M \pm m$

Показатель	ОГ (n=9)	КГ-1 (n=10)	КГ-2 (n=20)	Уровень значимости (p)
ИЛ-6, пг/мл	$122 \pm 5,4^*$	$59,09 \pm 2,9$	$2,69 \pm 0,16$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-10, пг/мл	$6,6 \pm 2,81$	$5,48 \pm 1,35$	$6,42 \pm 0,25$	$p_{1-2}, p_{1-3}, p_{2-3} > 0,05$
ИЛ-6/ИЛ-10	$21,34 \pm 4,1$	$9,29 \pm 2,1$	$0,42 \pm 0,04$	$p_{1-2} > 0,05$ $p_{1-3}, p_{2-3} < 0,001$

Таблица 3. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от гиперхолестеринемии и гипертриглицеридемии, $M \pm m$

Показатель	ОГ	КГ-1	Уровень значимости (p)
Общий холестерин выше 5,2 ммоль/л			
Число пациентов	13	18	—
ИЛ-6	144±10,7	88,17±3,5	$p_{1,2} < 0,001$
ИЛ-10	5,12±0,59	4,99±0,34	$p_{1,2} > 0,05$
ИЛ-6/ИЛ-10	28,53±1,5	17,4±2,2	$p_{1,2} < 0,001$
Гипертриглицеридемия			
Число пациентов	5	6	—
ИЛ-6	199±4,5	79,31±3,8	$p_{1,2} < 0,001$
ИЛ-10	5,52±0,44	5,08±0,2	$p_{1,2} > 0,05$
ИЛ-6/ИЛ-10	36,45±1,3	14,15±0,7	$p_{1,2} < 0,001$

Зафиксировано, что по сравнению с умеренно (5,2–6,1 ммоль/л) повышенной концентрацией общего ХС при высоком содержании общего ХС выше 6,2 ммоль/л отмечалось статистически значимое ($p < 0,05$) изменение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в ОГ (11,3±1,0) по сравнению с КГ-1 (6,33±1,98).

В исследованиях, проведенных А.Б. Сумароковым (1996) [13], показано, что высокое содержание общего ХС и ХС ЛПНП имеет значение только на ранних стадиях заболевания атеросклерозом, в то время как на поздних стадиях играет более важную роль повышенный уровень триглицеридов. Стоит отметить, что гипертриглицеридемия натошак с середины 1990-х годов стала рассматриваться как независимый и прогностически значимый фактор риска сердечно-сосудистых событий [13]. При анализе содержания иммунорегуляторных про- и противовоспалительных цитокинов в зависимости от содержания уровня триглицеридов выше 1,7 ммоль/л выявлены достоверные различия в содержании ИЛ-6 между группами пациентов ОГ и КГ, однако статистически значимых различий в содержании ИЛ-10 в данных группах не установлено (см. табл. 3).

При выполнении данного исследования предполагалось, что ИЛ-6 является фактором риска развития облитерирующего атеросклероза сосудов нижних конечностей и АГ ввиду общности многих факторов риска и единых звеньев патогенеза, включая микроциркуляторные расстройства и иммуновоспалительные сдвиги. Из доступной нам литературы мы почерпнули сведения о том, что ИЛ-6 потенцирует стресс-реакции, оказывая влияние на секрецию катехоламинов и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему [14, 15]. Также он является главным активатором синтеза большинства острофазных белков печени [16] и, влияя на гепатоциты и адипоциты, стимулирует выработку С-реактивного белка (СРБ). СРБ способен связывать и нейтрализовать медиатор парасимпатической системы — ацетилхолин, снижая его вазодилатирующий эффект, влиять на эндотелийзависимые реакции сосудов, нарушая механизмы их релаксации [5], которые играют ключевую роль как при атеросклерозе сосудов нижних конечностей, так и при АГ.

Статистически значимое увеличение значений ИЛ-6 в крови у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей и сопутствующей АГ, проживающих на загрязненной радионуклидами урана территории,

выявлено как при гипертриглицеридемии и гиперхолестеринемии, так и при нормолипидемии, механизмы которых необходимо исследовать в дальнейшем.

Регистрация ИЛ-10 на уровне референсных значений свидетельствует о подавлении противовоспалительных механизмов иммунного реагирования в условиях гипоксии и радионуклидной нагрузки. Однако высокое содержание ИЛ-10 (11,3±1,0) при увеличении концентрации общего ХС выше 6,2 ммоль/л, возможно, свидетельствует о реактивной стимуляции Т-лимфоцитов, ответственных за продукцию цитокинов, за счет усиления повреждающих этиологических факторов, таких как избыток общего ХС, ХС ЛПНП, высокого системного артериального давления, радионуклидной нагрузки и гипоксии.

Стоит отметить, что наиболее информативным показателем является цитокиновый индекс (соотношение ИЛ-6/ИЛ-10), увеличение значения которого выше 1,5 ассоциируется с риском развития системного воспаления [16]. Данное исследование продемонстрировало, что у больных облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей на фоне АГ содержание цитокинового соотношения достоверно выше, чем у здоровых лиц и пациентов с АГ.

Таким образом, стоит отметить, что больные с атеросклерозом сосудов нижних конечностей с сопутствующей АГ, проживающие в горных условиях на загрязненной радионуклидами урана территории, на фоне изменения липидного спектра, имея повышенное содержание провоспалительных цитокинов, даже при гемодинамически незначимых формах атеросклероза сосудов нижних конечностей без окклюзии и стеноза должны быть отнесены к группе высокого риска прогрессирования атеросклеротического процесса.

Выводы

1. У больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с сопутствующей гипертонической болезнью, проживающих в горных условиях вблизи урановых хвостохранилищ, появление повышенных значений провоспалительного цитокина ИЛ-6 на фоне референсных значений противовоспалительного цитокина ИЛ-10 свидетельствует о нарушении локального функционирования цитокиновой системы и относительной депрессии противовоспалительного механизма иммунной защиты.
2. Для определения нарушения равновесия цитокинового баланса у данных больных необходимо рассчитать соотношение ИЛ-6/ИЛ-10 как маркер выраженности воспалительного процесса.
3. Дисфункция цитокинового профиля у больных атеросклерозом сосудов нижних конечностей с сопутствующей гипертонической болезнью, проживающих в горных условиях вблизи урановых хвостохранилищ, проявляется независимо от изменений липидного спектра при нормолипидемии (при уровне общего ХС <5,0 ммоль/л, триглицеридов <1,7 ммоль/л и ХС ЛПНП <1,0 ммоль/л), гиперхолестеринемии (при уровне общего ХС >5,2) и гипертриглицеридемии (при уровне триглицеридов >1,7 ммоль/л), что требует дальнейшего изучения данной проблемы.

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

**КРЕСТОР® - первый и единственный статин*,
доказавший снижение общей смертности
в рамках первичной профилактики
сердечно-сосудистых осложнений¹⁻³**



**КРЕСТОР®.
КРАТКАЯ
ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИ-
НСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ**

Регистрационный номер:

П N015644/01, ЛП-000226, Торговое

название: Крестор®. Международное

непатентованное название: розувастатин.

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной

оболочкой.

Показания к применению. 1. Первичная гиперхолестеринемия по Фреддику (тип IIa, включая семейную гетерозиготную гиперхолестеринемия) или смешанная гиперхолестеринемия (тип IIb) в качестве дополнения к диете, когда диета и другие немедикаментозные методы лечения (например, физические упражнения, снижение массы тела) оказываются недостаточными.

2. Семейная гомозиготная гиперхолестеринемия в качестве дополнения к диете и другой липидснижающей терапии (например, ЛПНП-аферез), или в случаях, когда подобная терапия недостаточно эффективна. 3. Гипертриглицеридемия (тип IV по Фреддику) в качестве дополнения к диете. 4. Для замедления прогрессирования атеросклероза в качестве дополнения к диете у пациентов, которым показана терапия для снижения концентрации общего ХС и ХС-ЛПНП. 5. Первичная профилактика основных сердечно-сосудистых осложнений (инсульта, инфаркта, артериальной реваскуляризации) у взрослых пациентов без клинических признаков ИБС, но с повышенным риском ее развития (возраст старше 50 лет для мужчин и старше 60 лет для женщин, повышенная концентрация С-реактивного белка (≥ 2 мг/л) при наличии, как минимум одного из дополнительных факторов риска, таких как артериальная гипертензия, низкая концентрация ХС-ЛПВП, курение, семейный анамнез раннего начала ИБС).

Противопоказания. Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сыровороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); выраженные нарушения функции почек (КК менее 30 мл/мин); миопатия; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; пациентам, предрасположенным к развитию миопатических осложнений, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу).

Для таблеток 40 мг: повышенная чувствительность к розувастатину или любому из компонентов препарата; одновременный прием циклоспорина; у женщин: беременность, период лактации, отсутствие адекватных методов контрацепции; заболевания печени в активной фазе, включая стойкое повышение сыровороточной активности трансаминаз и любое повышение активности трансаминаз в сыворотке крови (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы); пациентам с факторами риска развития миопатии/рабдомиолиза, а именно: почечная недостаточность, средней степени тяжести (КК менее 60 мл/мин), гипотиреоз, личный или семейный анамнез мышечных заболеваний, миотоксичность на фоне приема других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов в анамнезе, чрезмерное употребление алкоголя, состояния, которые могут приводить к повышению плазменной концентрации розувастатина, одновременный прием фибратов, пациентам азиатской расы, непереносимость лактозы, дефицит лактазы или глюкозо-галактозная мальабсорбция (препарат содержит лактозу). **С осторожностью.** Для таблеток 5 мг, 10 мг и 20 мг: наличие риска развития миопатии/рабдомиолиза — почечная недостаточность, гипотиреоз, личный или семейный анамнез наследственных мышечных заболеваний и предшествующий анамнез мышечной токсичности при использовании других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы или фибратов; тяжелые метаболические, эндокринные или электролитные нарушения или неконтролируемые судорожные приступы. **Побочное действие¹.** Побочные эффекты, наблюдаемые при приеме препарата Крестор®, обычно выражены незначительно и проходят самостоятельно. Как и при применении других ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы, частота возникновения побочных эффектов носит в основном дозозависимый характер. К часто встречающимся нежелательным эффектам ($>1/100$, $<1/10$) относятся: сахарный диабет 2-го типа; головная боль, головокружение; запор, тошнота, боли в животе; миалгия; астенический синдром. У пациентов, получающих Крестор®, может выявляться протенинурия. В большинстве случаев протенинурия уменьшается или исчезает в процессе терапии и не означает возникновения острого или прогрессирования существующего заболевания почек. ¹ — Полную редакцию раздела «Побочное действие» смотрите в полном варианте инструкции.

Перед назначением препарата ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата. Дальнейшая информация предоставляется по требованию: ООО «АстраЗенка Фармация», Россия 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1, Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98, Дата утверждения — 06.02.2018

Реклама

ОРИГИНАЛЬНЫЙ РОЗУВАСТАТИН

КРЕСТОР
ОБЪЕДИНЯЕТ ПОКОЛЕНИЯ¹

AstraZeneca

Материал предназначен для специалистов здравоохранения. Имеются противопоказания. Перед назначением ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению лекарственного препарата.

* По данным исследований статинов по первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (розувастатин — JUPITER [1], правастатин — WOSCOPS [2], аторвастатин — ASCOT-LLA [3])

1. Ridker P et al. N Engl J Med 2008;359: 2195-2207.

2. Simes J, et al. European Heart Journal 2002 23(3):207-215.

3. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, et al. Lancet.2003 Apr 5;361 (9364):1149-58.

ООО «АстраЗенка Фармация», 125284 Москва, ул. Беговая, д.3, стр.1. Тел.: +7 (495) 799-56-99, факс: +7 (495) 799-56-98, www.astrazeneca.ru

CRE-RU-4188 Дата одобрения: 02.07.2018 Дата истечения: 01.07.2020

КРЕСТОР®
розувастатин
объединяет поколения¹

Изменения психоэмоционального статуса и сердечно-сосудистые заболевания: что первично?

Д.м.н. О.В. Курушина, д.м.н. А.Е. Барулин, А.А. Друшлякова

ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград

РЕЗЮМЕ

Обзор посвящен проблеме коморбидности нарушений психоэмоционального статуса и сердечно-сосудистой патологии. Рассмотрена роль факторов риска формирования как тревожно-депрессивных, так и сердечно-сосудистых расстройств. Выделены основные патофизиологические механизмы, поддерживающие формирование коморбидных расстройств в современных условиях жизни. Продемонстрирована связь между тревожно-депрессивными состояниями и нарушениями вегетативной регуляции, эндокринными расстройствами и патологией системы кровообращения. Особое внимание авторы отводят рассмотрению механизмов влияния распространенного фактора риска — хронического стресса — на процессы возникновения и поддержания всех звеньев патологического состояния, приводящего к высокой заболеваемости различной патологией сердечно-сосудистой системы. Приведены данные современных исследований, посвященных проблеме профилактики развития заболеваний системы кровообращения, терапии уже имеющейся сердечно-сосудистой патологии, коррекции коморбидных состояний у этой категории пациентов. На примере отечественных исследований продемонстрированы эффективность и безопасность применения антител к мозгоспецифическому белку S-100 в коррекции психоэмоциональных нарушений у больных с патологией сердечно-сосудистой системы различной степени выраженности.

Ключевые слова: психоэмоциональный статус, сердечно-сосудистые заболевания, тревожные расстройства, комплексная терапия.

Для цитирования: Курушина О.В., Барулин А.Е., Друшлякова А.А. Изменения психоэмоционального статуса и сердечно-сосудистые заболевания: что первично? // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 32–34.

ABSTRACT

Changes in psychoemotional status and cardiovascular diseases: what is primary?

O.V. Kurushina, A.E. Barulin, A.A. Drushlyakova

Volgograd State Medical University

The article is dedicated to the problem of comorbidity of changes of psychoemotional status and cardiovascular pathology. The role of risk factors for the formation of both anxiety-depressive and cardiovascular disorders is considered. The main pathophysiological mechanisms supporting the formation of comorbid disorders in modern life conditions are singled out. The relationship between anxiety-depressive states and disorders of vegetative regulation, endocrine disorders and pathology of the circulatory system was demonstrated. Particular attention is paid to the authors' consideration of the mechanisms of the influence of such a common risk factor, as chronic stress, on the processes of the emergence and maintenance of all links in the pathological process, leading to a high incidence of various pathologies of the cardiovascular system. The data of modern studies on the problem of preventing the development of diseases of the circulatory system, the therapy of the already existing cardiovascular pathology, and the correction of comorbid conditions in this category of patients are presented. On the example of domestic research, in which the effectiveness and safety of the use of antibodies to the brain-specific protein S-100 in the correction of psychoemotional disorders in patients with cardiovascular pathology of varying severity was demonstrated.

Key words: psychoemotional status, cardiovascular diseases, anxiety disorders, complex therapy.

For citation: Kurushina O.V., Barulin A.E., Drushlyakova A.A. Changes in psychoemotional status and cardiovascular diseases: what is primary? // RMJ. 2018. № 11(1). P. 32–34.

ВВЕДЕНИЕ

Идеальным конечным этапом развития медицины является достижение активного долголетия и увеличение продолжительности полноценной жизни населения. С ростом качества медицинского обслуживания, доступности квалифицированной помощи и благосостояния лю-

дей растет и продолжительность жизни. По данным ВОЗ, средняя продолжительность жизни в мире на сегодняшний день — 70 лет. С 2000 г. этот показатель увеличился на пять лет [1]. Ведущей причиной смертности населения остаются сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ). Среди всех причин смертности 48% приходится на инфаркт миокарда [2].

Рост урбанизации очевиден, и в настоящее время в Европе доля городского населения достигает 90% [3]. Установлено, что вероятность развития ССЗ в сельской местности значительно ниже, чем в городах. Жители городов ежедневно подвергаются стрессовым воздействиям. Хроническое стрессовое состояние как прямую, так и опосредованно оказывает влияние на развитие ССЗ.

Влияние стресса на сердечно-сосудистую систему

В стрессовой ситуации в организме происходит выброс большого количества различных биологически активных веществ, прежде всего адреналина, который способствует учащению дыхания, подъему артериального давления. Задача этого физиологического процесса — активное включение мышечной системы в ответ на любое стрессовое воздействие.

У современного человека физиологическая реакция на стресс не заканчивается физической активизацией. Таким образом, стресс провоцирует нежелательный ответ организма, в первую очередь — подъем артериального давления. Если у человека уже имеются ССЗ, стресс способен усугубить их течение. У здоровых людей постоянное психоэмоциональное напряжение как результат стресса чаще всего провоцирует развитие артериальной гипертензии (АГ).

В 11,9% случаев тревожные нарушения осложняют течение соматических заболеваний. Сочетание АГ с тревожными нарушениями встречается чаще — в 14–66% случаев [4]. Стресс способствует ухудшению течения АГ, повышает значение гипертонической болезни в ситуациях, порождающих и усиливающих тревогу: при сопутствующем хроническом заболевании, постоянной медикаментозной терапии, посещении медицинских учреждений, госпитализации, прохождении диагностических процедур, выявлении новых заболеваний или осложнений гипертонической болезни.

Психоэмоциональный статус пациентов с ССЗ

Хронический стресс и тревожные расстройства являются провоцирующими факторами возникновения соматических заболеваний, и в первую очередь ССЗ.

Для пациентов с соматическими заболеваниями, осложненными тревожным расстройством, характерны снижение настроения, избыточная концентрация внимания на симптомах заболевания, страх смерти. Наиболее выраженные психоэмоциональные расстройства испытывают пациенты с ишемической болезнью сердца (ИБС). Коморбидное тревожное расстройство независимо от степени выраженности оказывает существенное негативное влияние на течение основного заболевания, способствует снижению эффективности терапии и увеличению частоты рецидивов по сравнению с пациентами, не имеющими изменений психоэмоционального статуса [5].

Тревожно-депрессивные расстройства часто протекают в субклинической форме, что затрудняет их диагностику и лечение, менее чем 30% больных получают своевременную адекватную терапию.

Еще одним важным моментом является негативное влияние ССЗ на кровоснабжение головного мозга, что рано или поздно приводит к цереброваскулярной болезни, первыми симптомами которой выступают когнитивные нарушения (снижение памяти, эффективности мышления, концентрации внимания, неустойчивость эмоционального

фона). Формирующиеся когнитивные нарушения, помимо усиления тревожно-депрессивных расстройств, снижают критическую оценку пациентом своего состояния, ослабляют приверженность лечению и степень контакта с лечащим врачом [6].

Сложности медикаментозной терапии тревожных нарушений у пациентов с ССЗ

Медикаментозная терапия ССЗ подбирается с учетом этиопатогенеза конкретного заболевания, но почти всегда включает несколько препаратов. Нередко пациенты, помимо кардиологического заболевания, имеют ряд других соматических патологий, и лечение в таких случаях неизбежно приводит к полипрагмазии. Назначение большого числа препаратов снижает приверженность лечению. У возрастных пациентов в силу инволюционных процессов нарушается фармакокинетика лекарственных средств [7].

Для коррекции психоэмоциональных изменений у пациентов с ССЗ рекомендовано назначение препаратов из группы анксиолитиков или антидепрессантов [8]. Существует препарат, представляющий собой аффинно очищенные антитела в релиз-активной форме к мозгоспецифическому белку S-100, который в физиологических условиях участвует в процессах нейропластичности. Фармакологические эффекты данного препарата заключаются в широком спектре психотропной и нейротропной активности, вегетостабилизирующем эффекте [9, 10]. Препарат сравним с классическими транквилизаторами по силе противотревожного эффекта, но в отличие от них не вызывает дневной сонливости, заторможенности, мышечной слабости, зависимости и связанного с ней синдрома отмены даже при длительной терапии [11]. Препарат может быть использован у людей, профессия которых требует повышенного внимания и скорости психических реакций (водителей, диспетчеров, машинистов и др.). Препарат обладает анксиолитическим, нейропротекторным, противогипоксическим действием [12].

Выпускается в форме таблеток для рассасывания. Принимается по 1–2 таблетки 2 р./день. При необходимости кратность приема может быть увеличена до 4-х раз. Удобство назначения данного препарата заключается еще и в том, что он не взаимодействует с другими препаратами и крайне редко провоцирует реакции повышенной индивидуальной чувствительности.

В научной литературе имеется большое количество работ, демонстрирующих эффективность указанного препарата в терапии тревожных расстройств у пациентов с различным спектром соматической патологии. Так, при его сравнении с типичным бензодиазепиновым анксиолитиком тофизопамом установлено, что противотревожное действие у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой системы было примерно равным, при этом тенденция к улучшению при приеме антител к мозгоспецифическому белку S-100 сохранялась и через месяц после их отмены, в отличие от бензодиазепина тофизопама. Кроме того, препарат не обнаружил отрицательного взаимодействия с препаратами, используемыми для лечения ССЗ, что в совокупности с хорошей переносимостью обеспечивало высокий уровень приверженности терапии [13].

Пациенты с ССЗ — непростая группа для подбора терапии коморбидных расстройств, т. к. польза назначе-

мого препарата должна превышать риск осложнений, в т. ч. в случае взаимодействия с жизненно важными препаратами. Для оценки эффективности и безопасности антител к мозгоспецифическому белку S-100 проводилось исследование с пациентами, страдающими стенокардией и аритмиями. По его результатам было установлено, что указанный препарат не только оказал значимое анксиолитическое действие у больных ишемической болезнью сердца и нарушениями ритма сердца, но и повышал эффективность стандартной антиангинальной терапии. А его комбинация с терапией основного заболевания улучшала течение ишемической болезни сердца, что проявлялось в уменьшении функционального класса стенокардии и электрокардиографических признаков ишемии миокарда [14].

Не менее важной является адекватная коррекция начальных стадий ССЗ, которая предотвращает наступление серьезных осложнений. Так, комплексная терапия немедикаментозными методами с включением описанного выше препарата оказалась более эффективной у пациентов с ранними стадиями артериальной гипертензии, поскольку она повышает приверженность больных проводимой терапии, что способствует более быстрому достижению целевых цифр артериального давления и их стабилизации и оказывает положительное влияние на психоэмоциональную сферу больных в виде уменьшения реактивной и личностной тревожности. Кроме того, исследователями было продемонстрировано, что прием препарата оказывал выраженный вегетотропный эффект, способствовал нормализации вегетативной регуляции и при этом не вызывал побочных эффектов в виде мио-релаксации и сонливости, в связи с чем данный препарат можно использовать людям, чья профессиональная деятельность требует концентрации внимания и быстроты реакций [15].

Таким образом, многолетний опыт использования антител к мозгоспецифическому белку S-100 позволяет рекомендовать этот препарат для лечения пациентов с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, сопровождающимися невротическими расстройствами.

Заключение

Тревожные и невротоподобные состояния повышают риск развития ССЗ. Поиск новых способов коррекции данных нарушений психоэмоционального статуса направлен на подбор эффективной и безопасной терапии, которая может быть встроена в сложные терапевтические схемы у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Невнимание к терапии данной патологии ускоряет развитие заболевания, заставляет врача и пациента повышать дозу и вводить в терапию новые группы препаратов, что снижает комплаентность пациентов, повышает риск развития осложнений, а также приводит к новым нарушениям в системе кровообращения, реализующимся через системы вегетативной и эндокринной регуляции. Препарат, содержащий антитела к мозгоспецифическому белку S-100, обладает одновременно уникальным эффективным механизмом и благоприятным профилем безопасности, позволяющим успешно использовать его в лечении психоэмоциональных нарушений у пациентов с ССЗ. Его применение способствует не только сни-

жению уровня тревожности и улучшению качества жизни пациентов, но и профилактике патологии сердечно-сосудистой системы.

Литература

- ВОЗ. Информационный бюллетень № 310 «10 ведущих причин смерти в мире», май 2014. [Электронный ресурс] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index4/html> (дата обращения: 01.09.2018) [VOZ. Informatsionny'j byulleten' № 310 «10 vedushhix prichin smerti v mire», maj 2014. [E'lektronny'j resurs] URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/ru/index4/html>. (data obrashheniya: 01.09.2018) (in Russian)].
- World Health Organization: World Health Statistics 2016. Monitoring health for the SDGs sustainable development goals. World Health Organization. 2016. Available from: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics/2016/en/ [Электронный ресурс] (дата обращения: 01.09.2018).
- Health Impact assessment. The determinants of health. Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <http://www.who.int/hia/evidence/doh/en/> [Электронный ресурс] (дата обращения: 01.09.2018).
- Health financing. What is universal coverage? Geneva: World Health Organization; 2017. Available from: <http://www.who.int/whodoc/publications/2017/04/170401/en/> [Электронный ресурс] (дата обращения: 01.09.2018).
- Воробьева О.В., Русая В.В. Тревожные расстройства в неврологической практике // Лечащий врач. 2017. №5. С.6–12 [Vorob'eva O.V., Rusaia V.V. Trevozhnye rasstroystva v nevrologicheskoi praktike // Lechashchii vrach. 2017. №5. С.6–12 (in Russian)].
- Курушина О.В., Барулин А.Е., Коновалова О.В. Коррекция психоэмоциональных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013. Т.113. №9–2. С.50–54 [Kurushina O.V., Barulin A.E., Konovalova O.V. Korrektsiya psikhoeotsionalnykh i vegetativnykh narusheniy u patsiyentov, pereneshikh insul't // Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013. T.113. №9–2. С.50–54 (in Russian)].
- Никольская И.Н., Гусева И.А., Ближевская Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции // Лечащий врач. 2007. №3. С.89–90 [Nikol'skaia I.N., Guseva I.A., Bliznevskaja E.V., Tret'yakova T.V. Rol' trevozhnykh rasstroystv pri gipertonicheskoi bolezni i vozmozhnosti ikh korrektsii. Lechashchii vrach. 2007. №3. С.89–90 (in Russian)].
- Бойцов С.А., Порогова Н.В. Кардиоваскулярная профилактика. М., 2017. 288 с. [Boytsov S.A., Pogosova N.V. Kardiovaskulyarnaya profilaktika. M., 2017. 288 s. (in Russian)].
- Эртузун И.А. Механизмы анксиолитического и антидепрессантного действия Тенотена (экспериментальное исследование): автореф. дис. ... канд. биол. наук. Томск, 2012. [Ertuzun I.A. Mekhanizmy anksioliticheskogo i antidepressantnogo deystviia Tenotena (eksperimental'noe issledovanie): avtoref. dis. ... kand. biol. nauk. Tomsk, 2012 (in Russian)].
- Ларенцова Л.И., Гринин В.М., Фокина Т.Ю. и др. Экспериментально-клиническое изучение тенотена (антитела к мозгоспецифическому белку S-100) и возможности его применения в качестве средства премедикации на амбулаторном стоматологическом приеме // Российская стоматология. 2008. №1. С. 48–51 [Larenczova L.I., Grinin V.M., Fokina T.Yu. i dr. E'ksperimental'no-klinicheskoe izuchenie tenotena (antitela k mozgospezificheskomu belku S-100) i vozmozhnosti ego primeneniya v kachestve sredstva premedikatsii na ambulatornom stomatologicheskome prieme // Rossijskaya stomatologiya. 2008. №1. С. 48–51 (in Russian)].
- Хусанов А.А., Тулабаева Г.М., Нуралиева Д.М. Изучение эффективности и безопасности дневного анксиолитика Тенотен в комплексной терапии артериальной гипертензии у женщин в постменопаузальном периоде // Кардиология Узбекистана. 2016. №1(2). С.68–72 [Husanov A.A., Tulabaeva G.M., Nuraliyeva D.M. Izuchenie jeffektivnosti i bezopasnosti dnevnogo anksiolitika Tenoten v kompleksnoj terapii arterial'noj gipertenzii u zhenshhin v postmenopauzal'nom periode // Kardiologiya Uzbekistana. 2016. №1(2). С.68–72 (in Russian)].
- Никольская И.Н., Гусева И.А., Ближевская Е.В., Третьякова Т.В. Клинические эффекты противотревожного препарата тенотен в комплексной терапии гипертонической болезни // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. Т.148. №8. С.94–96 [Nikol'skaja I.N., Guseva I.A., Bliznevskaja E.V., Tret'yakova T.V. Klinicheskie jeffekty protivotrevozhnogo preparata tenoten v kompleksnoj terapii gipertonicheskoi bolezni // Bjul. eksper. biol. i med. 2009. T.148. №8. С.94–96 (in Russian)].
- Ванчакова Н.П., Попов А.П. Тенотен в терапии тревожных расстройств у пациентов с гипертонической болезнью и ИБС // Бюл. экспер. биол. и мед. 2009. №8(148). С.91–93 [Vanchakova N.P., Popov A.P. Tenoten v terapii trevozhnykh rasstroystv u patsiyentov s gipertonicheskoy boleznyu i IBS // Bjul. eksper. biol. i med. 2009. №8 (148). С.91–93 (in Russian)].
- Матюшин Г.В., Юрин В.В., Головенкин С.Е. и др. Опыт применения анксиолитического средства в терапии больных с экстрасистолью и пароксизмальными наджелудочковыми тахикардиями // Лечащий врач. 2009. №2. С.76–78 [Matyushin G.V., Yurin V.V., Golovenkin S.E. i dr. Opyt primeneniya anksioliticheskogo sredstva v terapii bol'nykh s ekstrasistolijey i paroksizmal'nymi nadzheledochkovymi takhiaritmijami // Lechashchii vrach. 2009. №2. С.76–78 (in Russian)].
- Карпин В.А., Шувалова О.И., Бурмасова А.В. Комплексная терапия больных ранними формами артериальной гипертензии // Лечащий врач. 2012. №2. С.116–119 [Karpin V.A., Shuvalova O.I., Burmasova A.V. Kompleksnaya terapiya bol'nykh rannimi formami arterial'noj gipertenzii // Lechashchii vrach. 2012. №2. С.116–119 (in Russian)].



**нервной
бывает не работа,
а наше отношение к ней!**

ТЕНОТЕН – спокойствие и работоспособность одновременно!

- Успокаивающее действие без сонливости и заторможенности¹
- Оказывает выраженное вегетотропное действие²
- Не вызывает привыкания²
- Повышает эффективность терапии соматических заболеваний²

¹Инструкция по медицинскому применению препарата Тенотен.

²Головачева В.А., Парфенов В.А. Тревожные расстройства под маской вегетососудистой дистонии. Медицинский совет. 2017; 17: 26-30

www.tenoten.ru

горячая линия: +7(495) 681-09-30



ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Измерение артериального давления: метод, прошедший испытание временем

Профессор Н.В. Дроботя, к.м.н. Э.Ш. Гусейнова, к.м.н. А.А. Пироженко

ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону

РЕЗЮМЕ

Аускультативный метод определения артериального давления (АД), предложенный в начале прошлого века русским хирургом и ученым Н.С. Коротковым, широко используется в настоящее время в клинической практике. Он является основой для постановки диагноза «артериальная гипертензия» (АГ). Для получения достоверных значений АД необходимо соблюдать ряд обязательных требований и условий, которые изложены в соответствующих рекомендациях. В статье обсуждаются современные взгляды на классификацию уровней АД, алгоритм скрининга и диагностики АГ, а также целевые уровни АД у различных контингентов больных в свете национальных рекомендаций по диагностике и лечению АГ и европейских рекомендаций 2018 г. В условиях недостаточного контроля АД подчеркивается важное значение самоконтроля АД (СКАД) в домашних условиях, что позволяет существенно повысить комплаенс больных и соответственно эффективность терапевтических мероприятий. Данный способ контроля АД имеет ряд дополнительных преимуществ перед традиционным клиническим измерением АД. В свою очередь, информативность СКАД предопределяется правильной техникой выполнения измерений и надежностью используемых сфигмоманометров. Обсуждаются основные требования, предъявляемые к современным сфигмоманометрам.

Ключевые слова: измерение артериального давления, артериальная гипертензия, самоконтроль артериального давления, разновидности тонометров, тонометр.

Для цитирования: Дроботя Н.В., Гусейнова Э.Ш., Пироженко А.А. Измерение артериального давления: метод, прошедший испытание временем // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 36–40.

ABSTRACT

Blood pressure measurement: method that stood the test of time

N.V. Drobotya, E.Sh. Guseynova, A.A. Pirozhenko

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don

Auscultatory method for determining blood pressure (BP), proposed at the beginning of the last century by a Russian surgeon and scientist N.S. Korotkov, is widely used now in clinical practice. It is the basis for the diagnosis of hypertension (H). To obtain reliable BP values, it is necessary to comply with a number of mandatory requirements and conditions, which are set out in the relevant recommendations. In the light of national recommendations for the diagnosis and treatment of hypertension and European recommendations of 2018, the article discusses current views on the classification of BP levels, the algorithm for screening and diagnosis of hypertension, as well as target levels of BP in various patient populations. In conditions of inadequate control of BP in the population, the importance of self-monitoring of blood pressure (SMBP) at home is emphasized, which can significantly improve patient compliance and, accordingly, the effectiveness of therapeutic interventions. This method of BP control has a number of additional benefits over the traditional clinical measurement of BP. In turn, the information content of the SMBP results is predetermined by the correct measurement technique and reliability of used sphygmomanometers. Main requirements for modern sphygmomanometers are discussed.

Key words: BP measurement, hypertension, self-monitoring of blood pressure, varieties of sphygmomanometers, sphygmomanometer.

For citation: Drobotya N.V., Guseynova E.Sh., Pirozhenko A.A. Blood pressure measurement: method that stood the test of time // RMJ. 2018. № 11(1). P. 36–40.

ВЕДЕНИЕ

Существует крайне небольшое количество методов исследования, которые прошли испытание временем. Как правило, на смену одному методу, на который возлагались большие диагностические надежды, приходит другой, более современный и информативный, отодвигающий предшественника на второй план.

В 1905 г. на заседании Императорской военно-медицинской академии русский хирург и ученый Н.С. Коротков сделал доклад, в котором он описал звуковой метод опре-

деления артериального давления (АД) с помощью манометра Рива-Роччи. Биографы Н.С. Короткова отмечают, что суть его открытия, ставшего вехой в истории клинической медицины, была изложена менее чем на странице текста в «Известиях Императорской военно-медицинской академии» в Петербурге.

Тем не менее изначально разработка нового метода не была целью научных исследований Н.С. Короткова. В Военно-медицинской академии он выполнял экспериментальную работу по изучению коллатерального кро-

вообращения и в процессе исследований выслушивал с помощью фонендоскопа последовательно изменяющиеся звуки над периферическими артериями в условиях их сдавления. Николай Сергеевич установил, что если наложить на плечо манжету Рива-Роччи и поднять в ней давление до исчезновения пульса на лучевой артерии, то никакие звуки в дистальном отрезке плечевой артерии не прослушиваются; но затем, если постепенно снижать давление в манжете, в том же месте сначала прослушиваются тоны, потом шумы, затем снова громкие тоны, интенсивность которых уменьшается, и, наконец, все звуки в плечевой артерии полностью исчезают. Оценить диагностическую ценность предложенного метода и перспективы его применения в клинической практике Н.С. Короткову помог профессор кафедры диагностики и общей терапии М.В. Яновский, под руководством которого исследования Н.С. Короткова приняли заверченный характер, что и позволило разработать современный метод измерения АД [1].

Первое же прямое (кровавое) измерение АД было произведено у лошади в 1733 г. философом и изобретателем, а по другим данным, монахом, Stephen Hales [2]. В левую бедренную артерию животного экспериментатор вводил латунную трубку, которая соединялась с установленной вертикально стеклянной трубкой. После снятия зажима с артерии высота столба крови в стеклянной трубке достигала 8–9 футов, и появлялись синхронные с сокращениями сердца колебания его уровня [3].

Великий ученый И.П. Павлов, первый русский лауреат Нобелевской премии, писал: «Наука движется толчками, в зависимости от успехов, делаемых методикой. С каждым шагом методики вперед мы как бы поднимаемся ступенью выше, с которой открывается нам более широкий горизонт, с невидимыми раньше предметами».

С момента внедрения в клиническую практику и по настоящее время метод Короткова является единственным официальным методом неинвазивного измерения АД, утвержденным в 1935 г. Всемирной организацией здравоохранения.

Диагностика артериальной гипертензии

Именно данный метод служит основой для диагностики артериальной гипертензии (АГ). В соответствии с национальными клиническими рекомендациями у пациентов с впервые выявленным повышением АД диагноз АГ устанавливается на основании по меньшей мере двукратного измерения АД на разных визитах [4]. Величина этого клинического АД позволяет не только диагностировать АГ, но и стратифицировать риск сердечно-сосудистых осложнений. Другие методы исследования, применяемые при АГ (суточное мониторирование АД, эхокардиография, дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, определение скорости пульсовой волны и многие другие), дают важную дополнительную информацию о характере АГ, возможном поражении органов-мишеней, но, как отмечалось выше, не являются основополагающими для установления диагноза АГ у пациента.

Классификация уровней АД предполагает существование нескольких уровней нормального АД, 3 степеней его повышения (по систолическому — САД и диастолическому — ДАД давлению), а также выделение изолированной систолической АГ (ИСАГ). Современная классификация уровней АД приведена в таблице 1 [5, 6].

ТРЕБОВАНИЯ К ИЗМЕРЕНИЮ АД

Учитывая, что метод определения АД по Короткову не лишен субъективных моментов, а само АД представляет собой весьма лабильную константу, изменяющуюся под воздействием различных внешних факторов, к простой процедуре измерения АД предъявляется целый ряд обязательных требований.

1. Измерение АД проводится в положении сидя в удобной для больного позе, рука располагается на столе на уровне сердца; манжета накладывается на плечо, нижний край ее на 2 см выше локтевого сгиба.
2. В течение 1 ч перед исследованием исключается употребление кофе и крепкого чая, не рекомендуется курить в течение 30 мин до измерения АД; отменяется прием симпатомиметиков, включая назальные и глазные капли.
3. АД измеряется в покое после 5-минутного отдыха; в случае если процедуре измерения АД предшествовала значительная физическая или эмоциональная нагрузка, период отдыха следует продлить до 15–30 мин.
4. Размер манжеты должен соответствовать размеру руки: резиновая раздуваемая часть манжеты должна охватывать не менее 80% окружности плеча. Рекомендуются следующие размеры манжеты: для плеча окружностью в 27–34 см — манжета 13×30 см; для плеча окружностью в 35–44 см — манжета 16×38 см; для плеча окружностью в 45–52 см — манжета 20×42 см. Таким образом, для многих пациентов, страдающих ожирением, манжеты стандартного размера могут быть недостаточными для получения достоверных результатов измерения АД. Столбик ртути или стрелка манометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке.
5. Для определения уровня АД следует выполнить не менее двух измерений с интервалом не менее 1 мин на каждой руке; при разнице АД > 5 мм рт. ст. производят дополнительное измерение; за конечное значение АД принимается среднее значение 2–3 измерений. У пожилых людей, больных сахарным диабетом, и пациентов с другими состояниями, которые могут сопровождаться ортостатической гипотонией, целесообразно измерять АД через 1 и 3 мин после пребывания в положении стоя (ортостаз).
6. В манжету накачивается воздух до уровня давления, превышающего САД на 20 мм рт. ст. (оценивается по исчезновению пульса). Снижать давление в манжете следует медленно, со скоростью 2 мм рт. ст. в 1 с. Уровень АД, при котором появляется 1-й тон, соответствует САД (1-я фаза тонов Короткова), уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова), соответствует ДАД.

Таблица 1. Классификация уровней АД

Категория АД	САД, мм рт. ст.	и	ДАД, мм рт. ст.
Оптимальное	<120	и	<80
Нормальное	120–129	и/или	80–84
Высокое нормальное	130–139	и/или	85–89
АГ I степени	140–159	и/или	90–99
АГ II степени	160–179	и/или	100–109
АГ III степени	≥180	и/или	≥110
ИСАГ	≥140	и	<90

7. При первичном осмотре пациента следует измерить давление на обеих руках; в дальнейшем измерения проводятся на той руке, на которой АД выше.

Все эти требования, предъявляемые к измерению АД, безусловно, хорошо известны, однако следует подчеркнуть, что небрежность в выполнении одного или нескольких требований может привести к существенному искажению реальных значений АД, а следовательно, к гипо- или гипердиагностике АГ. Так, неправильно подобранная по размеру манжета может исказить истинные цифры АД в среднем на 5–8 мм рт. ст., измерение АД в холодном помещении — на 8–10 мм рт. ст. (вследствие периферической вазоконстрикции), а употребление кофе или курение непосредственно перед измерением — на 10 мм рт. ст.

Несомненно, важную роль в измерении АД играет правильность технической реализации самой методики.

Звуковые явления, выслушиваемые при декомпрессии манжеты, Н.С. Коротков подразделил на 5 фаз. Первая фаза начинается с появления слабых звуков, которые по мере сдувания манжеты становятся более четкими и интенсивными. Первый по крайней мере из двух последовательных звуков соответствует САД. Следующая, 2-я фаза, сопровождается появлением шума и «шуршащего» звука при дальнейшем сдувании манжеты; 3-я фаза соответствует периоду, во время которого звук напоминает хруст и нарастает по интенсивности; во время 4-й фазы появляется мягкий «дующий» звук; 5-я фаза характеризуется исчезновением последнего тона. Соответственно, уровень АД, при котором появляется первый отчетливый тон (1-я фаза тонов Короткова), соответствует САД, а уровень давления, при котором происходит исчезновение тонов (5-я фаза тонов Короткова), соответствует ДАД.

В клинической практике встречаются особые ситуации при измерении АД. К ним относятся:

- отсутствие 5-й фазы тонов Короткова — феномен «бесконечного тона» (наблюдается при высоком сердечном выбросе: у детей, при тиреотоксикозе, лихорадке, аортальной недостаточности, у беременных. Тоны Короткова выслушиваются до нулевого деления шкалы сфигмоманометра). В этих случаях за ДАД принимают начало 4-й фазы тонов Короткова;
- аускультативный провал — период временного отсутствия звука между 1-й и 2-й фазами тонов Короткова (может продолжаться до 40 мм рт. ст., наблюдается при высоком систолическом АД).

С особой ситуацией может также столкнуться врач при измерении АД у пожилых, поскольку с возрастом наблюдается повышение жесткости (ригидности) стенок артерий, в т. ч., плечевой артерии. Для достижения компрессии ригидной артерии требуется более высокий (выше внутриартериального) уровень давления в манжетке, в результате чего может происходить ложное завышение уровня АД (псевдогипертония).

Сложным и нерешенным остается вопрос об измерении АД у пациентов с фибрилляцией предсердий.

Классификация и диагностика АГ В СВЕТЕ СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Казалось бы, основные вопросы, связанные с измерением АД и градацией его уровней, четко проработаны на протяжении десятилетий и не могут быть поводом для дискуссий. Тем не менее своеобразной сенсацией стал

пересмотр уровней АД, произведенный в 2017 г. American College of Cardiology and the American Heart Association (ACC/AHA). В соответствии с предложенной ACC/AHA классификацией повышенным считается САД в диапазоне 120–129 мм рт. ст., а АГ I степени устанавливается при САД 130–139 мм рт. ст. и/или ДАД 80–89 мм рт. ст.

Европейские конгрессы, где предполагалось представление и обсуждение обновленных рекомендаций Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии, должны были состояться позднее, в 2018 г., поэтому с 2017 г. оставался открытым вопрос, примет ли европейское сообщество американский подход к градации уровней АД. Однако европейские кардиологи сохранили прежний взгляд на классификацию уровней АД, что и отражено в европейских рекомендациях 2018 г. Эта же классификация, представленная в национальных рекомендациях (2013), используется и в российской клинической практике. Активно обсуждаемые в настоящее время европейские рекомендации, не претерпев радикальных изменений по сравнению с прежней редакцией, содержат тем не менее ряд обновленных позиций и уточняющих моментов.

Комментируя рекомендации по ведению артериальной гипертензии Европейского общества кардиологов и Европейского общества по артериальной гипертензии 2018 г., ведущие российские кардиологи обращают внимание на следующие позиции [7]. Отмечается, что диагноз АГ по-прежнему основывается на данных клинического измерения АД (IC), однако предлагается более четкий алгоритм скрининга и диагностики АГ, в котором, в зависимости от уровня АД, определяется частота его измерения традиционным способом либо необходимость проведения суточного мониторирования АД (СМАД) или самоконтроля АД (СКАД), в частности для выявления скрытой АГ и подтверждения ее диагноза. Алгоритм скрининга и диагностики АГ приведен на рисунке 1.

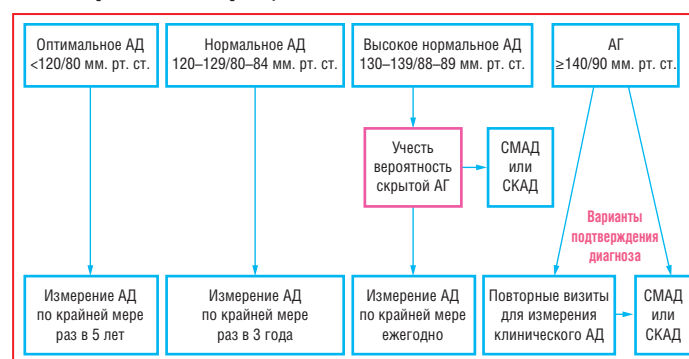


Рис. 1. Алгоритм скрининга и диагностики АГ

В контексте европейских рекомендаций 2018 г. нельзя не упомянуть и некоторый пересмотр подхода к определению целевых уровней АД: первичной целью является по-прежнему достижение уровня АД менее 140/90 мм рт. ст. у всех пациентов (уровень доказательности I A). При условии хорошей переносимости терапии рекомендуется снижать АД до 130/80 мм рт. ст. или ниже у большинства пациентов (I A). В качестве целевого уровня ДАД следует рассматривать уровень ниже 80 мм рт. ст. у всех пациентов с АГ независимо от уровня риска или коморбидных состояний (II AB).

Вместе с тем, как следует из рекомендаций, один и тот же уровень АД не может быть применим ко всем

пациентам с АГ. Различия в целевых уровнях САД определяются возрастом пациентов и коморбидными состояниями. Новым положением, имеющим важное значение для реальной клинической практики, является обозначение уровня, ниже которого не следует снижать АД: для всех пациентов он составляет 120 и 70 мм рт. ст.

Подчеркивая основополагающую роль клинического (офисного) измерения АД как в диагностике, так и в контроле эффективности лечения АГ, следует отметить некоторые ограничения данного метода в условиях его рутинного использования. К ним относятся, прежде всего, «ошибка исследователя» — произвольное округление, преимущественно до десятков; субъективизм измерения (настроенность на определенный результат — уровень АД, который «должен быть» у данного пациента); возможность гипердиагностики АГ вследствие феномена «гипертонии белого халата» (ГБХ) (у 15–20% больных); возможность гиподиагностики АГ или переоценки эффективности антигипертензивной терапии вследствие феномена «ГБХ наоборот» (у 10–15% больных) и некоторые другие [8].

ИЗМЕРЕНИЕ АД в домашних условиях

Преодолеть отмеченные выше ограничения позволяют дополнительные методы измерения АД — СМАД и измерение АД в домашних условиях — СКАД [9].

Диагностическая ценность СМАД как метода, применяемого на протяжении нескольких десятилетий, не вызывает сомнений, поскольку он многократно и подробно описан в различных пособиях, рекомендациях, статьях [10–13], а его информативность проверена многолетней клинической практикой.

Что же касается СКАД, то этот способ измерения АД всегда существовал в повседневной жизни каждого человека, а тем более больного АГ, однако его результаты, как правило, подвергались определенному сомнению представителями врачебного сообщества из-за различных технических, методических проблем, а также отсутствия согласованных подходов к оценке его результатов. На сегодняшний день уже четко определены и прописаны в соответствующих рекомендациях (как российских, так и европейских) пороговые уровни АД для диагностики АГ по данным различных методов измерения (табл. 2).

Таблица 2. Пороговые уровни АД для диагностики АГ, по данным различных методов измерения

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Офисное АД	≥140	и/или ≥90
Амбулаторное АД		
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или ≥85
Ночное (сон)	≥120	и/или ≥70
Суточное	≥130	и/или ≥80
СКАД	≥135	и/или ≥85

При сопоставлении приведенных в таблице значений АД, позволяющих установить диагноз АГ по данным различных методов измерений, обращает на себя внимание, что значения АД, соответствующие АГ при СКАД, на 5 мм рт. ст. ниже, чем при офисном его измерении.

Кроме того, как указывалось выше, СКАД в дополнение к офисному определению АД позволяет в еще большей

степени повысить объективность и точность его измерений (табл. 3 [8]).

Таблица 3. Дополнительные преимущества СКАД перед клиническим измерением АД

Характеристика	Клиническое измерение АД	СКАД
Количество измерений	Малое	Среднее
Эффект «белого халата»	Да	Нет
Диагностика гипертонии «белого халата» или скрытой АГ	-	++
Воспроизводимость	Низкая	Высокая для средних нескольких значений
Прогностическое значение	+	++
Вовлеченность пациентов	-	++
Улучшение контроля АГ	+	+++

Несмотря на то, что в арсенале современного кардиолога имеется большое количество антигипертензивных препаратов и их комбинаций с доказанной эффективностью, проблема высокой распространенности АГ и недостаточности контроля АД остается, к сожалению, по-прежнему актуальной [14, 15].

В этой ситуации большое значение приобретает вопрос комплаенса больного, поскольку именно тщательное следование рекомендациям врача по коррекции образа жизни, регулярный прием медикаментов и систематический контроль АД в домашних условиях позволяют больному добиться наилучших результатов [16–18]. Возможность самостоятельно контролировать АД делает больного активным участником процесса лечения и позволяет воочию видеть его результаты, прием препаратов становится более осмысленным [19]. Соответственно именно СКАД можно рассматривать как действенный способ укрепления взаимодействия между врачом и больным и повышения мотивации больного на лечение.

ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО ТОНОМЕТРА для СКАД

Вполне естественно, что в условиях домашнего измерения АД весьма актуальным становится вопрос о выборе оптимального сфигмоманометра (тонометра), который должен отвечать целому ряду требований. Современные приборы, предназначенные для измерения АД, должны обладать точностью, надежностью, компактностью, функциональностью, устойчивостью к негативным внешним воздействиям, артефактам и ни в коем случае не должны вводить в заблуждение человека ложными показаниями [20].

В соответствии с существующей классификацией сфигмоманометры подразделяют на ртутные, механические (анероидные) и электронные. Принцип работы ртутных и anerоидных сфигмоманометров основан на аускультативном методе измерения АД по Н.С. Короткову. Тем не менее, хотя измерение АД аускультативным методом признано эталонным, оно не всегда может быть рекомендовано для СКАД.

Достойной альтернативой являются электронные сфигмоманометры, позволяющие определить АД осциллометрическим способом. К их основным преимуществам относятся удобство и простота в работе, кроме того, для измерения АД этими приборами не нужен острый слух, что немаловажно для пожилых пациентов. Электронные

сфигмоманометры, в зависимости от модели, могут работать в полуавтоматическом или полностью автоматическом режиме. Безусловно, предпочтительными являются сфигмоманометры с памятью, которые автоматически хранят значения каждого измерения (с указанием даты и времени) и средние значения всех измерений до визита врача.

Заключение

Таким образом, в условиях недостаточного контроля АД важное значение приобретает СКАД в домашних условиях, что позволяет существенно повысить комплаенс больных и соответственно эффективность терапевтических мероприятий. Информативность СКАД определяется правильной техникой выполнения измерений и надежностью используемых сфигмоманометров. Одним из лучших мировых производителей электронных сфигмоманометров заслуженно считается компания OMRON (Япония). Свой первый цифровой тонометр она разработала в 1973 г. В начале 1990-х японские тонометры появились в России и с тех пор пользуются неизменно высоким спросом. Компания OMRON постоянно совершенствует и развивает технологические решения в производстве тонометров на основе уникальной запатентованной технологии Intellisense, позволяющей сделать каждое измерение у любого пациента индивидуальным, точным, безопасным и комфортным. Технология Intellisense в алгоритме расчета величины систолического и диастолического давления использует более 3-х показателей в единицу времени — сопротивляемость сосудов больного, время, осцилляции и частоту сердечных сокращений, в отличие от других имеющихся на рынке тонометров, которые в своем алгоритме используют только один параметр. Технология Intellisense обеспечивает точное, безопасное и комфортное измерение АД у каждого пациента, в т. ч. у больных, имеющих нарушения ритма. Высокую чувствительность тонометра OMRON обеспечивает датчик давления, единственный в мире имеющий официальный патент.

Отличное качество аппаратуры обеспечивается жесткими требованиями к ее производству: 100% контроль и 100% надежность. В настоящее время на российском рынке представлены самые разнообразные модели тонометров OMRON (OMRON M2 Basic, OMRON M2 Classic, OMRON M3 Comfort, OMRON MitElite и др.), но для каждого из них характерно максимальное удобство в использовании, высокий уровень надежности и экономичности.

Очевидно, что эффективный мониторинг АД в домашних условиях является одним из важных условий повышения информированности и комплаентности больного АГ, что, в свою очередь, не может не сказаться на повышении эффективности антигипертензивной терапии и мероприятий, направленных на коррекцию образа жизни.

Литература

1. Иванов С.Ю., Лившиц Н.И. Точность измерения артериального давления по тонам Короткова в сравнении с осциллометрическим методом // Вестник аритмологии. 2005. №40. С.55–58 [Ivanov S.Yu., Livshits N.I. Tochnost' izmereniya arterial'nogo davleniya po tonam Korotkova v sravnenii s oscillometricheskim metodom // Vestnik aritmologii. 2005. №40. С.55–58 (in Russian)].
2. Felts J.H. Stephen Hales and the measurement of blood pressure // C Med J. 1977. Vol. 38(10). P.602–603.
3. Цырлин В.А., Плисс М.Г., Кузьменко Н.В. История измерения артериального давления: от Хейлса до наших дней // Артериальная гипертензия. 2016. №22(2). С.144–152 [Cyrlin V. A., Pliss M. G., Kuz'menko N. V. Istoriya izmereniya arterial'nogo davleniya: ot Xejlsa do nashix dnei // Arterial'naya gipertenziya. 2016. №22(2). С.144–152 (in Russian)].

4. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». 2013. 63 с. [Klinicheskie rekomendacii «Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii». 2013. 63 s. (in Russian)].
5. Чазова И.Е., Ощепкова Е.Б., Жернакова Ю.В. Клинические рекомендации. Диагностика и лечение артериальной гипертензии // Кардиологический вестник. 2015. №1. С.3–30 [Chazova I.E., Oshhepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Klinicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertonii // Kardiologicheskij vestnik. 2015. №1. С.3–30 (in Russian)].
6. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. 2013. №34. P.2159–2219.
7. Ионов М.В., Звартау Н.Э., Конради А.О. Совместные клинические рекомендации ESH/ESC 2018 по диагностике и ведению пациентов с артериальной гипертензией: первый взгляд // Артериальная гипертензия. 2018. Т.24. №3. С.351–358 [Ionov M.V., Zvartau N.E., Konradi A.O. Sovmestny'e klinicheskie rekomendacii ESH/ESC 2018 po diagnostike i vedeniyu pacientov s arterial'noj gipertenziy: pervy'j vzglyad // Arterial'naya gipertenziya. 2018. T.24. №3. С.351–358 (in Russian)].
8. Котовская Ю.В., Кобалава Ж.Д. Амбулаторные методы регистрации артериального давления в клинической практике // Евразийский кардиологический журнал. 2015. №3. С.38–44 [Kotovskaya Yu.V., Kobalava Zh.D. Ambulatory'e metody' registracii arterial'nogo davleniya v klinicheskoy praktike // Evrazijskij kardiologicheskij zhurnal. 2015. №3. С.38–44 (in Russian)].
9. Родина О.П., Моисеева И.Я., Геращенко С.И. и др. Возможности и перспективы способов и приборов для измерения уровня артериального давления // Фундаментальные исследования. 2014. №10–1. С.166–169 [Rodina O.P., Moiseeva I.Ya., Gerashhenko S.I. i dr. Vozmozhnosti i perspektivy' sposobov i priborov dlya izmereniya urovnya arterial'nogo davleniya // Fundamental'ny'e issledovaniya. 2014. №10–1. С.166–169 (in Russian)].
10. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В. Мониторирование артериального давления: методические аспекты и клиническое значение. М., 1999. 234 с. [Kobalava Zh.D., Kotovskaya Yu.V. Monitorirovanie arterial'nogo davleniya: metodicheskie aspekty' i klinicheskoe znachenie. M., 1999. 234 s. (in Russian)].
11. Рогоза А.Н., Ощепкова Е.В., Цагарейшвили Е.В., Гориева Ш.Б. Современные неинвазивные методы измерения артериального давления для диагностики артериальной гипертензии и оценки эффективности антигипертензивной терапии. М., 2007. 72 с. [Rogoza A.N., Oshhepkova E.V., Czagarishvili E.V., Gorieva Sh.B. Sovremennye neinvazivny'e metody' izmereniya arterial'nogo davleniya dlya diagnostiki arterial'noj gipertonii i ocenki e'fektivnosti antigipertenzivnoy terapii. M., 2007. 72 s. (in Russian)].
12. Parati G., Stergiou G.S., Asmar R. et al. On behalf of the ESH Working Group on Blood Pressure Monitoring. European Society of Hypertension guidelines for blood pressure monitoring at home: a summary report of the Second International Consensus Conference on Home Blood Pressure Monitoring // J Hypertens. 2008. №26. P.1505–1526.
13. Горбунов В.М. Суточное мониторирование артериального давления: современные аспекты. М.: Логосфера. 2015. 240 с. [Gorbunov V.M. Sutochnoe monitorirovanie arterial'nogo davleniya: sovremennyye aspekty'. M.: Logosfera. 2015. 240 s. (in Russian)].
14. Оганов Р.Г., Масленникова Г.Я. Демографические тенденции в Российской Федерации: вклад болезней системы кровообращения // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. №1. С.5–10 [Oganov R. G., Maslennikova G.Ya. Demograficheskie tendencii v Rossijskoj Federacii: vklad boleznej sistemy' krovoobrashcheniya // Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika. 2012. №1. С.5–10 (in Russian)].
15. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.В. и др. Фармакоэпидемиология артериальной гипертензии в России: анализ приверженности врачей (по результатам исследования ПИФАГОР IV) // Системные гипертензии. 2015. №1. С.19–25 [Leonova M.V., Shtejnberg L.L., Belousov Yu.V. i dr. Farmakoe'pidemiologiya arterial'noj gipertonii v Rossii: analiz priverzhennosti vrachej (po rezul'tatam issledovaniya PIFAGOR IV) // Sistemye gipertenzii. 2015. №1. С.19–25 (in Russian)].
16. Claxton A.J., Cramer J., Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance // Clin Ther. 2012. №23. P.1296–1310.
17. Mancina G., Zambon A., Soranna D. et al. Factors involved in the discontinuation of antihypertensive drug therapy: an analysis from real life data // J Hypertens. 2014. №32 (8). P.1708–1715.
18. Фофанова Т.В., Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д., Деев А.Д. Приверженность к терапии в амбулаторных условиях: возможность выявления и оценка эффективности терапии // Кардиология. 2017. №57(7). С.35–42 [Fofanova T.V., Ageev F.T., Smirnova M.D., Deev A.D. Priverzhennost' k terapii v ambulatory'x usloviyax: vozmozhnost' vy'yavleniya i ocenka e'fektivnosti terapii // Kardiologiya. 2017. №57(7). С.35–42 (in Russian)].
19. Агеев Ф.Т., Смирнова М.Д. Измерение АД на амбулаторном приеме, в стационаре и в домашних условиях: правила, проблемы и способы их решения // PMJ. 2016. №19. С.1257–1262 [Ageev F.T., Smirnova M.D. Izmerenie AD na ambulatornom prieme, v stacionare i v domashnix usloviyax: pravila, problemy' i sposoby' ix resheniya // RMJ. 2016. №19. С.1257–1262 (in Russian)].
20. Кишов Р.М., Магомедов А.М. Анализ современного состояния вопросов измерения артериального давления // Современные научные исследования и инновации. 2014. №10. Ч.1. [Электронный ресурс]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2014/10/39441> (дата обращения: 01.10.18) [Kishov R.M., Magomedov A.M. Analiz sovremennogo sostoyaniya voprosov izmereniya arterial'nogo davleniya // Sovremennyye nauchny'e issledovaniya i innovacii. 2014. №10. Ch.1. [E'lektronny'j resurs]. URL: <http://web.snauka.ru/issues/2014/10/39441> (data obrashcheniya: 01.10.18) (in Russian)].



ПРЕДУПРЕДИТЬ ИНСУЛЬТ
В ВАШИХ СИЛАХ!

УЗНАЙ БОЛЬШЕ
тонометромрон.рф



OMRON

Здоровье в каждый Дом



Автоматический тонометр
для измерения артериального давления
в домашних условиях

OMRON M3 COMFORT

с манжетой **Intelli Wrap Cuff** обеспечивает
ТОЧНОСТЬ результатов в любом положении
вокруг плеча*



ТОЧНОСТЬ ПРИ ЛЮБОМ
ПОЛОЖЕНИИ МАНЖЕТЫ*



* Новые технологии для точного измерения АД: преимущества и эффективность тонометра M3 Comfort с манжетой Intelli Wrap. Профессор М.Н. Мамедов, ФГБУ «НМИЦПМ» МЗ РФ, Москва, РМЖ, 2017 №1

** Согласно данным базы ООО «АЙКЮВИА Солюшнс» «Розничный аудит мед. приборов в РФ» позиция № 1 за период 2017 год, январь-июнь 2018 года по объему продаж в рублях в оптовых ценах и в упаковках в группе автомат.приборы для измерения АД.

*** Апробация автоматического тонометра OMRON M3 Comfort для использования в период беременности в соответствии с Международным протоколом Европейского общества гипертонии (ESH-IP). Д-р Жирар Топучан; Проф. Парунак Зелвян; гл. исследователь: Проф. Ролан Асмар; 8 сентября 2017 г.

1 коннект 18+



Бесплатная горячая линия по России

8-800-555-00-80 www.csmedica.ru

Эксклюзивный дистрибьютор медицинской техники OMRON в России



iPhone & Android™

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ
С ИНСТРУКЦИЕЙ И ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ

OMRON M3 Comfort (HEM-7134-E) P3H 2017/6022 от 05.10.2017

Реклама 18+

Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия

Д.м.н. М.Д. Смирнова, профессор Ф.Т. Агеев

ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена переоценке роли бета-блокаторов в лечении артериальной гипертензии (АГ) в новой версии совместных рекомендаций по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ 2018 г. Бета-блокаторы могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов в специфических клинических ситуациях, таких как сердечная недостаточность (ХСН), стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование. Кроме того, они могут использоваться как препараты 3-й ступени при резистентности к терапии. В качестве абсолютных противопоказаний к бета-блокаторам включена брадикардия (частота сердечных сокращений менее 60 уд/мин) и исключена хроническая обструктивная болезнь легких. Рассматриваются и анализируются предпосылки этой переоценки, приводятся данные последних метаанализов, посвященных препаратам первой линии лечения АГ. Рассмотрены показания к применению разных бета-блокаторов. Приведены особенности фармакокинетики, фармакодинамики клинического применения различных солей метопролола (сукцината и тартрата). Представлены данные об эффективности и безопасности применения метопролола сукцината при артериальной гипертензии в сочетании с ишемической болезнью сердца, ХСН.

Ключевые слова: бета-адреноблокаторы, метопролол, метопролола сукцинат, Беталок® ЗОК, артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, сердечно-сосудистые заболевания.

Для цитирования: Смирнова М.Д., Агеев Ф.Т. Алгоритм подбора антигипертензивной терапии, место бета-блокаторов пролонгированного действия // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 42–46.

ABSTRACT

An algorithm for selection of antihypertensive therapy, a place of long-acting beta-blockers

M.D. Smirnova, F.T. Ageev

National Medical Research Center of Cardiology, Moscow

The article is devoted to reassessment of the role of beta-blockers (BB) in the arterial hypertension (AH) treatment, reflected in the new version of joint recommendations on AH of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension 2018. BB can be prescribed as antihypertensive drugs in presence of specific clinical situations such as chronic heart failure (CHF), angina pectoris, a previous myocardial infarction (MI), need for rhythm control, pregnancy or its planning. In addition, they can be used as a third-step drug in resistance to the therapy. As absolute contraindications to BB included bradycardia (heart rate less than 60 beats per minute) and excluded chronic obstructive pulmonary disease. Prerequisites of this reassessment are considered and analyzed, a data of the last meta-analyses devoted to drugs of the first line of AH treatment is presented. Indications for use of different BB are considered. Features of pharmacokinetics, pharmacodynamics of clinical application of various salts of metoprolol (succinate and tartrate) are presented. A data on efficacy and safety of metoprolol succinate use in AH in combination with coronary heart disease, CHF is presented.

Key words: beta-adrenoblockers, metoprolol, metoprolol succinate, Betaloc® ZOK, arterial hypertension, chronic heart failure, coronary heart disease, cardiovascular diseases.

For citation: Smirnova M.D., Ageev F.T. An algorithm for selection of antihypertensive therapy, a place of long-acting beta-blockers // RMJ. 2018. № 11(1). P. 42–46.

ВВЕДЕНИЕ

Более 30 лет бета-блокаторы рассматривались как препараты первой линии для лечения артериальной гипертензии (АГ), и появление новых групп препаратов не могло потеснить их с этой позиции. Ситуация изменилась весной 2018 г., когда на 28-м Европейском конгрессе по артериальной гипертензии и сердечно-сосудистой профилактике была представлена новая версия совместных рекомендаций

по АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ. Текст документа опубликован 25 августа 2018 г. одновременно с официальным представлением на конгрессе Европейского общества кардиологов (25–29 августа 2018 г. в Мюнхене). Согласно этим рекомендациям бета-блокаторы, хотя и остаются в числе препаратов для базовой гипотензивной терапии, однако с некоторыми изменениями и дополнениями [1]. Они перестают быть пре-

паратами первой линии. Бета-блокаторы могут быть назначены в качестве антигипертензивных препаратов в специфических клинических ситуациях, таких как хроническая сердечная недостаточность (ХСН), стенокардия, перенесенный инфаркт миокарда (ИМ), необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование. Только в этих ситуациях бета-блокаторы могут использоваться как препараты первой линии. Кроме того, они могут использоваться как препараты 3-й ступени при резистентной к терапии АГ. В качестве абсолютных противопоказаний к бета-блокаторам включена брадикардия (ЧСС менее 60 в минуту) и исключена хроническая обструктивная болезнь легких, принятая как относительное противопоказание к их назначению. Последнее заключение было сделано на основании исследования, результаты которого опубликованы еще в 2010 г., в котором было доказано, что бета-блокаторы не только не повышают, но даже снижают риск обострений и смертность при хронической обструктивной болезни легких [2].

ПОЗИЦИИ БЕТА-БЛОКАТОРОВ В ЛЕЧЕНИИ АГ

Удар, разумеется, не был внезапным, лидирующие позиции бета-блокаторов как гипотензивных препаратов пошатнулись уже некоторое время назад. Последние несколько лет ознаменовались появлением целого ряда публикаций, посвященных переоценке роли бета-блокаторов в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Среди наиболее заметных следует отметить: метаанализы, свидетельствующие о меньшей эффективности бета-блокаторов в профилактике сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у больных АГ [3, 4]; обсервационное исследование REACH, не подтвердившее способности бета-блокаторов снижать риск смерти и ССО у большого числа больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) и факторами риска ИБС [5]; метаанализ S. Bouri et al., показавший, что бета-блокаторы не снижают, а, напротив, повышают периоперативную смертность при несердечных операциях [6]; метаанализ, показавший, что эффективность бета-блокаторов у больных с сердечной недостаточностью (СН) и фибрилляцией предсердий менее выражена, чем у больных с синусовым ритмом [7]; наконец, исследования с ивабрадином при ИБС [8] и при СН [9] потеснили бета-блокаторы с позиции единственного средства урежения ритма у больных с низкой фракцией выброса. Если говорить именно о гипотензивной терапии, первое «поражение» бета-блокаторы потерпели в Великобритании. Если британские рекомендации по диагностике и лечению АГ NICE 2004 г. позиционировали бета-блокаторы в качестве антигипертензивных препаратов 1-й ступени, то в NICE 2006 г. они были опущены на последнюю, 4-ю ступень [10, 11]. Что же произошло за два года? Никаких новых рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) с бета-блокаторами за этот период проведено не было. Основным инструментом доказательств эффективности так называемых «старых» препаратов начали становиться многочисленные метаанализы, суммирующие результаты предыдущих исследований. Один из примеров — метаанализ L. Lindholm, объединивший работы, завершенные до 2005 г., в т. ч. 17 РКИ с другими классами антигипертензивных препаратов (n=105 951) и 7 РКИ с плацебо (n=27 433). Этот метаанализ не показал способности бета-блокаторов снижать общую смертность или риск развития ИМ. Более того, были получены данные,

что по снижению риска инсультов бета-блокаторы уступают другим антигипертензивным препаратам [3].

Как известно, метаанализ как инструмент доказательства имеет свои особенности, которые связаны с различными вариантами интерпретации полученных результатов. Детальный разбор метаанализа L. Lindholm показывает, что основным «вкладчиком» в неуспех бета-блокаторов при АГ является один-единственный бета-блокатор — атенолол. Достаточно сказать, что если усредненный по всему классу бета-блокаторов риск развития острых нарушений мозгового кровообращения по сравнению с другими классами антигипертензивных препаратов составляет 16%, то этот же показатель по атенололу достигает 26%. Очевидно, что без атенолола эффект всего класса бета-блокаторов в среднем у больных АГ выглядел бы намного лучше [4]. Тем не менее события продолжали развиваться не в пользу бета-блокаторов. Последней каплей стали два кохрейновских метаанализа (Cochrane Database), опубликованных в 2017 и 2018 гг. Один из них [12], посвященный препаратам первой линии для лечения АГ, стал первым обновлением подобного анализа с 2009 г. В анализ вошло 24 РКИ (58 040 пациентов). Средний возраст пациентов составил 56 лет, продолжительность лечения 3–5 лет. В исследование включались пациенты с АГ II–III степени, ранее не получавшие гипотензивной терапии. К сожалению, в анализ не вошли РКИ с блокаторами рецепторов к ангиотензину (БРА) и альфа-блокаторами, однако остальные 4 основные группы гипотензивных препаратов были представлены. В отличие от низкодозовых диуретиков и ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) бета-блокаторы при использовании их в качестве препаратов первой линии не снижали смертность и риск развития ИБС, однако так же, как диуретики и иАПФ, снижали риск развития инсульта (3,4% в группе контроля против 2,8% в группе лечения; отношение шансов (ОШ) 0,83; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,72–0,97) и всех ССО (7,6% в группе контроля против 6,8% в группе лечения; ОШ 0,89; 95% ДИ 0,81–0,98). Аналогичный результат давало использование в качестве препарата первой линии антагонистов кальциевых каналов (АКК). Кроме того, данные по приверженности терапии тоже свидетельствовали не в пользу бета-блокаторов. Наиболее часто больные отказывались от продолжения терапии из-за побочных эффектов при приеме диуретиков (как в высоких, так и в низких дозах) и бета-блокаторов. Приверженность к иАПФ и АКК была значимо выше.

Второй метаанализ [13] детально оценивал именно эффективность бета-блокаторов в сравнении с другими гипотензивными препаратами. В метаанализ вошли 13 РКИ, проведенных в 1970-е и 2000-е гг. В ходе РКИ сравнивались бета-блокатор с плацебо (4 РКИ, 23 613 больных), диуретиками (5 РКИ, 18 241 пациентов), АКК (4 РКИ, 44 825 пациентов), иАПФ (3 РКИ, 10 828 пациентов). 40 245 участников получали бета-блокаторы, причем 3/4 из них — опять атенолол, что стало серьезным ограничением метаанализа. Прием бета-блокаторов не снижал общую смертность ни по сравнению с плацебо, ни по сравнению с иАПФ, ни по сравнению с диуретиками. Мало того, смертность при приеме бета-блокаторов была выше, чем при приеме АКК. Что касается ССО, то их риск был ниже при приеме бета-блокаторов по сравнению с плацебо (особенно это касается инсультов), но сравним с риском при приеме иАПФ и диуретиков. А вот в сравнении с АКК опять бета-блокаторы проигрывают. Что касается инсуль-

тов, то риск их развития в группе бета-блокаторов выше, чем в группах АКК (ОШ 1,24; 95% ДИ 1,11–1,40) и иАПФ (ОШ 1,30; 95% ДИ 1,11–1,53). С другой стороны, в отношении риска ИБС различия между бета-блокаторами и другими группами препаратов были незначимы. Но есть важное дополнение: у лиц старше 65 лет прием атенолола (и только его) ассоциировался с большим риском развития ИБС, чем прием диуретиков. Так же как в предыдущем метаанализе, пациенты, принимающие бета-блокаторы, чаще прерывают лечение из-за побочных эффектов, чем принимающие иАПФ, но реже (или так же часто), чем принимающие диуретики, АКК и плацебо.

Есть и прямые доказательства того, что результаты, полученные при терапии атенололом, нельзя механически переносить на всю группу бета-блокаторов. В уже достаточно старом исследовании НАРРНУ [14] изучался эффект различных бета-блокаторов, главным образом атенолола и метопролола, на риск ССО в сравнении с диуретиками. В исследовании участвовали мужчины 40–64 лет с ранее не леченной АГ. Риск коронарных событий был достоверно ниже у пациентов, принимающих метопролол, нежели принимающих диуретики (ОШ 0,76; 95% ДИ 0,58–0,98), тогда как у тех, кто принимал атенолол, риск был такой же, как у тех, кто принимал диуретики.

Таким образом, подтверждается очевидное: нельзя «валить в одну кучу» все бета-блокаторы, поскольку они сильно разнятся по своим фармакокинетическим и клиническим свойствам. Если всем неселективным бета-блокаторам, а также гидрофильному атенололу «ставилась в вину» неспособность снижать центральное артериальное давление (АД), а также способность вызывать серьезные метаболические проблемы, то этих недостатков практически лишены высокоселективные бета-блокаторы (например, бисопролол и метопролол) или такие современные бета-блокаторы с дополнительными вазодилатирующими свойствами, как карведилол и небиволол.

Однако, несмотря ни на какие дискуссии, бета-блокаторы твердо занимают свое место, где их протективный эффект доказан и не вызывает сомнений, — это сочетание АГ с ХСН, ИБС, фибрилляцией предсердий (постоянной или пароксизмальной).

Роль бета-блокаторов в лечении АГ в сочетании с другими ССЗ

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ситуация очень распространенная, поскольку значительная часть больных ИБС страдает АГ. Так, по данным российского исследования ПРЕМЬЕР (14 городов РФ, 14 075 больных), сочетание АГ и ИБС среди амбулаторных больных с ССЗ достигает 67% [15], т. е. 2/3. По данным регистра REACH (REduction of Atherothrombosis for Continued Health), повышенное АД у больных ИБС встречается даже чаще — в 80,3% случаев [16]. В крупном метаанализе, проведенном Law et al., было показано, что начало терапии с бета-блокаторами высокоэффективно предотвращает сердечно-сосудистые события у больных, недавно перенесших ИМ, и у больных СН [17]. Больным АГ, недавно перенесшим ИМ, при отсутствии противопоказаний рекомендуются именно бета-блокаторы. При других проявлениях ИБС (стенокардии) можно назначать любые антигипертензивные препараты, но предпочтительны бета-блокаторы

и антагонисты кальция, купирующие симптомы ИБС. Безусловно, при выборе бета-блокатора предпочтение отдают пролонгированным (действуют 24 часа при однократном приеме), липофильным, без внутренней симпатомиметической активности, имеющим большую доказательную базу по эффективности и переносимости. Таким препаратом, безусловно, является метопролола сукцинат (оригинальный препарат Беталок® ЗОК, компания «АстраЗенека», Швеция), отвечающий всем вышеперечисленным требованиям. Надо напомнить, что из всех широко используемых в настоящее время бета-блокаторов только метопролол имеет показание «вторичная профилактика ИМ», т. е. он доказал в РКИ способность предупреждать развитие повторного ИМ [18, 19] (табл. 1). Бета-блокаторы эффективны в борьбе со стенокардией напряжения, они повышают толерантность к физической нагрузке и снижают как симптоматическую, так и бессимптомную ишемию миокарда. Высокая эффективность бета-блокаторов, в частности метопролола, при стенокардии подтверждена в РКИ [20, 21]. При этом очень важно помнить о необходимости титрования дозы для достижения целевой частоты сердечных сокращений (ЧСС) 55–70 в минуту. Особенно это важно для купирования симптомов стенокардии. Недавнее исследование [22] в очередной раз показало, что высокие дозы метопролола сукцината (190 мг) значительно лучше контролируют ритм, чем низкие (95 мг), и при этом так же хорошо переносятся. Следует отметить, что периферический атеросклероз не является противопоказанием для назначения селективных бета-блокаторов, т. к. их применение не сопровождается обострением его симптомов [1].

Таблица 1. Показания к применению бета-блокаторов (согласно Государственному реестру лекарственных средств РФ, <http://grls.rosminzdrav.ru>)

Зарегистрированные показания	Беталок® ЗОК (метопролола сукцинат)	Бисопролол	Небиволол	Карведилол
Артериальная гипертония	+	+	+	+
Стенокардия	+	+	+	+
Хроническая сердечная недостаточность	+	+	+	+
Нарушения ритма сердца	+	-	-	-
Профилактика повторного инфаркта миокарда	+	-	-	-
Функциональные нарушения, сопровождающиеся тахикардией	+	-	-	-
Профилактика приступов мигрени	+	-	-	-

КОНТРОЛЬ РИТМА

Больным с фибрилляцией предсердий и высокой частотой желудочковых сокращений в качестве антигипертензивных средств рекомендуются бета-блокаторы и, в случае их непереносимости, недигидропиридиновые антагонисты кальция. Также бета-блокаторы остаются препаратами выбора при сочетании АГ с синусовой тахикардией [1].

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Бета-блокаторы относятся к основным средствам для лечения ХСН, т. е. лекарствам, эффект которых доказан, сомнений не вызывает и которые рекомендованы именно

для лечения ХСН (степень доказанности А) [6]. В рекомендациях по диагностике и лечению ХСН упомянуты четыре бета-блокатора, в т. ч. метопролола суцинат (Беталок® 30К), которые показали снижение риска смерти больных ХСН, кроме того, риска внезапной смерти, смерти от прогрессирования ХСН и снижали частоту госпитализаций. В европейских рекомендациях по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности сказано, что бета-блокаторы рекомендованы в добавление к иАПФ или блокаторам рецепторов ангиотензина. Эффективность метопролола сукцината при сердечной недостаточности была подтверждена в исследовании MERIT-HF [7], в которое вошли почти 4 тыс. больных со стабильной ХСН и фракцией выброса левого желудочка менее 40%. В исследовании выявлено достоверное снижение общей смертности на 34% ($p=0,00009$), частоты внезапной смерти на 41% ($p=0,0002$) и смерти вследствие прогрессирования ХСН на 49% ($p=0,0023$), числа госпитализаций, связанных с декомпенсацией СН ($p<0,001$), и их длительности ($p<0,001$).

Является ли столь же эффективным метопролола тартрат? Его эффективность была поставлена под сомнение в ходе исследования COMET [23]. В этом исследовании сравнивалось влияние на конечные точки у больных ХСН с низкой фракцией выброса метопролола тартрата и карведилола. Исследование закончилось убедительной победой карведилола (летальность 34% против 40%, $p=0,002$). Однако все не так однозначно. Использованные дозы метопролола тартрата (в среднем 85 мг) и режим приема не обеспечивали запланированной одинаковой с карведилолом степени блокады бета-адренорецепторов. Можно сказать, что исследование COMET продемонстрировало преимущество карведилола в оптимальной дозировке над метопролола тартратом в неоптимальной дозировке [24]. Несмотря на это, после анализа результатов исследований MERIT-HF и COMET экспертами Европейского общества кардиологов в согласительном документе по бета-блокаторам и всех последующих рекомендациях для лечения ХСН был рекомендован только метопролола суцинат замедленного высвобождения [25, 26] как более надежный вариант.

Также имеются публикации об эффективности бета-блокаторов для профилактики мигрени, при эссенциальном треморе, ситуационном возбуждении, абстинентном синдроме при алкоголизме. Следует отметить, что в официальные показания мигрень входит только для пропранолола, атенолола и обеих солей метопролола [27].

СРАВНИТЕЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ БЕТА-БЛОКАТОРОВ

Таким образом, место бета-блокаторов в лечении АГ на сегодняшний день определено. Остается вопрос: какой именно из бета-блокаторов выбрать? Препараты из группы бета-блокаторов отличаются по целому ряду параметров: кардиоселективности, биодоступности, липофильности, периоду полувыведения, путям выведения [28]. Для лечения больных АГ существенное значение имеет такая характеристика, как липофильность, поскольку только липофильные препараты проникают через клеточные мембраны и способны оказывать, помимо гипотензивного, дополнительный органопротективный эффект. Кардиоселективность — одна из самых клинически значимых фармакокинетических характеристик бета-блокаторов, обеспечивающая их безопасность. Особенностью кар-

диоселективных бета-блокаторов (метопролола, бисопролола, небиволола) по сравнению с неселективными (например, пропранололом) является большее сродство к бета1-адренорецепторам сердца, чем к бета2-адренорецепторам. Благодаря этому при использовании в небольших и средних дозах кардиоселективные бета-блокаторы оказывают минимальное влияние на гладкую мускулатуру бронхов и периферических артерий, таким образом, риск развития бронхоспазма или вазоконстрикции с увеличением постнагрузки на миокард становится минимальным. Очень важна такая фармакокинетическая характеристика, как период полувыведения, именно она определяет кратность приема препарата. Согласно современным рекомендациям для лечения АГ рекомендованы только пролонгированные препараты, обеспечивающие лучшую приверженность терапии и более стабильный контроль АД. И наконец, при выборе нельзя забывать об официальных показаниях. Наиболее широкий спектр их у метопролола сукцината (Беталок® 30К) (см. табл. 1).

Что касается собственно гипотензивной активности, то подобных сравнительных исследований проведено очень мало. В одном из них, многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах сравнивали эффективность метопролола сукцината и бисопролола [29]. В этом исследовании приняли участие 60 пациентов в возрасте от 18 до 60 лет с ранее леченной или вновь диагностированной АГ, у которых после плацебо-контролируемой вводной фазы показатели диастолического АД (ДАД) в покое составляли 95–120 мм рт. ст. Пациенты получали в течение 8 нед. либо 100 мг метопролола сукцината, либо 10 мг бисопролола утром один раз в режиме монотерапии. После 4-х недель лечения АД (систолическое/диастолическое) снизилось после приема метопролола сукцината на 35,2/18,4 мм рт. ст., бисопролола — на 31,4/12,6 мм рт. ст. ($p<0,01$). Через 8 нед. в обеих группах наблюдалось более выраженное снижение среднего АД как через 12, так и через 24 часа после приема по сравнению с исходным значением. Различия между группами были достоверны и составили 4,2 и 6,7 мм рт. ст. соответственно для систолического и диастолического АД в пользу метопролола сукцината. Причем влияние на ЧСС обоих препаратов было сопоставимо. К концу исследования целевое значение ДАД было достигнуто у 97% пациентов, получавших метопролола суцинат, и у 57% пациентов, получавших бисопролол ($p<0,01$). Более высокая антигипертензивная эффективность, сочетающаяся с более мощным пульсурежающим эффектом, была выявлена в группе метопролола сукцината при физической нагрузке. Переносимость препаратов была сходной, ни один пациент досрочно не прекратил участия в исследовании в связи с возникшими побочными эффектами. Большая эффективность может быть связана с более стабильной концентрацией метопролола сукцината в плазме, поддерживаемой при однократном приеме в течение суток, по сравнению с бисопрололом [30].

И последнее. Сколь велика разница между двумя солями метопролола и насколько они взаимозаменяемы? Особенно этот вопрос актуален в свете появления в последние годы пролонгированных форм метопролола тартрата. Метопролола тартрат и метопролола суцинат одинаково быстро и почти полностью (более 90%) всасываются в желудочно-кишечном тракте, легко проникают через гематоэнцефалический барьер [28]. Од-

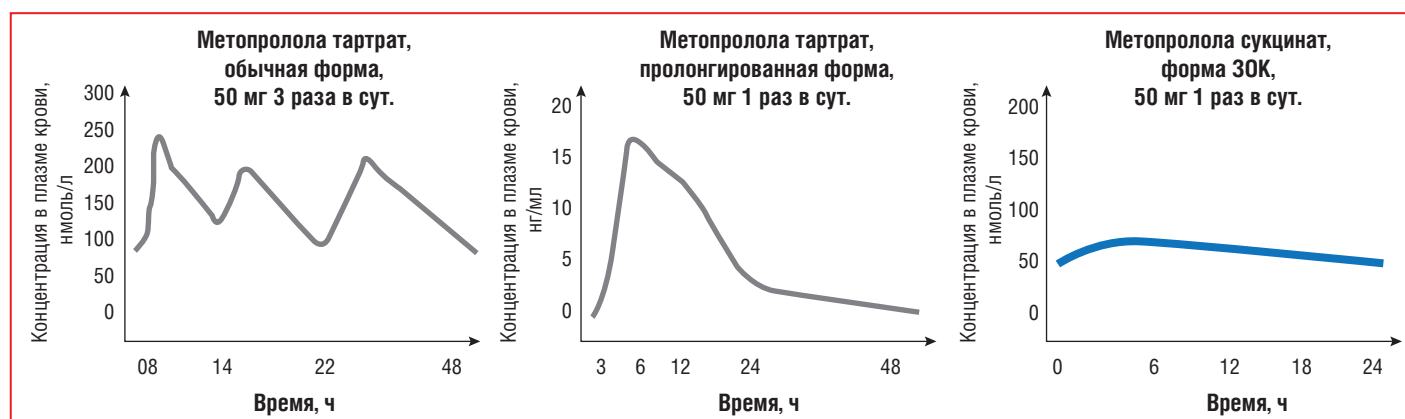


Рис. 1. Фармакокинетика различных форм метопролола [31]

нако, если прием пищи практически не влияет на биодоступность метопролола сукцината, то прием обычного метопролола во время еды повышает его биодоступность на 40%. Метаболизируются обе соли в печени на 80–100%, биодоступность составляет 50%, причем системная биодоступность лекарственной формы метопролола с контролируемым высвобождением активного вещества примерно на 20–30% ниже, чем у стандартной лекарственной формы. Это связано с более активным расщеплением метопролола печенью, который медленно высвобождается из лекарственной формы. Период полувыведения для метопролола тартрата составляет 3–4 часа, и поэтому кратность его приема должна быть 2, а лучше 3 р./сут. Метопролола сукцинат (Беталок® 30К) эффективен при назначении в дозировке 1 р./сут.

Таким образом, благодаря постоянной форме диффузии лекарственного вещества, лекарственная форма метопролола сукцината с замедленным высвобождением лекарственного вещества обеспечивает значительно более стабильную концентрацию метопролола в плазме крови в течение суток, чем многократный прием быстро высвобождающегося метопролола тартрата. В плане лечения АГ указаны особенности фармакокинетики препарата Беталок® 30К обеспечивают стабильный антигипертензивный эффект на протяжении суток при однократном приеме, позволяя избежать избыточно быстрого снижения, а также резких колебаний АД (повышенной вариабельности). Как известно, именно эти два фактора являются причиной повышенного риска развития инсульта и ИМ, особенно у пожилых больных [27]. Поэтому для лечения АГ используют именно метопролола сукцинат. Что касается ретардных форм метопролола тартрата, то в доступной литературе имеется лишь одно исследование биоэквивалентности двух современных пролонгированных лекарственных форм метопролола — тартрата и сукцината. Метопролола тартрат в таблетках по 50 мг и Беталок® 30К в таблетках по 50 мг [31]. Авторами были получены данные о том, что параметры, характеризующие кинетику циркуляции метопролола, его распределение и элиминацию в организме при приеме изучаемых лекарственных форм, кроме площади под фармакокинетической кривой (AUC), для препаратов различаются. Препарат Беталок® 30К обладает лучшими фармакокинетическими характеристиками, позволяющими более надежно достичь стационарного уровня концентрации метопролола (явно выраженное плато на фармакокинетической кривой). Препарат метопролола тартрата значительно быстрее всасывается из лекарственной фор-

мы, уровень максимальной концентрации метопролола в крови существенно выше, чем при применении препарата Беталок® 30К, и соответственно быстрее выводится из организма, т. е. этот препарат более напоминает обычную лекарственную форму метопролола (рис. 1). В соответствии с этим, чтобы обеспечить сравнимые уровни метопролола в крови и одинаковую эффективность при применении метопролола тартрата, по расчетам исследователей его необходимо назначать 2 р./сут., что ограничивает его использование при лечении АГ. Данных по биоэквивалентности дженериков в доступной литературе мы не нашли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, бета-блокаторы остаются ключевым классом лекарственных средств, применяемых для лечения ССЗ. Наибольший спектр показаний среди бета-блокаторов имеет метопролол. При АГ, ХСН, ИБС в сочетании с АГ и/или ХСН препаратом выбора является метопролола сукцинат. Беталок® 30К — оригинальный препарат метопролола сукцината, обладающий большой доказательной базой, что подтверждает его успешное применение в кардиологической практике в течение длительного времени.

Литература

1. <http://www.eshonline.org/esh-annual-meeting/> [Электронный ресурс] (дата обращения: 20.08.2018).
2. Rutten F.H., Zuithoff N.P., Halk F. et al. Beta-Blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease // Arch Intern Med. 2010. Vol. 170. P.880–887.
3. Lindholm L.H., Carlberg B., Samuelsson O. Should beta-blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis // Lancet. 2005. Vol. 366 (9496). P.1545–1553.
4. Elliott W.J., Childers W.K. Should β -blockers no longer be considered first-line therapy for the treatment of essential hypertension without comorbidities? // Curr Cardiol Rep. 2011. Vol. 13 (6). P.507–516.
5. Bangalore S., Steg G., Deedwania P. et al. β -Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease // JAMA. 2012. Vol. 308 (13). P.1340–1349.
6. Bouri S., Shun-Shin M.J., Cole G.D. et al. Meta-analysis of secure randomized controlled trials of β -Blockade to prevent peri-operative death in non-cardiac surgery // Heart. 2013. DOI: 10.1136/heartjnl-2013-304262
7. Rienstra M., Damman K., Mulder B.A. et al. Beta-blockers and outcome in heart failure and atrial fibrillation. A meta-analysis // JACC: Heart Fail. 2013. Vol. 1 (1). P.21–28.
8. Fox K., Ford I., Steg P.G. et al. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial // Lancet. 2008. Vol. 372 (9641). P.807–816.
9. Swedberg K., Komajda M., Bohm M. et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study // Lancet. 2010. Vol. 376 (9744). P. 875–885.

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

Оптимизация лечения отеочного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью

Д.м.н. А.Г. Евдокимова, к.м.н. Е.В. Коваленко, к.м.н. В.В. Евдокимов, к.м.н. И.М. Михайлова

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

РЕЗЮМЕ

В статье представлены механизмы развития синдрома задержки жидкости у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Приводится классификация диуретических средств в зависимости от точек приложения их действия в нефроне. Особое внимание уделено негативной роли гиперальдостеронизма при ХСН и возможности его контроля при применении торасемида и эплеренона. На основании многочисленных многоцентровых клинических исследований показано преимущество применения петлевого диуретика с антиальдостероновым эффектом — торасемида и антагониста минералокортикоидных рецепторов — эплеренона в комплексной терапии ХСН. Подчеркивается, что после приема начальной дозы торасемида диуретические и антигипертензивные эффекты проявляются сразу, а реализация антифибротического действия требует определенного времени, что обусловлено сменой коллагена, происходящей за 6–9 мес. непрерывной терапии препаратом. В связи с этим необходимо учитывать длительное, порой пожизненное, применение торасемида при ведении больных с ХСН, артериальной гипертензией и поражением органов-мишеней. В статье представлены данные в рамках доказательной медицины о высокой клинической эффективности применения эплеренона у больных с ХСН и сниженной фракцией выброса при наличии или отсутствии инфаркта миокарда. Таким образом, применение торасемида и эплеренона приводит к улучшению не только качества жизни тяжелых больных, но и прогноза заболевания.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, отеочный синдром, торасемид, Тригрим, эплеренон, Эспиро.
Для цитирования: Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В., Михайлова И.М. Оптимизация лечения отеочного синдрома у больных с хронической сердечной недостаточностью // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 47–53.

ABSTRACT

Optimization of the treatment of edema syndrome in patients with chronic heart failure
A.G. Yevdokimova, E.V. Kovalenko, V.V. Yevdokimov, I.M. Mikhailova

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

The article considers the mechanisms of the fluid retention syndrome in patients with chronic heart failure (CHF). The classification of diuretics is given depending on the points of application of their action in the nephron. Particular attention is paid to the negative role of hyperaldosteronism in CHF and the possibility of its control when using torasemide and eplerenone. Based on numerous, multicenter clinical studies, the advantage of using a loop diuretic with an antialdosterone effect — torasemide and an antagonist of mineral corticoid receptors — eplerenone in the complex therapy of CHF is shown. It is emphasized that after intaking the initial dose of torasemide, diuretic and antihypertensive effects appear immediately, and the antifibrotic effect requires a certain time, which is due to a change in collagen occurring during 6-9 months of continuous drug therapy. In connection with this, it is necessary to take into account the long-term, sometimes lifelong, use of torasemide in the management of patients with CHF, arterial hypertension and defeat of target organs. The article presents data, within the framework of evidence-based medicine, on the high clinical efficacy of eplerenone in patients with CHF and a reduced ejection fraction with or without myocardial infarction. Thus, the use of torasemide and eplerenone helps not only to improve the quality of life of serious patients, but also the prognosis.

Key words: chronic heart failure, edema syndrome, torasemide, Trigrim, eplerenone, Espiro.

For citation: Yevdokimova A.G., Kovalenko E.V., Yevdokimov V.V., Mikhailova I.M. Optimization of the treatment of edema syndrome in patients with chronic heart failure // RMJ. 2018. № 11(1). P. 47–53.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на кардинальные изменения в понимании патогенеза и принципов терапии больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН), направленные на улучшение прогноза, за 16 лет (с 1998 по 2014 г.) увеличилось число пациентов с любым функциональным классом (ФК) ХСН в 2 раза (с 7,18 млн до 14,92 млн), а пациентов с тяжелой ХСН III–IV ФК — в 3,4 раза (с 1,76 млн до 6,0 млн

человек). При этом каждый третий пациент с ХСН имеет тяжелый ФК и связанный с этим высокий риск декомпенсации. Профилактика декомпенсации ХСН, которая часто заканчивается гибелью больного, остается важной задачей здравоохранения. Результаты исследования «ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН» показали, что основными проявлениями декомпенсации ХСН, потребовавшими госпитализации, были в 58,5% случаев увеличение отеков, появление застой-

ных хрипов в легких, нестабильная гемодинамика; в 21,1% случаев — прогрессирование асцита и анasarки; в 18,5% — развитие острой левожелудочковой недостаточности [1].

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ОТЕЧНОГО СИНДРОМА ПРИ ХСН

В основе формирования отеочного синдрома при СН лежит снижение сократительной способности миокарда с уменьшением сердечного выброса и увеличением конечного-диастолического объема и давления. При этом повышается давление в левом предсердии и легочных венах с последующим развитием явлений венозного застоя в малом круге кровообращения, отека легких. Увеличение давления в малом круге кровообращения, в свою очередь, приводит к росту постнагрузки на правый желудочек. Это способствует снижению выброса, росту конечного диастолического объема и давления в правом желудочке, в системе верхней и нижней полых вен. Затем происходит перемещение жидкости из сосудистого русла в интерстициальную ткань с развитием периферических отеков. Снижение сердечного выброса автоматически приводит к уменьшению почечного кровотока и активизации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Вырабатываемый ангиотензин II вызывает спазм отводящей (эфферентной) артериолы нефрона с увеличением проксимальной реабсорбции и возможным повреждением клубочкового фильтра. Констрикция артериолы проксимального канальца приводит к падению давления в капиллярах и увеличению реабсорбции. В дистальных канальцах нефрона за счет действия альдостерона увеличивается реабсорбция натрия и жидкости, идущей за ним по осмотическому градиенту. В медуллярной части собирательных трубочек происходит увеличение проницаемости эпителия для воды с усилением реабсорбции. Исходя из этого, при ХСН происходит снижение натрийуреза как при концентрировании, так и при разведении мочи. В итоге отмечается избыточная задержка жидкости в сосудистом русле с увеличением объема циркулирующей крови. Повышение гидростатического давления способствует формированию отеочного синдрома. Его дополнительный компонент обусловлен снижением онкотического давления в сосудистом русле из-за потери белка «застойной почкой» и феномена разведения. Схема формирования отеков при ХСН представлена на рисунке 1.



Рис. 1. Механизм развития отеочного синдрома при ХСН

ПРИНЦИПЫ ДИУРЕТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Согласно результатам трех эпидемиологических исследований («ЭПОХА-ХСН», «ЭПОХА-Госпиталь-ХСН» и «ЭПОХА-Декомпенсация-ХСН»), назначение рекомендованной терапии ХСН в полном объеме на госпитальном этапе лечения происходит чаще, чем на амбулаторном. После выписки из стационара, где больные находились на лечении по поводу декомпенсации ХСН, более половины пациентов (54,7%) прекращали прием антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). Отсутствие адекватного проведения базисной и диуретической терапии ХСН является одной из причин повторных госпитализаций. Установлено, что с каждой последующей госпитализацией значительно возрастает риск смерти. Прибавка в весе более 2 кг за неделю, появление ортопноэ, кашля, приступов одышки в ночные часы, влажных хрипов в легких, набухания яремных вен, периферических отеков у больных с ХСН являются признаками задержки жидкости в организме и требуют незамедлительной коррекции проводимой терапии. При синдроме задержки жидкости препаратами выбора являются диуретики, которые назначаются всем пациентам при ХСН со сниженной фракцией выброса (ФВ) с отеочным синдромом вне зависимости от ФК, обязательно в сочетании с блокаторами РААС для уменьшения симптомов, повышения толерантности к физической нагрузке и сокращения риска госпитализации. Пациентам с ХСН с сохранной ФВ или СН с промежуточной ФВ применение диуретиков рекомендуется только при наличии застойных явлений для уменьшения симптомов [2]. Диуретики восстанавливают нормальное соотношение натрия и воды в моче. Выделяют несколько групп мочегонных препаратов в зависимости от точки приложения воздействия в нефроне. Характеристика основных представителей различных групп мочегонных средств дана в таблице 1 [3, 4].

На начальных стадиях ХСН возможно эффективное назначение тиазидных диуретиков. Однако при более тяжелых стадиях ХСН и значительном снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ), когда тиазидные диуретики перестают работать, целесообразно применение петлевых мочегонных средств. Ведение больных с декомпенсацией ХСН требует обязательного соблюдения основных принципов диуретической терапии. Начинать лечение следует с минимальных доз с постепенным повышением до эффективной под контролем клинического статуса, суточного диуреза, электролитного баланса, СКФ. Дегидратационная терапия включает два этапа. На первом этапе желательно избегать применения ударных доз и быстрой дегидратации, чтобы не спровоцировать гиперактивацию нейрогормонов с развитием синдрома «рикошета» и дизэлектролитемии. Целью активного этапа лечения является достижение положительного диуреза: количество выделенной мочи должно превышать объем выпитой жидкости на 1–2 л с ежедневной потерей массы тела примерно на 1 кг. Как правило, это достигается назначением средних или иногда максимальных доз диуретиков. На втором этапе поддерживающей терапии рекомендуется регулярный, желательно ежедневный, прием мочегонных препаратов в минимально эффективных дозах для поддержания сбалансированного диуреза и стабильной массы тела. Возможно развитие резистентности к диуретической терапии. Основными причинами этого состояния могут быть нарушения электролитного баланса (гипокалиемия $<3,5$ ммоль/л; гипонатриемия

Таблица 1. Классификация диуретических препаратов

Название группы	Представители	Место действия в нефроне	Сила действия	Механизм действия	Химическая структура
Петлевые диуретики	Фуросемид Торасемид Этакриновая кислота Буметанид	Восходящая часть петли Генле	Мощная	Ингибиторы транспорта натрия, калия, хлора	Сульфонамидные производные (исключение – этакриновая кислота)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	Гидрохлоротиазид Хлорталидон Индапамид	Дистальный каналец	Умеренная	Ингибиторы транспорта натрия и хлора	Сульфонамидные, тиазидные и нетиазидные производные
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	Проксимальный каналец	Слабая	Ингибиторы карбоангидразы	Сульфонамидное производное
Калийсберегающие диуретики	Триамтерен Амилорид	Конечная часть дистального канальца и собирательные трубочки	Слабая	Блокаторы натриевых каналов эпителия почек	Несульфонамидное соединение разной структуры
	Спиронолактон Эплеренон			Блокаторы альдостероновых рецепторов	Стероидное соединение

<135 ммоль/л), вторичный гиперальдостеронизм, снижение онкотического давления крови на фоне гипоальбуминемии, значимое снижение СКФ, метаболический алкалоз. Одним из вариантов преодоления резистентности может быть назначение комбинации мочегонных средств с разными точками приложения в нефроне, обязательно в сочетании с ингибиторами РААС и АМКР. По показаниям осуществляются введение альбумина или плазмы, механическое удаление жидкости, в зависимости от уровня артериального давления (АД) следует рассмотреть внутривенное капельное введение эуфиллина или допамина в малых дозах. Алгоритм назначения диуретиков при ХСН представлен в таблице 2 [5].

Особенности применения торасемида

Оптимальным препаратом из группы петлевых диуретиков для лечения больных с ХСН является торасемид, доказавший положительное влияние на процессы ремоделирования миокарда и прогноз у данной категории больных. Препарат показал преимущества клинической эффективности по сравнению с фуросемидом, который многие годы оставался эталонным диуретиком для лечения отечного синдрома при ХСН. Торасемид обратимо связывается с котранспортером натрия/хлора/калия, расположенным в апикальной мембране толстого сегмента восходящей петли Генле, ингибируя реабсорбцию ионов натрия. В результате уменьшаются осмотическое давление внутриклеточной жидкости и реабсорбция воды. В отличие от других петлевых диуретиков торасемид обладает антиальдостероновым действием [6].

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ И ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТОРАСЕМИДА

Торасемид относится к липофильным препаратам. Имеет стабильную биодоступность — в среднем 80–90%, в то время как у фуросемида наблюдается разброс показателя от 15 до 80%. Абсорбция препарата существенно не зависит от приема пищи (рис. 2) [7].

После приема внутрь максимальная концентрация в плазме крови достигается через 1–2 ч, поэтому препарат начинает работать не сразу, а примерно через 1 ч после приема внутрь, максимальный эффект наблюдается через 2–3 ч. Постепенное накопление активного вещества снижает риск развития толерантности [8]. Кроме этого, плавное диуретическое действие торасемида сопровожда-

Таблица 2. Диуретическая терапия в зависимости от функционального класса ХСН

ФК ХСН		Рекомендуемая диуретическая терапия
I		Не требуется назначение диуретиков
II	Без клинических признаков застоя	Малые дозы торасемида (2,5–5,0 мг/сут)
	С признаками застоя	Петлевые (или тиазидные) диуретики + эплеренон или спиронолактон
III	Поддерживающее лечение	Петлевые диуретики (лучше торасемид) ежедневно в дозах, достаточных для поддержания сбалансированного диуреза + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ
	Декомпенсация	Петлевые диуретики (лучше торасемид) ± тиазидные диуретики + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ
IV		Петлевые диуретики (торасемид однократно или фуросемид 2 р./сут или внутривенно капельно) ± тиазидные диуретики + эплеренон или спиронолактон + ИКАГ + при необходимости механическое удаление жидкости

Примечание. ИКАГ — ингибиторы карбоангидразы

ется уменьшением количества мочеиспусканий по сравнению с таковым при приеме фуросемида и не ограничивает активность пациентов (рис. 3).

По сравнению с другими петлевыми диуретиками торасемид имеет продолжительный диуретический эффект (до 18 ч) за счет увеличенного периода полувыведения — 3,5–4 ч. Связь с белками плазмы крови — более 99 %. Торасемид в основном (до 80%) метаболизируется в печени с помощью изоферментов системы цитохрома P450 с образованием трех метаболитов (M1, M3 и M5) [9]. Только 20% препарата выводится почками в неизменном виде. Поэтому нарушение функции почек не требует коррекции дозы препарата [10, 11]. При нарушении функции печени увеличиваются биодоступность и период полувыведения, однако кумуляция препарата не происходит за счет компенсаторного роста почечного клиренса [12]. У пожилых пациентов общий клиренс и период полувыведения препарата не меняются. Торасемид имеет меньшее сродство по сравнению с фуросемидом к альбумину, поэтому диуретический эффект препарата сохраняется у больных с гипоальбуминемией. Соотношение эквивалентных доз

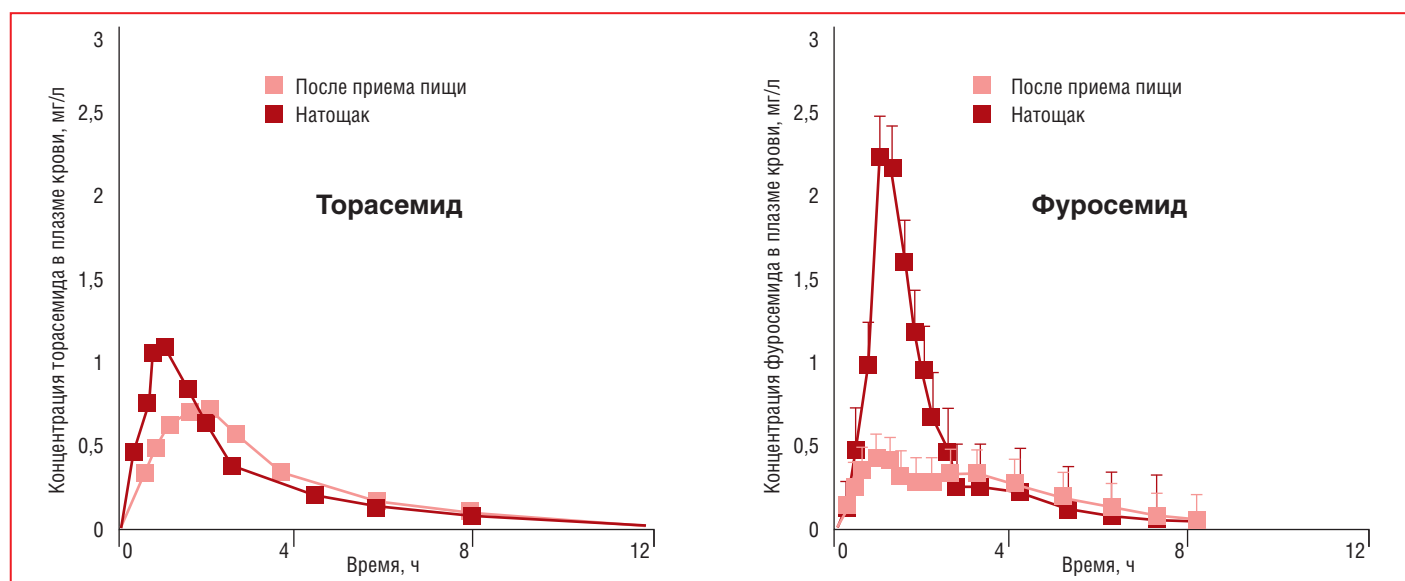


Рис. 2. Фармакокинетика торасемида и фуросемида в зависимости от приема пищи

фуросемида и торасемида составляет 4–8:1 для здоровых лиц, 4:1 — для пациентов с СН и 2:1 — при хронической почечной недостаточности [13–15]. Основное действие препарата возрастает линейно в зависимости от увеличения дозы, но экскреция калия при этом значимо не меняется (рис. 4) [7].

Важно, что препарат существенно не влияет на выведение калия и кальция из организма, более того, длительный прием торасемида не оказывает значимого отрицательного действия на углеводный и липидный обмен. Уникальность торасемида (среди петлевых диуретиков) состоит в его влиянии на РААС. Препарат снижает чувствительность рецепторов ангиотензина II 1-го типа и уменьшает восприимчивость гладкомышечных клеток сосудистой стенки к эндогенным вазоконстрикторам за счет активации натрий-кальциевого насоса, обеспечивающего выведение ионов кальция из клетки в обмен на вход ионов натрия, а также подавления входа ионов кальция в клетку [16, 17]. На фоне приема торасемида у больных с умеренно выраженной ХСН уменьшаются уровень адреналина, образование тромбоксана, увеличивается синтез простагличина. Препарат воздействует на альдостероновые рецепторы в почечных канальцах, миокарде, сосудистой стенке и способствует устранению геномных эффектов альдостеро-

на. Его доказанное антифибротическое действие связано с подавлением активности карбокситерминальной протеиназы проколлагена 1-го типа — фермента, который катализирует альдостеронзависимую трансформацию проколлагена 1-го типа в коллаген [18–21]. Регулярный прием торасемида приводит к сокращению объемной фракции коллагена и выраженности фиброза. В экспериментальной работе применение торасемида на модели аутоиммунного миокардита приводило к уменьшению площади миокардиального фиброза, синтеза профиброгенного моноцитарного хемоаттрактантного протеина 1-го типа, коллагена 3-го типа, альдостерон-синтазы в миокарде левого желудочка (ЛЖ). При этом данный эффект у фуросемида и пролонгированной формы торасемида не наблюдается [22–23].

Важно отметить, что диуретическая активность и антифибротические свойства торасемида отмечаются в разные сроки лечения. Так, антигипертензивный и мочегонный эффекты возникают сразу после приема начальной дозы, а реализация антифибротического действия — через 6–9 мес. непрерывной терапии [18].

Торасемид обладает метаболической нейтральностью: не приводит к существенной гипокалиемии, гипомagneмией, гиперурикемией, нарушению липидного и углеводного обмена.

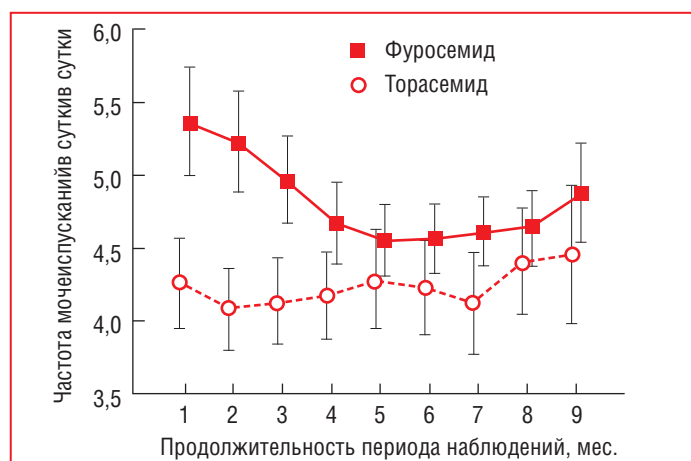


Рис. 3. Динамика частоты мочеиспусканий на фоне длительного приема торасемида и фуросемида

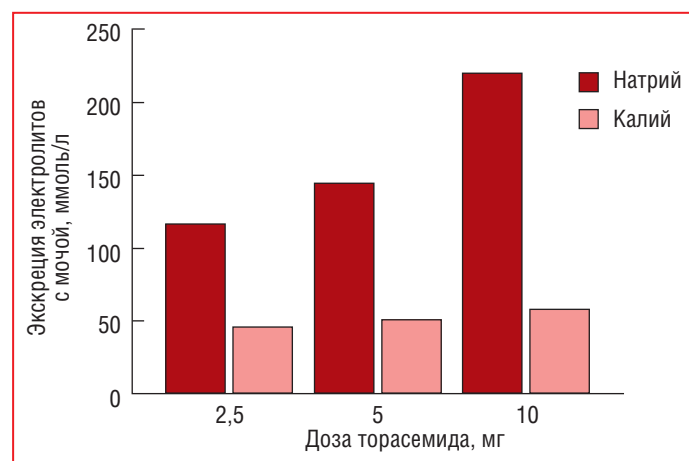


Рис. 4. Экскреция электролитов на фоне различных доз торасемида

Доказательная база эффективности торасемида при ХСН

В 1999 г. были опубликованы результаты сравнительного рандомизированного исследования PEACH с оценкой клинической эффективности торасемида и фуросемида у больных ХСН II–III ФК. Торасемид в большей степени улучшал качество жизни больных с ХСН. Однако достоверных различий между группами наблюдения по их влиянию на смертность и частоту госпитализаций выявлено не было [23]. Позднее результаты исследования TORIC (Torasemide In Congestive Heart Failure) показали способность торасемида не только улучшать клиническое состояние больных с ХСН, но и положительно влиять на долгосрочный прогноз. В исследовании участвовало 1377 больных с ХСН II–III ФК. Торасемид в дозе 10 мг/сут по сравнению с фуросемидом в дозе 40 мг/сут и другими диуретиками достоверно снижал показатели общей смертности — на 51,5%, сердечно-сосудистой смерти — на 59,7%, внезапной смерти — на 65,8%. В группе торасемида наблюдалось более значимое улучшение клинического состояния больных, сопровождавшееся снижением ФК ХСН. Отмечалась и лучшая переносимость препарата с меньшим развитием побочных эффектов. Так, торасемид достоверно реже приводил к развитию гипокалиемии, чем фуросемид (12,9 и 17,9% соответственно, $p=0,013$) [24]. Последующие исследования эффективности торасемида у больных с ХСН II–III ФК показали, что 6-месячный прием препарата достоверно снижает уровень натрийуретического пептида в плазме крови, уменьшает конечно-диастолический размер, индекс массы миокарда и улучшает показатели диастолической функции ЛЖ [25].

В российском рандомизированном многоцентровом исследовании «ДУЭЛЬ-ХСН» оценивалось применение торасемида у пациентов с декомпенсацией ХСН. В группе торасемида у больных ХСН II–IV ФК регресс явлений декомпенсации кровообращения происходил на 5 дней раньше, чем в группе фуросемида. Наблюдалось более существенное повышение переносимости физической нагрузки в пробе с 6-минутной ходьбой на фоне приема торасемида по сравнению с таковым при приеме фуросемида (160 и 133 м соответственно, $p<0,01$). Кроме этого, в группе торасемида достоверно улучшились показатели диастолической функции ЛЖ. В очередной раз подтвердилась лучшая переносимость препарата. В группе торасемида реже развивались гипокалиемия и другие побочные эффекты по сравнению с таковыми в группе фуросемида (0,3 и 4,2% соответственно) [26].

В другом российском открытом многоцентровом рандомизированном исследовании «ТРИОЛЯ» [22] с участием больных с компенсированной ХСН II–III ФК сравнивались эффективность торасемида (Тригрим, «Польфарма», Польша) и эффективность фуросемида. В обеих группах наблюдалось достоверное сопоставимое снижение ФК ХСН. Улучшение качества жизни и повышение толерантности к физической нагрузке по данным теста 6-минутной ходьбы в большей степени отмечались в группе торасемида. Только торасемид способствовал достоверному увеличению ФВ ЛЖ, снижению уровня натрийуретического гормона и уровня альдостерона (на 22,6%, $p<0,001$), улучшению диастолической функции ЛЖ. А у больных в группе фуросемида отмечалось достоверное повышение маркера синтеза коллагена на 17,8% ($p<0,001$).

Аналогичные результаты были получены в рандомизированном многоцентровом исследовании «ПОЭТ», в кото-

современный диуретик
Тригрим®
торасемид

Три доказанных преимущества торасемида

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



1
РАЗ В СУТКИ

ЛСР-004423/09

Реклама

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

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

Информация для медицинских и фармацевтических работников

акрихин
Люди заботятся о Людях

АО «АКРИХИН

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

ром торасемид в составе комбинированной терапии пациентов с ХСН II–III ФК по сравнению с фуросемидом приводил к более выраженному уменьшению отеочного синдрома, улучшению качества жизни, показателей систолической функции ЛЖ, повышению толерантности к физической нагрузке [27].

Торасемид (Триграм) является средством, обладающим выраженным диуретическим эффектом и способностью связывать рецепторы альдостерона и уменьшать выраженность фиброза миокарда. В связи с указанными свойствами препарат необходимо применять длительно (пожизненно) для поддержания органопротекции.

Следует отметить, что препарат хорошо переносится, обладает метаболической нейтральностью и может применяться у больных не только с ХСН, но и с артериальной гипертензией (АГ), в т. ч. при резистентной АГ, с сопутствующими заболеваниями: сахарным диабетом, подагрой, гиперлипидемией, хронической болезнью почек (ХБП), у женщин при климактерическом синдроме, циррозе печени [20, 21].

Торасемид в нашей стране длительное время отсутствовал, оригинальные европейские препараты до настоящего времени недоступны. Около 10 лет назад на российском фармацевтическом рынке были зарегистрированы дженерики (под торговыми названиями Диувер и Триграм), которые хорошо переносятся и отвечают всем требованиям GMP. Триграм является клинически эффективным, безопасным и более экономичным препаратом. Специальные фармакологические исследования показали, что Триграм полностью эквивалентен препарату Торем (компания Roche), применяемому в странах Европы. В России Триграм зарегистрирован как диуретический препарат для лечения ХСН и АГ как в монотерапии, так и в комбинации с другими лекарственными средствами.

Таким образом, торасемид является приоритетным петлевым диуретиком в лечении отеочного синдрома при ХСН с доказанным влиянием на прогноз и уникальными фармакологическими свойствами, определяющими продолжительное диуретическое и антиальдостероновое действие с уменьшением явлений фиброза миокарда. Торасемид улучшает клиническое состояние, качество жизни больных ХСН и повышает толерантность к физической нагрузке. Регулярный прием торасемида сокращает частоту и продолжительность госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН. Препарат показал отличную переносимость без развития значимых отрицательных метаболических и электролитных нарушений.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТАГОНИСТОВ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДНЫХ РЕЦЕПТОРОВ ПРИ ХСН

Одним из принципов успешности лечения отеочного синдрома у больных ХСН является совместное применение диуретиков с блокаторами РААС. Установленный феномен «ускользания» блокады синтеза альдостерона на фоне длительного приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и полученные результаты исследования RALES стали основанием для включения АМКР в основную группу препаратов для лечения больных тяжелой ХСН с ФВ ЛЖ < 40%. Блокада минералокортикоидных рецепторов приводит к уменьшению гипергидратации, гипокалиемии, уровня проколлагена 3-го типа, реактивного интерстициального фиброза миокарда, вариабельности ритма сердца, увеличению захвата норадреналина миокардом

и барорефлекторной чувствительности. Это, в свою очередь, способствует сокращению массы миокарда, объемов ЛЖ после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ); улучшению систолической и диастолической функции ЛЖ, снижению риска развития аритмий, показателей общей смертности, частоты госпитализаций, риска внезапной сердечной смерти у постинфарктных больных ХСН [28]. Добавление спиронолактона в дозе 12,5–50 мг/сут к комплексной терапии больных ХСН III–IV ФК достоверно снижало общую смертность на 30% ($p < 0,001$) в исследовании RALES. В группе спиронолактона были отмечены выраженное улучшение клинического состояния больных и снижение числа госпитализаций из-за прогрессирования ХСН. Однако даже прием минимальных доз препарата приводил к развитию гинекомастии у 10% пациентов, что явилось причиной их исключения из исследования [29]. Это связано со способностью спиронолактона воздействовать не только на минералокортикоидные рецепторы, расположенные в эпителии почечных канальцев, эпителии и гладкомышечных клетках сосудов, сердца, но и на андрогенные и прогестероновые рецепторы. Решение данной проблемы реализовалось при появлении на фармацевтическом рынке селективного АМКР эплеренона.

Эплеренон является селективным блокатором минералокортикоидных рецепторов с минимальной активностью в отношении андрогенных и прогестероновых рецепторов (аффинность к ним в 100 раз меньше, чем у спиронолактона). Препарат хорошо абсорбируется после приема внутрь. При этом прием пищи не оказывает влияния на абсорбцию препарата. Биодоступность составляет 69%. Связывается с белками на 50%. Период полувыведения составляет 4–6 ч. Максимальная концентрация препарата в плазме выявляется через 1,5–2 ч после приема пероральной формы. Метаболизм эплеренона осуществляется с помощью цитохрома P450 (CYP3A4) с трансформацией до неактивных метаболитов. Выведение препарата в большей степени происходит с мочой — 67%, около 32% — с калом [31]. В неизменном виде элиминируется менее 5% дозы препарата. У пациентов пожилого возраста коррекции стартовой дозы не требуется, однако рекомендуется тщательный контроль уровня калия. Тяжелые нарушения функции почек и печени являются противопоказаниями для назначения эплеренона.

Проведенные исследования доказали не только положительное влияние эплеренона на прогноз у больных с ХСН, но и способность препарата снижать риск развития ХСН. Так, в исследовании REMINDER с участием 1012 больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ) без проявлений СН назначение эплеренона в дозе 25–50 мг/сут приводило к снижению концентрации натрийуретических пептидов (BNP и N-терминальный фрагмент BNP), обладающих высокой отрицательной прогностической ценностью в диагностике ХСН. Через 1 мес. наблюдения концентрация натрийуретических пептидов была повышена у достоверно меньшего количества больных в группе эплеренона (16%) по сравнению с группой контроля (25,9%) ($p < 0,0002$) [32]. Одним из первых проектов с оценкой эффективности эплеренона у больных с клиническими проявлениями ХСН и сниженной ФВ ЛЖ после перенесенного ИМ было рандомизированное плацебо-контролируемое исследование EPHEUS [33]. В исследовании приняли участие 6632 больных с ОИМ сроком от 3 до 14 сут (в среднем 7,3 сут) с ФВ ЛЖ ≤ 40% (средняя ФВ составила 33%) и клиническими

проявлениями ХСН I–IV ФК по NYHA. Прогноз улучшался уже на фоне месячного приема препарата — смертность в группе эплеренона была ниже на 31% ($p=0,004$). К завершению наблюдения в группе эплеренона достоверно снижались сердечно-сосудистая смертность на 17%, ($p=0,005$); комбинированный показатель смертности от сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) и частоты первой госпитализации по поводу ССЗ — на 13%, ($p=0,002$); общая смертность и частота любой госпитализации — на 8% ($p=0,02$); частота первой госпитализации по поводу ХСН — на 15% ($p=0,03$). В 2010 г. были опубликованы результаты плацебо-контролируемого исследования EMPHASIS-HF, в котором приняли участие 2737 пациентов с ХСН II ФК и систолической дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ в среднем составила 26,1%) с предшествующей госпитализацией в течение ближайших 6 мес. по какой-либо сердечно-сосудистой причине или с повышенным уровнем одного из натрийуретических пептидов: BNP ≥ 250 пг/мл или N-терминальный фрагмент pro-BNP ≥ 500 пг/мл у мужчин и ≥ 750 пг/мл у женщин. Эплеренон назначался исходно в дозе 25 мг 1 р./сут с последующим увеличением через 4 нед. до 50 мг 1 р./сут под контролем уровня калия. Средняя доза эплеренона составила $39,1 \pm 3,8$ мг/сут. Включение эплеренона в состав стандартной терапии ХСН способствовало достоверному снижению риска смерти по сердечно-сосудистой причине и/или госпитализации по поводу ХСН на 37% ($p<0,001$). По отдельным составляющим комбинированной конечной точки получена сопоставимая положительная динамика: эплеренон уменьшил риск смерти по сердечно-сосудистой причине на 24% ($p=0,01$), а число госпитализаций из-за прогрессирования ХСН — на 42% ($p<0,001$) [34].

Эффект эплеренона не зависел от возраста больных, гендерных различий, уровня АД и частоты сердечных сокращений, наличия АГ, сахарного диабета, фибрилляции предсердий, почечной дисфункции, этиологии развития ХСН. Эплеренон в исследовании показал высокий профиль безопасности. Достоверно более частое развитие гиперкалиемии (уровень калия $> 5,5$ ммоль/л) в группе эплеренона у 158 (11,8%) пациентов по сравнению с таковым при приеме плацебо у 96 больных (7,2%) ($p<0,001$) требовало коррекции дозы препарата, но не явилось причиной прекращения лечения препаратом. Частота развития таких побочных эффектов, как гинекомастия и ухудшение функции почек, была схожей с таковой в группе плацебо, а эпизоды гипокалиемии (уровень калия $< 3,5$ ммоль/л) достоверно чаще развивались в контрольной группе (11% против 7,5%, $p=0,002$). Незначительная частота развития эндокринологических осложнений (в виде гинекомастии и импотенции у мужчин или дисменореи у женщин — 0,7% против 1% в группе плацебо) обусловлена меньшим сродством к рецепторам прогестерона ($<1\%$) и андрогеновым рецепторам ($<0,1\%$).

На основании результатов проведенных исследований АМКР должны применяться у всех пациентов с симптомами ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ $< 40\%$ для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния вместе с иАПФ (блокаторами рецепторов ангиотензина) и β -адреноблокаторами (класс рекомендаций I, уровень доказательности А). Назначение препаратов из этой группы следует рассмотреть у пациентов с сохраненной и промежуточной систолической функцией ЛЖ для снижения количества госпитализаций по поводу ХСН (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности B) [2].

Таблица 3. Дозировки диуретиков при ХСН с учетом СКФ

Препарат	Начальная доза, мг	Средняя терапевтическая доза, мг	Коррекция дозы при снижении СКФ, мл/мин/1,73 м ²
Петлевые диуретики			
Торасемид	2,5–10	10–20	Коррекции дозы не требуется
Фуросемид	20–40	40–240	
Тиазидные диуретики			
Гидрохлоротиазид	25	12,5–100	Не рекомендуются при СКФ < 30
Индапамид	2,5	2,5–5	
Калийсберегающие диуретики			
Эплеренон	25	50	Не показан при СКФ < 50
Спиринолактон	25	25–100	Не показан при СКФ < 30

Перед назначением диуретической терапии, в т. ч. АМКР, необходимо оценить функцию почек с определением СКФ и уровня электролитов. Поскольку ХБП широко распространена в популяции больных ХСН (от 20 до 60%), выбор препарата и коррекция дозы должны проводиться с учетом СКФ (табл. 3) [35].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Оптимизация лечения пациентов с ХСН — трудная и не до конца решенная задача. В клинической практике ежедневно приходится сталкиваться с проблемой выбора оптимального лекарственного средства. В этом случае целесообразно отдавать предпочтение препаратам с доказанной клинической эффективностью, положительным влиянием на прогноз, предсказуемым действием, хорошей переносимостью и экономически более доступным для больного. В нашей стране торасемид и эплеренон с доказанной биоэквивалентностью оригинальным препаратам зарегистрированы под торговыми названиями: Тригрим с дозировками 2,5 мг, 5 мг, 10 мг; Эспиро («Польфарма», Польша) с дозировками 25 мг и 50 мг. Разнообразие дозировок в реальной клинической практике облегчит титрацию препаратов на разных этапах диуретической терапии, а приемлемая цена и количество таблеток в упаковке (Тригрим № 30) повысят приверженность пациента лечению.

Литература

1. Фомин И.В. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что сегодня мы знаем и что должны делать // Российский кардиологический журнал. 2016. № 8(136). С. 7–13 [Fomin I.V. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' v Rossijskoj Federacii: chto segodnya my znaem i chto dolzhny delat' // Rossijskij kardiologicheskij zhurnal. 2016. № 8(136). S. 7–13 (in Russian)].
2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П., Беграббекова Ю.Л., Беленков Ю.Н. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная недостаточность. 2017. № 18(1). С. 3–40 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T., Arutyunov G.P., Begrambekova Yu.L., Belenkov Yu.N. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Hronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (HSN) // Serdechnaya nedostatochnost'. 2017. № 18(1). S. 3–40 (in Russian)].
3. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. 1536 с. [Metelitsa V.I. Spravochnik poklinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistyx lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. 1536 s. (in Russian)].
4. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Шилов Е.М. и др. Рациональная фармакотерапия в нефрологии: руководство для практикующих врачей. М.: Литтерра, 2006. 896 с. [Muhin N.A., Kozlovskaja L.V., Shilov E.M. i dr. Racional'naja farmakoterapija v nefrologii: rukovodstvo dlja praktikujushih vrachej. M.: Litterra, 2006. 896 s. (in Russian)].

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

Дезагрегантная терапия — вторичная профилактика ишемической болезни сердца

К.м.н. А.А. Трошина^{1,2}

¹ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

² ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва

РЕЗЮМЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются лидирующей причиной смерти в большинстве стран мира, они приводят к росту инвалидизации взрослого населения, что сопровождается возрастанием экономических затрат. Не случайно ССЗ сегодня называют эпидемией XXI века. Согласно эпидемиологическим данным, в Российской Федерации ишемическая болезнь сердца (ИБС) — одна из основных причин смертности и инвалидизации пациентов. Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США — почти в 2 раза ниже, 7%. Ожидается, что к 2030 г. от ИБС и инсульта умрут около 23,6 млн человек. По прогнозам, эти болезни останутся основными отдельными причинами смерти. Понимание причин развития этих заболеваний, а также расширение возможностей в области их профилактики, диагностики и лечения — один из ключевых приоритетов современной кардиологии. Пациенту с ИБС клиницист должен назначать патогенетическую терапию не только с целью коррекции качества жизни, но и для улучшения прогноза и снижения риска сердечно-сосудистой смертности. В статье подробно рассматривается роль ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике ССЗ, в частности ИБС и инфаркта миокарда.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, ишемическая болезнь сердца, инфаркт миокарда, ацетилсалициловая кислота, вторичная профилактика.

Для цитирования: Трошина А.А. Дезагрегантная терапия — вторичная профилактика ишемической болезни сердца // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 54–58.

ABSTRACT

Disaggregant therapy — secondary prevention of coronary heart disease

A.A. Troshina^{1,2}

¹ Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

² City Clinic No. 52, Moscow

Cardiovascular diseases (CVD) are the leading cause of death in most countries of the world, they lead to an increase in the disability of the adult population, which is accompanied by an increase in economic costs. It is not accidental that CVD is nowadays called the «epidemic of the XXI century». According to epidemiological data in the Russian Federation — coronary heart disease (CHD) is one of the main causes of death and disability of patients. The prevalence of CHD in our country is 13.5%, in the US — almost 2 times lower — 7%. It is expected that by 2030 from CHD and stroke, about 23.6 million people will die. According to forecasts, these diseases will remain the main individual causes of death. Understanding the causes of the development of these diseases, as well as expanding opportunities in their prevention, diagnosis and treatment is one of the key priorities of today's cardiology. To a patient with CHD, the clinician should prescribe pathogenetic therapy not only for the purpose of correcting the quality of life, but also for improving the prognosis and reducing the risk of cardiovascular mortality. The article fully presents the role of acetylsalicylic acid in secondary prevention of CVD, in particular CHD and myocardial infarction.

Key words: cardiovascular diseases, coronary heart disease, myocardial infarction, acetylsalicylic acid, secondary prevention.

For citation: Troshina A.A. Disaggregant therapy — secondary prevention of coronary heart disease // RMJ. 2018. № 11(1). P. 54–58.

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей причиной смертности повсеместно. По данным ВОЗ, в мире более 17 млн человек ежегодно умирают от ССЗ [1]. По заключению центров, контролирующих заболеваемость и ее профилактику (Centers for Disease Control and Prevention), средняя продолжительность жизни населения ожидаемо была бы на 10 лет больше при отсутствии возрастающе высокой распространенности ССЗ, охватывающей все страны и континенты. ССЗ приводят к ин-

валидизации взрослого населения и требуют колоссальных экономических затрат. Не случайно в литературе их называют эпидемией XXI века [1].

Улучшение качества диагностики и лечения не привело к ожидаемому снижению летальности от ССЗ во всем мире. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) составляет львиную долю всех ССЗ. ИБС и ее осложнения продолжают лидировать среди причин смерти в экономически развитых странах, несмотря на значительный прогресс в контроле факторов риска и лечении, включая широкое распространение

хирургических и эндоваскулярных методов реваскуляризации. Распространенность ИБС в нашей стране составляет 13,5%, в США — почти в 2 раза ниже, 7% [2, 3]. По данным Р. Heidenreich et al. (2011), к 2030 г. распространенность ИБС увеличится на 9,3%, а прямые медицинские затраты возрастут на 198% по сравнению с таковыми в 2010 г. [3]. Ожидается, что к 2030 г. от ССЗ, в частности от ИБС и инсульта, умрут около 23,6 млн человек. По прогнозам, эти болезни останутся основными отдельными причинами смерти населения [4].

Все вышеуказанное в полной мере относится и к нашей стране. Доля болезней системы кровообращения в общей структуре смертности в Российской Федерации (РФ) составляет более 56%. По данным Министерства здравоохранения РФ и по расчетам Федеральной службы государственной статистики РФ, в период с 2000 по 2015 г. число заболевших ССЗ в России увеличилось в 1,8 раза (рис. 1) [5].

В период с 2000 по 2006 г. наблюдалась тенденция увеличения числа заболевших ССЗ, с 2007 по 2012 г. численность заболевших была близка к постоянной, с 2013 г. численность заболевших снова начала увеличиваться. В 2000 г. доля пациентов, заболевших ССЗ, от общего числа пациентов, заболевших другими заболеваниями, составляла 2,34%, в 2015 г. — 4,01% [5].

Стоит обратить внимание, что доля случаев преждевременной смерти от ССЗ варьирует от 4% в странах с высоким уровнем дохода населения до 42% в странах с низким уровнем дохода, что приводит к растущему неравенству между странами и группами населения по частоте возникновения ССЗ и их смертельным исходам.

Почему количество ССЗ растет в странах с низким и средним уровнем дохода?

Несколько фактов, дающих ответ на наш вопрос:

- примерно в 75% случаев смерти от ССЗ в мире происходит в странах с низким и средним уровнем дохода;
- население стран с низким и средним уровнем дохода часто не может пользоваться программами по оказанию комплексной первичной медико-санитарной помощи для раннего выявления и лечения лиц с факторами риска ССЗ, в отличие от населения в странах с высоким уровнем дохода, и в результате многие люди умирают от ССЗ и других неинфекционных заболеваний в молодом возрасте, в продуктивные годы жизни;
- особенно страдает самая малообеспеченная часть населения в странах с низким и средним уровнем дохода. Имеется достаточно фактических данных, свидетельствующих, что ССЗ и другие неинфекционные заболевания способствуют дальнейшему обнищанию семей из-за катастрофических расходов на медицинскую помощь и высокой доли расходов из собственных средств;
- на макроэкономическом уровне ССЗ накладывают тяжелое бремя на экономику стран с низким и средним уровнем дохода [1].

Каким образом можно уменьшить бремя ССЗ?

В качестве мер профилактики ССЗ и борьбы с ними ВОЗ определила ряд «наиболее выгодных» или высокоэффективных с точки зрения затрат мероприятий, которые возможно осуществить даже в условиях низкой обеспеченности ресурсами. Рассматриваются два вида мероприятий:

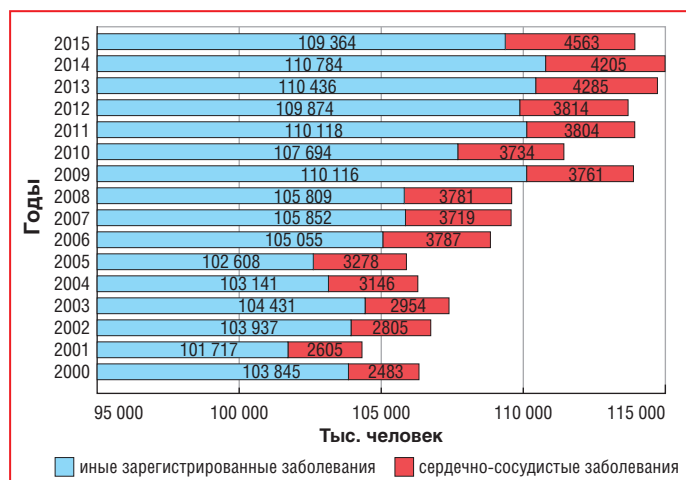


Рис. 1. Заболеваемость населения ССЗ в РФ в 2000–2015 гг.

касающиеся всего населения и индивидуальные, они могут использоваться в сочетании друг с другом для снижения высокого бремени ССЗ.

Меры, необходимые для снижения распространенности ССЗ на общенациональном уровне:

- всесторонняя политика борьбы против табака;
- налогообложение в целях снижения потребления продуктов с высоким содержанием жиров, сахара и соли;
- строительство пешеходных и велосипедных дорожек для повышения уровня физической активности;
- стратегии, направленные на снижение потребления алкоголя;
- обеспечение правильного питания детей в школах [1].

Итак, ССЗ, и в частности ИБС, остаются главной причиной смертности и инвалидизации населения, что вызывает необходимость совершенствования лечебно-профилактических мероприятий по снижению распространенности ССЗ. Понимание причин развития этих заболеваний, а также расширение возможностей в области их профилактики, диагностики и лечения — один из ключевых приоритетов сегодняшней кардиологии [1, 2].

Специалисты понимают, что большинство сердечно-сосудистых событий можно предотвратить путем принятия адекватных мер по отношению к таким факторам риска, как употребление табака, нездоровое питание и ожирение, отсутствие физической активности и потребление алкоголя, с помощью стратегий, охватывающих все население.

Люди, страдающие ССЗ или имеющие высокий риск таких заболеваний (повышенное артериальное давление, диабет, гиперлипидемия), нуждаются в раннем выявлении и оказании помощи путем консультирования и, при необходимости, приема лекарственных средств.

Профилактика первых и повторных инфарктов миокарда (ИМ), инсультов в виде индивидуальных медико-санитарных мер должна быть направлена на лиц со средним или высоким уровнем общего сердечно-сосудистого риска или тех, у кого выявлены отдельные факторы риска (диабет, гипертония и гиперхолестеринемия) [6].

Общенарправленные меры (комплексный подход с учетом всех факторов риска) более эффективны с точки зрения затрат, чем индивидуальные, и они способны значительно снизить частоту случаев сердечно-сосудистых нарушений. Этот подход практически осуществим в условиях низкой обеспеченности ресурсами, включая использование неврачебного медицинского персонала [4].

Роль ацетилсалициловой кислоты во вторичной профилактике ССЗ

Для вторичной профилактики ССЗ лицам с уже имеющимся заболеванием, включая диабет, необходимо использовать следующие лекарственные средства:

- ацетилсалициловая кислота (АСК);
- бета-блокаторы;
- ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента;
- статины.

Полученные положительные результаты в основном не связаны друг с другом, однако, если вторичную профилактику сочетать с прекращением курения, можно предотвратить почти 75% повторных сосудистых нарушений. В настоящее время имеются значительные недостатки в осуществлении этих мер, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи.

Основные меры по профилактике ИМ и смерти при ИБС в основном направлены на снижение частоты возникновения острых тромботических событий. Эта цель достигается путем фармакологической коррекции и изменения образа жизни. В основном для профилактики ССЗ назначают АСК в целях снижения агрегации тромбоцитов и предотвращения тромбообразования. Если вспомнить патофизиологию развития ССЗ, то роль АСК выходит на одну из первых позиций в лечении (рис. 2) [7].

При развитии ССЗ наблюдается нарушение реологических свойств крови, в основе которого лежит изменение агрегации тромбоцитов и эритроцитов. В настоящее время ключевым моментом, определяющим выраженность нарушений кровоснабжения органов и тканей (сердца, головного мозга, периферических сосудов), считается активация тромбоцитов.

В этой связи дезагрегационная терапия является патогенетически обоснованной и важной составляющей в лечении большого числа широко распространенных заболеваний (различные формы ИБС, атеросклероз, нарушение мозгового кровообращения, сахарный диабет) и профилактике повторных осложнений, риск которых многократно возрастает после первого эпизода тромбоза (табл. 1).

На сегодняшний день АСК остается краеугольным камнем в фармакологической коррекции артериального тромбоза [6].



Рис. 2. Факторы риска атеротромбоза

Таблица 1. Первый эпизод тромбоза повышает риск повторных эпизодов

Первый эпизод тромбоза	Повышение риска повторного ИМ	Повышение риска повторного инсульта
Коронарные артерии, ИМ	В 5–7 раз (включая смерть)	В 3–4 раза (включая преходящее нарушение мозгового кровообращения)
Церебральные артерии, ишемический инсульт	В 2–3 раза (включая стенокардию и внезапную смерть)	В 9 раз
Периферические артерии, перемежающаяся хромота	В 4 раза (включая фатальный ИМ и другие причины смерти от ИБС)	В 2–3 раза (включая преходящее нарушение мозгового кровообращения)

Механизм действия АСК (Сановаск®) хорошо изучен. Она ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов и эндотелия сосудов, принимающую участие в метаболизме арахидоновой кислоты при образовании тромбоксана А₂ (агрегант тромбоцитов и вазоконстриктор) (ТА₂) и простаглицлина (деагрегант и вазодилататор). АСК ингибирует агрегацию тромбоцитов и образование тромба в сосудах через блокаду синтеза ТА₂ в тромбоцитах из арахидоновой кислоты. Наряду с этим механизмом АСК обладает еще и другими уникальными свойствами, выгодно отличающими ее от иных дезагрегантов: способностью подавлять образование фибрина, а также активировать фибринолиз за счет высвобождения активаторов плазминогена и «разрыхления» волокон фибрина [8].

Доказательная база эффективности АСК

Доказательная база по применению ацетилсалициловой кислоты (АСК) в настоящее время является одной из наиболее обширных и мощных [2]. Согласно европейским рекомендациям по лечению острого инфаркта миокарда (ОИМ) и стабильной ИБС считается, что большинству больных с ИБС следует принимать АСК пожизненно [4, 6]. По данным ряда метаанализов (более 50 исследований), у 100 тыс. пациентов применение АСК с целью вторичной профилактики привело к снижению сердечно-сосудистой смертности примерно на 15% и частоты несмертельных сосудистых осложнений на 30%. Исследования VA, RISC, ISIS-2 доказали способность АСК снижать риск развития ОИМ и острой коронарной смерти на 41–70%. Сегодня правомерно утверждение, что АСК в дозах 75–325 мг/сут значительно снижает частоту случаев развития ИМ и внезапной смерти у больных с острым коронарным синдромом.

В исследовании Physicians' Health Study (Исследование здоровья врачей) АСК в дозе 325 мг через день значительно снижала риск первого ИМ при наличии стабильной стенокардии [9]. Аналогично исследование Swedish Angina Pectoris Aspirin Trial (Исследование применения АСК при стенокардии в Швеции) продемонстрировало, что добавление 75 мг АСК к сotalолу у 2035 пациентов со стабильной стенокардией снижало частоту первичных конечных точек (ИМ, внезапная смерть) на 34% и вторичных сердечно-сосудистых событий на 32% [10].

Анализ базы данных американских страховых компаний за период с января 2008 г. по июнь 2014 г. (n=103 787) подтвердил эффективность АСК в первичной профилактике ССЗ. Прием АСК снижал риск ИМ, инсульта и смерти от ССЗ на 11% (относительный риск (ОР) 0,89, 95% дове-

рительный интервал (ДИ) 0,84–0,95) [11]. Сотрудничество исследователей антитромбоцитарных препаратов (Antiplatelet Trialists' Collaboration) провело метаанализ данных 12 исследований (18 788 больных, перенесших ИМ), который показал, что антитромбоцитарная терапия (АСК в подавляющем большинстве) в среднем на протяжении 27 мес. значительно снижала частоту возникновения основных сердечно-сосудистых событий по сравнению с контролем [10].

КАКИЕ ЕСТЬ ВОПРОСЫ В НАЗНАЧЕНИИ АСК НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ?

В последнее время специалисты все чаще стали обращаться к двум проблемам, касающимся применения АСК.

Первая проблема — это резистентность к терапии АСК, так называемая аспиринорезистентность (АР, общепринятого термина на сегодняшний день нет). АР возможно определить как лабораторный или клинический феномен [12]. «Лабораторная резистентность» к антитромбоцитарным лекарствам — недостаточный эффект блокирования остаточной реактивности тромбоцитов (в частности, ассоциированной с продуцируемым ТА2), несмотря на использование антитромбоцитарных лекарств (т. е. пациент комплаентен) [5]. Клиническая же резистентность обусловлена развитием атеротромботических событий на фоне приема АСК (здесь можно применить понятие «клинический неуспех терапии АСК») [12]. Частота встречаемости АР варьирует от 2% до 43%, и связано это в первую очередь с отсутствием общепринятой методики оценки указанного

состояния, широкой вариабельностью и малой воспроизводимостью результатов. Считается, что АР ассоциирована с ухудшением клинического прогноза заболевания. Так, данные исследований HOPE и CHARISMA продемонстрировали, что более высокие уровни 11-дегидро-тромбоксана В2 в моче (метаболита ТА2 и потенциального биомаркера нечувствительности к АСК) соответствовали повышенному риску развития сердечно-сосудистых катастроф. В метаанализе данных 2930 пациентов с ССЗ выявлено повышение ОР развития сосудистых осложнений (ОР 2,95, 95% ДИ 3,08–4,80), смерти (ОР 5,99, 95% ДИ 2,28–15,72) и острого коронарного синдрома (ОР 4,06, 95% ДИ 2,96–5,56) у больных, являвшихся, по результатам исследований, нечувствительными к АСК (табл. 2) [12].

При этом стоит отметить, что наиболее частая причина развития АР — низкая комплаентность относительно АСК. Так, было показано, что 29% пациентов после ИМ имели АР, но 57% из них принимали АСК нерегулярно. Более того, только 60% пациентов, которым была назначена АСК, принимали ее [13].

Вторая проблема — АСК повышает риск кровотечения, в особенности у пожилых пациентов, развития диспептических расстройств и эрозивно-язвенного гастрита. Все чаще в структуре осложнений на фоне приема АСК наблюдаются скрытые и явные кровотечения, перфорации, стриктуры тонкого и толстого кишечника, обострения хронических энтероколитов. Наиболее часто в условиях реальной клинической практики решением вышеназванных проблем становится перевод пациента с АСК на другие дезагре-

САНОВАСК®

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

для профилактики:

- Сердечно-сосудистых заболеваний
- Тромбоза вен
- Инфаркта миокарда
- Инсульта головного мозга
- Таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой

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

avexima®

www.avexima.ru

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ПЕРЕД ПРИМЕНЕНИЕМ ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ИЛИ ПРОКОНСУЛЬТИРУЙТЕСЬ СО СПЕЦИАЛИСТОМ.

Таблица 2. Клинические исследования, в которых имела место вариабельность ответа на терапию АСК

Исследование	Патология	n	Доза АСК, мг/сут	АР, %
Hurlen et al. ¹	ОИМ	143	75–160	1,4–9,8
Gum et al. ²	ИБС	326	325	5,2
Fatech-Moghadam et al. ³	Сахарный диабет	172	100	34
Buchanan et al. ⁴	АКШ	289	325	55
Wang et al. ⁵	ИБС	422	81–325	23
Grundmann et al. ⁶	Инсульт	53	100	34
Grotemeyer et al. ⁷	Инсульт	180	1500	33

Примечание. АСК – ацетилсалициловая кислота, АР – аспиринрезистентность, ОИМ – острый инфаркт миокарда, ИБС – ишемическая болезнь сердца, АКШ – аортокоронарное шунтирование, ИБС – ишемическая болезнь сердца.

¹ Hurlen M. et al. *Scand Cardiovasc J.* 1998. Vol. 32. P.233–277. ² Gum P.A. et al. *J Am Coll Cardiol.* 2003. Vol. 41. P. 961–965. ³ Fatech-Moghadam S. et al. *Acta Diabetol.* 2005. Vol. 42. P. 99–103. ⁴ Buchanan M.R. et al. *Can J Cardiol.* 2000. Vol. 16. P. 1385–1390. ⁵ Wang J.C. et al. *Am J Cardiol.* 2003. Vol. 92. P. 1492–1496.

⁶ Grundmann K. et al. *J Neurol.* 2003 Vol. 250. P. 63–66. ⁷ Grotemeyer K.H. et al. *Thromb Res.* 1993. Vol. 71. P. 397–403

ганты, однако при этом в жертву приносится превосходство АСК по доказанности эффекта. В настоящее время доказано, что польза терапии АСК значительно превышает риск желудочно-кишечных кровотечений, что дает основание для применения АСК в ходе первичной и вторичной профилактики ССЗ [4, 6, 13, 14].

Учитывая вышесказанное, становится понятным приоритет назначения так называемых улучшенных форм АСК, прежде всего кишечнорастворимых, а также с контролируемым высвобождением, локальных (накожных), буферных с антацидами и др.

Преимущество таких «улучшенных форм», как минимум, заключается в их лучшей переносимости, что, в свою очередь, ведет к уменьшению случаев отказа от приема препарата и повышению приверженности длительному лечению [14].

Данные по эффективности и безопасности АСК как антитромбоцитарного препарата были получены в крупных рандомизированных контролируемых исследованиях при использовании обычной лекарственной формы. Однако на сегодняшний день имеется достаточное количество сведений, показывающих не только эффективность, но и безопасность кишечнорастворимых форм АСК по сравнению со всеми другими «улучшенными формами» [14].

По данным эндоскопических исследований (оценка безопасности различных форм АСК, включая обычную), отмечалась достоверно более низкая частота развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта при применении именно кишечнорастворимых форм АСК. Примером такого препарата являются таблетки, покрытые кишечнорастворимой пленочной оболочкой — Сановаск® (продукт компании ОАО «Авексима»).

Заключение

За долгое время существования фармакологии только два препарата, которые являются одновременно высокоэффективными и доступными (АСК и нитроглицерин), сохранили свои лидирующие позиции на протяжении многих десятилетий и по праву входят в современные стандарты и протоколы лечения многих заболеваний сердечно-сосудистой системы. Согласно международным рекомендациям и рекомендациям Всероссийского общества кардиологов [4, 6], назначение АСК при отсутствии противопоказаний целесообразно всем больным с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. К категории риска относят пациентов с острыми коронарными синдромами, стабильной стенокардией, атеросклеротическим поражением артерий

нижних конечностей. Назначение АСК снижает частоту ИМ и инсультов (как повторных, так и первичных), риска тромбозомболических осложнений и смертности от сердечно-сосудистых причин.

Литература

1. A global brief on Hypertension. Silent killer, global public health crisis. © World Health Organization 2013. Are available on the WHO web site (www.who.int) World Health Organization, 20 Avenue Appia, 1211 Geneva 27, Switzerland. Document number: WHO/DCO/WHO/2013.2.
2. Heart Disease and Stroke Statistics — 2015 Update. A Report From the American Heart Association // *Circulation*. 2015. Vol. 131. P. e535.
3. Потешкина Н.Г., Трошина А.А. ИБС у пациентов с метаболическим синдромом: тактика антиангинальной терапии // *Кардиология*. 2016. №4. С.91–99 [Poteshkina N.G., Troshina A.A. IBS u pacientov s metabolicheskim sindromom: taktika antianginal'noj terapii // *Kardiologiya*. 2016. №4. С.91–99 (in Russian)].
4. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. 2013. Vol. 34. P.2949–3003.
5. Бойцов С.А., Калинина А.М., Ипатов П.В. Диспансеризация взрослого населения как механизм выявления сердечно-сосудистых заболеваний и формирования диспансерного наблюдения // *Вестник Росздравнадзора*. 2015. №5. С.11–18 [Bojczov S.A., Kalinina A.M., Ipatov P.V. Dispanserizaciya vzroslogo naseleniya kak mexanizm vy'javleniya serdechno-sosudisty'x zabolevanij i formirovaniya dispansernogo nablyudeniya // *Vestnik Roszdravnadzora*. 2015. №5. С.11–18 (in Russian)].
6. 2017 ESC guidelines on the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the acute myocardial infarction in patient presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology // *European Heart Journal*. 2017. Vol. 12. P.1–6.
7. Житникова Л.М. Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: клинические рекомендации для практикующих врачей // *РМЖ*. 2012. №14. С.708–712 [Zhitnikova L.M. Acetilsalicilovaya kislota v profilaktike i lechenii serdechno-sosudisty'x zabolevanij: klinicheskie rekomendacii dlya praktikuyushix vrachej // *RMJ*. 2012. №14. С.708–712 (in Russian)].
8. Михайлова И.Е. Анти тромбоцитарные препараты в профилактике и лечении коронарного атеротромбоза. Обзор литературы // *Вестник СПбГУ*. 2014. Вып. 1. С.55–66 [Mixajlova I.E. Antitrombocitarnye preparaty v profilaktike i lechenii koronarnogo aterotromboza. Obzor literatury' // *Vestnik SPbGU*. 2014. Vy' p.1. С.55–66 (in Russian)].
9. Ridker P.M., Cook N.R., Lee I-M. et al. A Randomized Trial of Low-Dose Aspirin in the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Women // *N Engl J Med*. 2005. Vol. 3. P.352.
10. Недогода С.В. Ацетилсалициловая кислота как «золотой» стандарт профилактики сердечно-сосудистых осложнений // *РКЖ*. 2010. №3 (83). С.86–89 [Nedogoda S.V. Acetilsalicilovaya kislota kak «zolotoj» standart profilaktiki serdechno-sosudisty'x oslozhnenij // *RKJ*. 2010. №3(83). С.86–89 (in Russian)].
11. Guirguis-Blake J.M., Evans C.V., Senger C.A. et al. Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force [Internet]. Agency for Healthcare Research and Quality (US). U.S. Preventive Services Task Force Evidence Syntheses, formerly Systematic Evidence Reviews. 2015. Report No.: 13–05195-EF-1.
12. Танащян М.М., Домашенко М.А., Раскуражев А.А. Аспиринрезистентность: клинические и молекулярно-генетические методики оценки // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. 2016. №10. С.41–46 [Tanashyan M.M., Domashenko M.A., Raskurazhev A.A. Acetilsalicilovaya aspirinorezistentnost': klinicheskie i molekulyarno-geneticheskie metodiki ocenki // *Annaly' klinicheskoy i eksperimental'noj nevrologii*. 2016. №10. С.41–46 (in Russian)].

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

Эффективность, безопасность и изученность как основа выбора антигипертензивного препарата в контексте современных тенденций в лечении артериальной гипертензии

Профессор С.Р. Гиляревский¹, к.м.н. М.В. Голшмид¹, к.м.н. И.М. Кузьмина², профессор И.И. Синицина¹

¹ ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва

² НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского, Москва

РЕЗЮМЕ

В статье обсуждаются современные требования к антигипертензивным препаратам в связи с принятием новых вариантов рекомендаций по тактике лечения больных артериальной гипертензией (АГ). Представлена доказательная база эффективного применения блокатора рецепторов ангиотензина кандесартана. Рассмотрен алгоритм выбора антигипертензивного препарата у больных АГ, эффективность кандесартана при АГ и предгипертензии. Особое внимание уделено доказательной эффективности применения кандесартана у больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН). Представлены фармакологические характеристики данного препарата, обуславливающие его высокую клиническую эффективность. В свете новых клинических рекомендаций по лечению больных АГ могут быть основания для пересмотра наиболее оптимальных антигипертензивных препаратов или оптимальных комбинаций антигипертензивной терапии. Учитывая доказательные данные об эффективности и безопасности применения кандесартана, можно считать, что данный препарат занимает лидирующее место как среди блокаторов ренин-ангиотензиновой системы, так и в целом среди антигипертензивных средств. Клинически значимые преимущества кандесартана подтверждены большим количеством рандомизированных клинических исследований. Применение кандесартана у больных АГ и ХСН приводит к улучшению прогноза.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, клинические рекомендации, лечение артериальной гипертензии, блокаторы рецепторов ангиотензина, кандесартан, Гипосарт.

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М., Синицина И.И. Эффективность, безопасность и изученность как основа выбора антигипертензивного препарата в контексте современных тенденций в лечении артериальной гипертензии // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 59–64.

ABSTRACT

The efficacy, safety, and background as the basis of selection of antihypertensive drug in terms of current trends in the hypertension treatment

S.R. Gilyarevsky¹, M.V. Golschmid¹, I.M. Kuzmina², I.I. Sinitcina¹

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

² Sklifosovsky Scientific Research Institute of First Aid, Moscow

The article discusses the up-to-date requirements for antihypertensive drugs in relation to the adoption of new recommendations on the therapeutic approach of patients with hypertension. This article represents the evidence base of the effective administration of angiotensin receptor blocker, candesartan. The selection algorithm of the antihypertensive drug in patients with hypertension and the efficacy of candesartan in case of hypertension and pre-hypertension are described. Special attention is given to the probative effectiveness of candesartan administration in patients with chronic cardiac insufficiency. In addition, there are pharmacological characteristics of the drug, contributing to its high clinical effectiveness. In light of new clinical practice guidelines for the treatment of patients with hypertension, they can be the basis for revision of the optimal antihypertensive drugs or components of antihypertensive therapy. Taking into account the evidence data on the effectiveness and safety of candesartan administration, it can be considered that this drug establishes itself as a leading choice both among renin-angiotensin system blockers and antihypertensive drugs, as a whole. Clinically significant benefits of candesartan were confirmed during the conduction of a large number of randomized clinical trials. The administration of candesartan in patients with hypertension and chronic cardiac insufficiency leads to the prognosis improvement.

Key words: hypertension, chronic cardiac insufficiency, clinical practice guidelines, treatment of hypertension, angiotensin receptor blockers, candesartan, Hyposart.

For citation: Gilyarevsky S.R., Golschmid M.V., Kuzmina I.M., Sinitcina I.I. The efficacy, safety, and background as the basis of selection of antihypertensive drug in terms of current trends in the hypertension treatment // RMJ. 2018. № 11(1). P. 59–64.

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ ВЫБОРА АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОГО ПРЕПАРАТА ПОСЛЕ ПРИНЯТИЯ НОВЫХ ВАРИАНТОВ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ЛЕЧЕНИЮ БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНИЕЙ

В соответствии с новыми вариантами клинических рекомендаций по тактике лечения артериальной гипертензии (АГ) [1, 2] прием препаратов, относящихся к 4 основным классам антигипертензивных средств (тиазидные диуретики, антагонисты кальция, блокаторы рецепторов ангиотензина II и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента), одинаково эффективны для снижения артериального давления (АД) и могут применяться как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии у широкого круга больных АГ. Предпочтение препаратам какого-то определенного класса отдается только при дополнительных показаниях, как правило, обусловленных сопутствующим заболеванием (например, ишемической болезнью сердца (ИБС) или сердечной недостаточностью).

Следует отметить принципиальное отличие новых клинических рекомендаций от предыдущих. Это отличие состоит в том, что у больных АГ с высоким риском развития осложнений сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ), в первую очередь у больных ИБС, целевой уровень АД должен быть менее 130/80 мм рт. ст. Причем европейские и американские рекомендации полностью совпадают по снижению целевого уровня у таких больных АГ.

Можно предположить, что при выборе антигипертензивного средства в таких случаях следует отдавать предпочтение не просто хорошо изученным в ходе рандомизированных клинических исследований (РКИ) препаратам, но и препаратам с подтвержденной в таких исследованиях безопасностью для лиц, имеющих исходное систолическое артериальное давление (САД) менее 140 мм рт. ст. В связи с этим представляется обоснованным напоминание о блокаторе рецепторов ангиотензина II (БРА) кандесартане, эффективность и безопасность применения которого изучалась в большом числе РКИ.

Следует отметить, что в целом число крупных успешных РКИ по оценке эффективности БРА относительно невелико. Среди БРА, пожалуй, наиболее успешную «доказательную историю» имеет кандесартан. Эффективность применения кандесартана изучалась на разных этапах сердечно-сосудистого континуума, начиная от предгипертензии у лиц с относительно низким риском развития осложнений ССЗ, больных пожилого возраста с АГ и заканчивая широким кругом больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН), причем как при сниженной, так и сохраненной систолической функцией левого желудочка (ЛЖ).

ДОКАЗАТЕЛЬНЫЕ ДАННЫЕ О ПРИМЕНЕНИИ КАНДЕСАРТАНА ПРИ АГ И ПРЕДГИПЕРТЕНИИ

Эффекты кандесартана у больных АГ или с предгипертензией изучали в ходе двух достаточно крупных РКИ: TROPHY (TRial Of Preventing HYpertension) [3] и SCOPE (Study on Cognition and Prognosis in the Elderly) [4].

Цель многоцентрового рандомизированного плацебо-контролируемого исследования TROPHY [3] состояла в проверке гипотезы о том, что у лиц с предгипертензией прием кандесартана по 16 мг/сут в течение 2 лет приведет к уменьшению частоты развития АГ на протяжении 2 лет после отмены препарата. Дополнительная задача заключалась в оценке частоты развития АГ в течение 2 лет

на фоне приема кандесартана или плацебо. Исследование состояло из двух этапов, на первом из которых (проводившемся с применением двойного слепого метода) больные в течение 2 лет принимали либо активный препарат, либо плацебо, а затем, на втором этапе, все больные в течение 2 лет принимали плацебо; таким образом, общая продолжительность наблюдения достигала 4 лет.

В исследование были включены 809 участников в возрасте 30–65 лет, которые не применяли антигипертензивные препараты и у которых при первом посещении исследовательского центра АД было ниже 160/100 мм рт. ст., а по данным 3 измерений средний уровень САД находился в диапазоне от 130 до 139 мм рт. ст. при диастолическом артериальном давлении (ДАД) 89 мм рт. ст. и ниже либо средний уровень САД был 139 мм рт. ст. или ниже при ДАД в диапазоне от 85 до 89 мм рт. ст. Больных рандомизированно распределяли в группу приема кандесартана (по 16 мг/сут; $n=409$) и в группу плацебо ($n=400$). Эффективность применения кандесартана по сравнению с плацебо оценивали с помощью основного показателя частоты развития АГ, которую определяли как первое появление одного из следующих признаков: а) средние уровни САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше либо одновременное повышение САД или ДАД до этих уровней при измерении АД во время любых 3 посещений центра (необязательно последовательных) в течение 4 лет наблюдения; б) средние уровни САД 160 мм рт. ст. и выше или ДАД 100 мм рт. ст. и выше при измерении во время любого посещения центра в течение 4 лет наблюдения; в) выявление исследователем поражения органов-мишеней или других причин для начала лекарственной терапии; г) средний уровень САД 140 мм рт. ст. и выше или ДАД 90 мм рт. ст. и выше при измерении врачом в исследовательском центре через 48 мес. после рандомизации.

Следует отметить, что реальная частота развития АГ в течение первых 2 лет наблюдения оказалась выше предполагаемой. Общая продолжительность наблюдения за участниками исследования достигала 2749 человеко-лет.

Частота развития АГ в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо статистически значимо снижалась через 2 и 4 года после рандомизации (в обоих случаях $p<0,001$). Частота развития АГ в группе кандесартана и плацебо через 2 года составляла 13,6 и 40,4% соответственно (относительный риск (ОР) = 0,34 при 95% доверительном интервале (ДИ) от 0,25 до 0,44; $p<0,001$), а через 4 года достигала 53,2 и 63,0% соответственно (ОР = 0,84 при 95% ДИ от 0,75 до 0,95; $p<0,007$). В целом в течение всего периода исследования частота развития АГ в группе кандесартана была статистически значимо ниже, чем в группе плацебо (ОР = 0,58 при 95% ДИ от 0,49 до 0,70; $p<0,001$).

Через 2 года абсолютное различие между группой кандесартана и плацебо по частоте развития АГ составило 26,8%. Через 4 года (т. е. через 2 года после прекращения приема кандесартана) абсолютное различие между группами кандесартана и плацебо было 9,8%. Медиана продолжительности периода до развития АГ составила 2,2 года (при 95% ДИ от 2,0 до 2,5 года) в группе плацебо и 3,3 года (при 95% ДИ от 3,0 до 3,8 года) в группе кандесартана.

Об эффективности использования кандесартана свидетельствовал и такой показатель, как ЧБНЛ (число больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь опреде-

ленного благоприятного исхода или предотвратить один неблагоприятный исход). При оценке основного комбинированного показателя частоты развития АГ ЧБНЛ=4 (т. е. для предотвращения развития АГ у одного больного кандесартан должны принимать в течение 2 лет 4 человека с предгипертензией).

Частота развития тяжелых заболеваний и побочных эффектов в течение первых 2 лет применения исследуемого препарата оказалась низкой и сходной в обеих группах (3,5 и 5,9% в группе кандесартана и группе плацебо соответственно). Частота развития других заболеваний или симптомов также оказалась сходной в группах кандесартана и плацебо (88,9 и 88,5% соответственно). В течение первых 2 лет после рандомизации не было отмечено статистически значимых различий между группами и по лабораторным показателям.

Таким образом, в течение 4 лет в отсутствие антигипертензивной терапии (группа плацебо) АГ I стадии развивалась примерно у 70% лиц с предгипертензией. Применение кандесартана при предгипертензии хорошо переносилось и приводило к снижению риска развития АГ.

Результаты исследования TROPHY теперь приобрели новое значение, т. к. в соответствии с новым вариантом американских рекомендаций исходный уровень АД у участников исследования соответствовал уровню, при котором диагностируется АГ, а также уровню АД, который в соответствии с европейскими рекомендациями считается достаточным основанием для начала антигипертензивной терапии у больных АГ с высоким риском осложнений ССЗ [1, 2].

Исследование SCOPE [4] было первым РКИ, в ходе которого оценивали эффективность применения антигипертензивной терапии у больных пожилого возраста со слабо-выраженной и умеренной АГ. Цель исследования состояла в проверке гипотезы о том, что антигипертензивная терапия, основанная на применении кандесартана, у пожилых больных со слабо и умеренно выраженной АГ будет снижать частоту развития осложнений ССЗ, изменения когнитивных функций и развития деменции. Исследование было международным проспективным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым. Оно было выполнено в период с 1997 по 2002 г., а средняя продолжительность наблюдения за больными достигала 3,7 года.

В 527 исследовательских центрах 15 стран в исследование были включены 4964 больных в возрасте от 70 до 89 лет с САД 160–179 мм рт. ст. и/или ДАД 90–99 мм рт. ст. с оценкой по шкале MMSE (Mini Mental State Examination) 24 балла и более. Больных распределяли в группу приема кандесартана в дозе 8–16 мг/сут и группу плацебо; при необходимости к антигипертензивной терапии добавлялись другие антигипертензивные препараты без использования слепого метода. Причем в группе контроля активная антигипертензивная терапия применялась у 84% больных. Эффективность терапии оценивали с помощью основного комбинированного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ (смерть от осложнений ССЗ, несмертельный инсульт и несмертельный инфаркт миокарда (ИМ)), а также таких дополнительных показателей, как смертность от осложнений ССЗ, частота развития несмертельного и смертельного инсульта, частота развития несмертельного и смертельного ИМ, изменение когнитивных функций, оцениваемых по шкале MMSE, частота развития деменции.

В группе кандесартана и группе плацебо САД снизилось на 21,7 и 18,5 мм рт. ст. соответственно, а ДАД — на 10,8 и 9,2 мм рт. ст. соответственно. В группе кандесартана по сравнению с группой плацебо основной показатель частоты развития первого неблагоприятного клинического исхода снизился статистически незначимо — на 10,9% ($p=0,19$). Однако кандесартан по сравнению с плацебо снижал частоту развития несмертельного инсульта на 27,8% ($p=0,04$), а также выявлял тенденцию к снижению частоты развития любых инсультов на 23,6% ($p=0,056$). Между группами не выявлено статистически значимых различий по частоте развития ИМ и смерти от ССЗ. Среднее значение по анкете MMSE снизилось с 28,5 до 28 баллов в группе кандесартана и с 28,5 до 27,5 балла в группе плацебо ($p=0,20$). Соотношение больных с выраженными когнитивными нарушениями или развившейся деменцией не различалось в обеих группах.

Таким образом, авторами исследования был сделан вывод, что в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо несколько более выраженное снижение АД сопровождалось небольшим и статистически незначимым снижением основного показателя частоты развития тяжелых осложнений ССЗ, но статистически значимым снижением частоты развития несмертельного инсульта. На фоне эффективного снижения АД в целом отмечалось сохранение когнитивных функций.

Следует, однако, отметить, что статистическая мощность исследования, а также относительно небольшой период наблюдения ограничивают возможность оценить истинное влияние антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на динамику когнитивных функций у больных пожилого и старческого возраста. Предполагалось, что применение антигипертензивных препаратов может улучшить только определенные когнитивные функции, а не когнитивные способности в целом [5]. Вероятно, это обусловлено специфическими механизмами действия препаратов, относящихся к определенным классам. Эти механизмы действия не связаны с влиянием антигипертензивных препаратов на уровень АД.

Следует напомнить результаты сетевого метаанализа [6], в ходе которого сравнивали влияние антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на когнитивные функции и частоту развития деменции у больных АГ, в анамнезе у которых отсутствовало острое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты сетевого метаанализа 17 РКИ, в целом включавших 13 734 больных, в ходе которого сравнивали влияние антигипертензивных препаратов, относящихся к разным классам, на когнитивную функцию в целом, свидетельствовали о преимуществе БРА по сравнению с плацебо (стандартизованный размер эффекта $0,60 \pm 0,18$; $p=0,02$); но такой эффект не был отмечен ни у одного из препаратов, относящихся к другим классам. Данные, полученные при сравнении влияния антигипертензивных препаратов всех классов на когнитивную функцию в целом, свидетельствовали о статистически значимо более высокой эффективности БРА по сравнению с препаратами других классов, за исключением антагонистов кальция. Уровень влияния БРА на когнитивную функцию в целом по сравнению с β -блокаторами достигал $0,67 \pm 0,18$ ($p=0,01$), с диуретиками — $0,54 \pm 0,19$ ($p=0,04$), с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) — $0,47 \pm 0,17$ ($p=0,04$).

Таким образом, результаты сетевого метаанализа свидетельствуют о том, что в целом применение антигипертензивных препаратов приводит к замедлению прогрессирования когнитивных расстройств и предотвращению деменции, а также позволяют предположить, что антигипертензивные препараты, относящиеся к разным классам, по-разному влияют на когнитивную функцию, и что наиболее выраженное положительное влияние на когнитивную функцию оказывают БРА.

ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ЭФФЕКТИВНОСТИ КАНДЕСАРТАНА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Результаты ретроспективного обсервационного исследования, выполненного в Швеции, позволяют предположить, что применение кандесартана в качестве антигипертензивной терапии более эффективно по сравнению с использованием лозартана по влиянию на риск развития неблагоприятных клинических исходов [7]. Действительно, учитывая, что БРА имеют разное сродство к рецепторам ангиотензина II, представляет интерес сравнение клинической эффективности применения разных БРА, в частности кандесартана и лозартана. На первом этапе указанного исследования в 72 учреждениях первичного звена здравоохранения были выявлены больные, которым в период с 1999 по 2007 г. назначали лозартан или кандесартан. Из 24 943 больных, характеристики которых соответствовали критериям включения, у 14 100 была диагностирована АГ: из них лозартан и кандесартан был назначен 6771 и 7329 больным соответственно. Данные о таких больных были включены в Шведский национальный регистр причин госпитализации и смерти. Результаты анализа свидетельствовали об отсутствии статистически значимых различий между применением лозартана и кандесартана по степени снижения АД в период наблюдения. Однако в группе кандесартана по сравнению с группой лозартана отмечалось статистически значимое снижение на 14% риска развития осложнений ССЗ в целом (стандартизованное ОР=0,86 при 95% ДИ от 0,77 до 0,96; $p=0,0062$), на 36% риска развития сердечной недостаточности (стандартизованное ОР=0,64 при 95% ДИ от 0,50 до 0,82; $p=0,0004$), а также аритмий на 20% (стандартизованное ОР=0,80 при 95% ДИ от 0,65 до 0,92; $p=0,0330$) и заболеваний периферических артерий на 39% (стандартизованное ОР=0,61 при 95% ДИ от 0,41 до 0,91; $p=0,0140$). По мнению авторов исследования, полученные результаты позволяют предположить, что различие по частоте развития неблагоприятных исходов между группами кандесартана и лозартана, учитывая отсутствие различий по степени снижения АД, обусловлено различиями в фармакологических свойствах препаратов.

ДОКАЗАТЕЛЬСТВА ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ КАНДЕСАРТАНА У БОЛЬНЫХ ХСН

Несмотря на эффективность применения ингибиторов АПФ и β -блокаторов при ХСН на фоне систолической дисфункции ЛЖ, смертность среди таких больных остается высокой. У 30–50% больных ХСН систолическая функция ЛЖ остается сохраненной, однако до настоящего времени тактика лечения этих больных четко не определена. В ходе проведенных ранее исследований ELITE II (Losartan Heart Failure Survival Study II) и Val-HeFT (Valsartan Heart Failure Trial) не удалось установить роль БРА в лечении ХСН.

Для уточнения роли БРА в лечении больных ХСН, имевших разные характеристики, была выполнена программа CHARM (Candesartan in Heart failure — Assessment of Reduction in Mortality and morbidity programme), состоявшая из трех независимых исследований: CHARM Alternative, CHARM Added и CHARM Preserved [8, 9]. Данное исследование было международным многоцентровым рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым; продолжительность наблюдения составляла не менее 2 лет. Цель исследования состояла в оценке эффективности применения кандесартана цилексетила у широкого круга больных ХСН, а также клинических характеристик больных ХСН на фоне сниженной и сохраненной функции ЛЖ. Продолжительность наблюдения в целом 37,7 мес., исследования CHARM-Alternative — 33,7 мес., исследования CHARM-Added — 41 мес., исследования CHARM-Preserved — 36,6 мес.

В 618 медицинских центрах 26 стран в программу CHARM включались больные с низкими значениями фракции выброса (ФВ) ЛЖ ($<40\%$) и непереносимостью ингибиторов АПФ (CHARM-Alternative; 2028 больных, из них 50% с АГ; 32% женщины); с низкой ФВ ЛЖ, получающие ингибитор АПФ (CHARM-Added; 2548 больных, из них 48% с АГ; 21% женщины); с сохраненной ФВ ЛЖ, не получающие ингибитор АПФ (CHARM-Preserved; 3025 больных, из них 64% с АГ; 40% женщины). В целом в исследование был включен 7601 больной; набор больных был завершён в марте 2001 г. Во всех трех исследованиях в дополнение к обычной терапии больные получали либо кандесартан (в дозе от 4 до 32 мг/сут), либо плацебо. При этом около 50% больных принимали β -блокаторы, дигоксин и спиронолактон использовались реже. Антагонисты кальция чаще принимали участники исследования CHARM-Preserved, а спиронолактон — участники исследования CHARM-Alternative (т. е. больные с непереносимостью ингибиторов АПФ). Эффективность приема кандесартана по сравнению с плацебо в программе CHARM в целом оценивали по основному показателю общей смертности, а в каждом из трех независимых исследований — с помощью комбинированного показателя смертности от ССЗ и частоты госпитализаций по поводу утяжеления клинических проявлений ХСН.

При анализе обобщенных данных всех трех исследований оказалось, что в группе кандесартана и группе плацебо общая смертность составила 23 и 25% соответственно (ОР=0,91 при 95% ДИ от 0,83 до 1,00; $p=0,055$; стандартизованное ОР=0,90 при 95% ДИ от 0,82 до 0,99; $p=0,032$). В исследовании CHARM-Alternative в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо отмечено статистически значимое снижение относительного риска смерти от ССЗ или госпитализации по поводу усиления симптомов ХСН на 23% ($p=0,0004$). При оценке комбинированного показателя неблагоприятных клинических исходов ЧБНЛ=14 (т. е. для предотвращения одного случая смерти или госпитализации по поводу усиления симптомов ХСН кандесартан следует назначать 14 больным в течение 33,7 мес). В исследовании CHARM-Added применение кандесартана по сравнению с плацебо статистически значимо снижало основной комбинированный показатель неблагоприятных клинических исходов (ОР=0,85 при 95% ДИ от 0,75 до 0,96; $p=0,011$), а также смертность от ССЗ (ОР=0,84 при 95% ДИ от 0,72 до 0,98; $p=0,029$). В исследовании CHARM-Preserved выявлена тенденция к снижению основного комбинированного показателя в группе кандесартана по сравнению с группой плацебо (ОР=0,89 при 95% ДИ от 0,77 до 1,03; $p=0,118$).

**Продлевает
трудоспособность
пациента
с артериальной
гипертензией***

На основании полученных результатов в целом были сделаны следующие выводы: применение кандесартана хорошо переносится больными и статистически значимо снижает смертность от ССЗ, а также частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН. В ходе выполнения исследования CHARM-Alternative у больных с клиническими проявлениями ХСН и непереносимостью ингибиторов АПФ применение кандесартана снижало заболеваемость и смертность от ССЗ. В ходе выполнения исследования CHARM-Added у больных с клиническими проявлениями ХСН и сниженной ФВ ЛЖ применение кандесартана на фоне терапии ингибитором АПФ и другими препаратами обеспечивало дополнительные положительные клинические эффекты. Результаты исследования CHARM-Preserved свидетельствовали о том, что у больных с клиническими проявлениями ХСН и ФВ ЛЖ более 40% применение кандесартана в умеренной степени снижает частоту госпитализаций по поводу усиления симптомов ХСН. Исследование CHARM было последним исследованием, в котором БРА сравнивали с плацебо [10].

Данные, полученные в ходе исследования CHARM-Alternative, подтвердили достаточно высокую безопасность применения БРА (среди 39 больных, которые не могли принимать ингибиторы АПФ из-за развития ангионевротического отека, зафиксирован только один случай возникновения этого осложнения на фоне терапии кандесартаном).

Таким образом, результаты программы CHARM существенно повлияли на тактику лечения больных ХСН и способствовали уточнению роли БРА в лечении широкого круга данной категории больных.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КАНДЕСАРТАНА, КОТОРЫЕ МОГУТ ОБУСЛОВЛИВАТЬ ЕГО ВЫСОКУЮ КЛИНИЧЕСКУЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

БРА не изменяют в целом количество циркулирующего ангиотензина II, но, прежде всего, подавляют связывание ангиотензина II с рецепторами ангиотензина II 1-го типа [11]. Препараты класса БРА различаются по характеристикам связывания с рецептором, которое может быть обратимым и необратимым в зависимости от смещения кривой «концентрация ангиотензина II — ответная реакция» вправо. При обратимом антагонизме БРА не изменяется максимальная ответная реакция на введение ангиотензина II, при необратимом антагонизме такая ответная реакция снижается. Следовательно, необратимое связывание нельзя нивелировать за счет увеличения концентрации ангиотензина II [12]. Необратимый антагонизм кандесартана связывают с наличием в его составе карбоксильной группы в положении 7 бензимидазольного кольца. Показатель селективности к рецепторам ангиотензина 1-го типа у кандесартана составляет более 10 000:1, что существенно превышает таковую у лозартана (1000:1), телмисартана (3000:1) и ирбесартана (более 1000:1).

Указанные различия в свойствах БРА проявлялись в ходе выполнения серии экспериментальных исследований с изолированными препаратами сосудов [13]. В одной из таких серий, например, участки аорты кроликов в виде полосок предварительно помещали в раствор, содержащий кандесартан, ирбесартан, лозартан и EXP3174 в различных концентрациях, а затем оценивали ответную реакцию на введение возрастающих концентраций ангиотензина II. Воздействие кандесартана обуславливало прогрессирующее снижение ответной реакции на ангиотензин II, при-



- **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

чем при предварительном помещении препарата в раствор кандесартана с концентрацией 1 нмоль/л обуславливало полное подавление ответной реакции на ангиотензин II. Воздействие ирбесартана и EXP3174 приводило к существенно менее выраженной ответной реакцией после добавления ангиотензина II в максимальной концентрации, в то время как после воздействия лозартана ответная реакция отсутствовала после введения ангиотензина II в концентрации до 100 нмоль/л.

Таким образом, можно предполагать, что эффективность применения кандесартана в ходе клинических исследований, по крайней мере отчасти, была обусловлена его указанными характеристиками.

Заключение

Новые варианты клинических рекомендаций по лечению больных АГ могут быть основанием для пересмотра наиболее оптимальных антигипертензивных препаратов или оптимальных компонентов антигипертензивной терапии. Учитывая доказательные данные об эффективности и безопасности применения кандесартана, можно считать, что кандесартан продолжает занимать важное место как среди препаратов, относящихся к блокаторам ренин-ангиотензиновой системы, так и в целом среди антигипертензивных средств. Клинически значимыми преимуществами кандесартана, подтвержденными в ходе выполнения РКИ, можно считать большую продолжительность антигипертензивного действия, защитное влияние на сердце и сосуды, высокую безопасность и хорошую переносимость. Применение

кандесартана у больных АГ и ХСН приводит к улучшению прогноза. В России одним из популярных препаратов кандесартана стал Гипосарт (фармацевтический завод «ПОЛЬ-ФАРМА» АО, Польша), который характеризуется, прежде всего, оптимальным соотношением эффективности и безопасности. Следует напомнить, что в ходе выполнения исследований подтверждена биоэквивалентность Гипосарта оригинальному кандесартану [14].

Литература

1. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. 2018. Vol. 39 (33). P.3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
2. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 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 // Hypertension. 2018. Vol. 71. e13–e115. DOI: 10.1161/HYP.0000000000000065. 2017
3. Julius S., Nesbitt S.D., Egan B.M. et al. Feasibility of treating prehypertension with an angiotensin-receptor blocker // N Engl J Med. 2006. Vol. 354. P.1685–1697.
4. Lithell H., Hansson L., Skoog I. et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial // J Hypertens. 2003. Vol. 21. P.875–886.
5. Birns J., Morris R., Donaldson N., Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials // J Hypertens. 2006. Vol. 24. P.1907–1914.
6. Levi Marpillat N., Macquin-Mavier I., Tropeano A.I. et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis // J Hypertens. 2013. Vol. 31. P.1073–1082.
7. Kjeldsen S.E., Stålhammar J., Hasvold P. et al. Effects of losartan vs candesartan in reducing cardiovascular events in the primary treatment of hypertension // J Hum Hypertens. 2010. Vol. 24. P.263–273.
8. McMurray J., Ostergren J., Pfeffer M. et al. Clinical features and contemporary management of patients with low and preserved ejection fraction heart failure: baseline characteristics of patients in the Candesartan in Heart failure-Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // Eur J Heart Fail. 2003. Vol. 5 (3). P.261–270.

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

Стань частью

PMJ



ABSTRACT

Microscopic polyangiitis: peculiarities of a clinical course and differential diagnosis

Myasoedova S.E.¹, Manokhin V.Yu.², Afanasyeva I.P.³

¹State Medical Academy of Sciences of the Russian Federation, Regional Clinical

polyangiitis (M...

...м клинической
...лова: микроскопический
...ирующий гломерулонефрит
...вания: Уткина Е.В., Мясоедова С.Е., Манокхин В.Ю.
...ности диагностики // PMJ. Медицинский журнал

...и нетипичности
...полиангиит, синдром
...ит, нефропатия
...Мясоедова С.Е., Манокхин В.Ю., Афанасьева И.П.

Эффективность применения каптоприла в клинической практике

Д.м.н. А.Г. Евдокимова, к.м.н. Е.В. Коваленко, д.м.н. Л.И. Маркова

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

РЕЗЮМЕ

В статье приведены краткая характеристика, классификация и механизмы действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ). Особое внимание уделено самому популярному представителю иАПФ — каптоприлу, его применению в реальной клинической практике. Отличие каптоприла от других представителей этого класса состоит в наличии дополнительного механизма антиоксидантной защиты благодаря содержанию в химической структуре препарата сульфгидрильной группы. Каптоприл способствует торможению перекисного окисления липидов, которое опосредовано прямой активацией супероксид-аниона, увеличению уровня оксида азота и содержания внутри клеток магния, что приводит к выраженным кардиопротективному, антиишемическому эффектам, снижению толерантности к нитратам у больных ишемической болезнью сердца. Антигипертензивное действие препарата начинается через 15–30 мин, что позволяет назначать его для купирования острого подъема артериального давления. Благодаря увеличению продукции простагландина E_2 , улучшению связывания инсулина с рецепторами каптоприл положительно влияет на показатели углеводного обмена, уменьшая инсулинорезистентность. На основании многочисленных клинических исследований доказана его высокая эффективность у больных с артериальной гипертензией и гипертоническими кризами, острым инфарктом миокарда, хронической сердечной недостаточностью и диабетической нефропатией.

Ключевые слова: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, каптоприл, артериальная гипертензия, гипертонические кризы, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, диабетическая нефропатия.

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Маркова Л.И. Эффективность применения каптоприла в клинической практике // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 65–70.

ABSTRACT

The efficacy of captopril in clinical practice

A.G. Yevdokimova, E.V. Kovalenko, L.I. Markova

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

The article gives a brief description, classification and mechanisms of action of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors. Particular attention is paid to captopril, as the most popular ACE inhibitor, its relevance in real clinical practice is considered. Captopril differs from other representatives of this class by the presence of an additional mechanism of antioxidant protection due to the content of the sulfhydryl group in the chemical structure of the preparation. Captopril promotes inhibition of lipid peroxidation, which is mediated by direct activation of superoxide anion, an increase in nitric oxide and a content inside magnesium cells, which contributes to the expressed cardioprotective, antiischemic effects, and decreases the tolerance to nitrates in patients with ischemic heart disease. Antihypertensive effect of the drug begins in 15–30 minutes, which allows to prescribe it for relieving the acute elevation of blood pressure. Thanks to the increase in the production of prostaglandin E_2 , the improvement of the binding of insulin to the receptors, captopril positively affects the parameters of carbohydrate metabolism, reducing insulin resistance. Numerous clinical studies has proved its high efficacy in patients with arterial hypertension and hypertensive crises, acute myocardial infarction, chronic heart failure and diabetic nephropathy.

Key words: angiotensin-converting enzyme inhibitors, captopril, arterial hypertension, hypertensive crises, acute myocardial infarction, chronic heart failure, diabetic nephropathy.

For citation: Yevdokimova A.G., Kovalenko E.V., Markova L.I. The efficacy of captopril in clinical practice // RMJ. 2018. № 11(1). P. 65–70.

ВВЕДЕНИЕ

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) в течение многих десятилетий применяются в качестве средств выбора лечения большинства сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Это связано с высокой эффективностью препаратов из этой группы, доказанной результатами многочисленных рандомизированных клинических исследований. Большая заслуга принадлежит первому препарату, широко внедренному в клиническую

практику, — каптоприлу, который с годами не только не потерял своей практической значимости, но и благодаря высокой эффективности дал толчок для разработки новых лекарственных средств из данной группы и на сегодняшний день остается эталонным препаратом сравнения в клинических исследованиях.

Функционирование ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) организма было описано в 1960-е гг. Важным звеном патогенеза ССЗ является повышение

уровня ангиотензина II — октапептида с сосудосуживающим и антидиуретическим свойствами. Ангиотензин II превращается из малоактивного декапептида ангиотензина I под действием АПФ. Первый иАПФ тепротид был выделен из яда змеи *Bothrops jaraguensis* в лаборатории Squibb в 1971 г. Препарат не получил широкого применения, несмотря на выраженный гипотензивный эффект, из-за кратковременности действия, внутривенного пути введения и побочных эффектов. В 1975 г. энзимолог Cushman и биохимик Ondetti создали первый пероральный иАПФ каптоприл.

Химическое название препарата — (S)-1-(3-меркапто-2-метил-1-оксипропил)-L-пролин, структурная формула представлена на рисунке 1.

Как и другие представители данного класса препаратов, каптоприл обладает нейрогуморальными свойствами, проявляющимися в уменьшении образования ангиотензина II, альдостерона, антидиуретического гормона, эндотелина-1 и ингибитора активатора плазминогена 1-го и 2-го типов, снижении активности симпатико-адреналовой системы (САС), накоплении кининов в тканях и крови, увеличении высвобождения оксида азота и тканевого активатора плазминогена, простагландинов (простагландин E_2 , простациклин I_2), оксида азота, ацетилхолина. Представленные эффекты лежат в основе благоприятных гемодинамических, органопротективных свойств каптоприла, которые и определяют высокую эффективность препарата при лечении больных с артериальной гипертензией (АГ), инфарктом миокарда (ИМ), хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической болезнью почек (ХБП). Прием препарата способствует вазодилатации системных артерий, в т. ч. коронарных артерий и эфферентных артериол почечных клубочков, снижению реабсорбции натрия и воды в проксимальных почечных канальцах, уменьшению образования супероксид-аниона, пролиферации и миграции эндотелиальных, гладкомышечных клеток, фибробластов в сосудистой стенке, активации процессов неогенеза. Каптоприл, в отличие от других иАПФ, имеет дополнительный механизм антиоксидантной защиты, который опосредован прямой инактивацией супероксид-аниона за счет наличия в химической структуре препарата сульфгидрильной группы. Торможение перекисного окисления липидов, увеличение уровня оксида азота и содержания свободного магния внутри клеток определяют выраженный кардиопротективный, антиишемический эффекты каптоприла и способствуют снижению развития толерантности к нитратам у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС). Благодаря увеличению простагландин E_2 , улучшению связывания инсулина с рецепторами каптоприл положительно влияет на показатели углеводного обмена, уменьшая инсулинорезистентность [1].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КАПТОПРИЛА

Каптоприл относится к I классу иАПФ по классификации L. Orie и является липофильным лекарственным веществом, содержащим сульфгидрильную группу короткого действия. В таблице 1 представлена классификация иАПФ [2].

После приема каптоприл быстро абсорбируется — около 75% от принятой дозы. Биодоступность снижается на 30–55% при приеме пищи без существенного влияния на фармакокинетические и фармакодинамические показатели. Максимальная концентрация в плазме крови от-

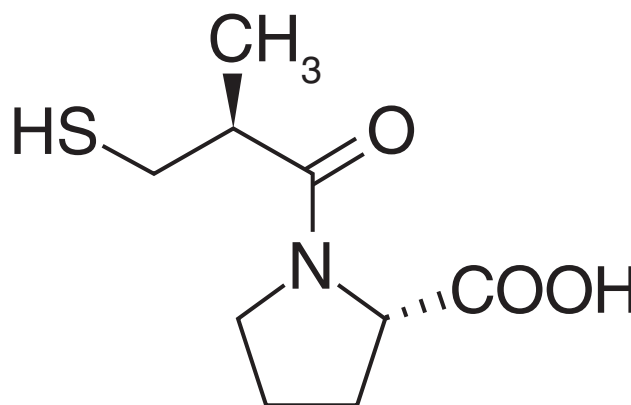


Рис. 1. Структурная формула каптоприла

мечается через 1 ч. Препарат метаболизируется в печени с образованием двух фармакологически неактивных метаболитов. Период полувыведения ($T_{1/2}$) каптоприла составляет около 2–3 ч. Начало гипотензивного действия происходит через 15–30 мин после приема препарата внутрь. Максимальный эффект развивается через 1–2 ч и продолжается до 6–12 ч. Через 1 сут после приема препарата его концентрация в крови составляет не более 7–8%. Каптоприл является единственным представителем иАПФ, который рекомендован для купирования гипертонических кризов благодаря быстрому наступлению клинического эффекта (через 5–15 мин) после приема препарата под язык. Каптоприл в основном (около 95%) выводится почками в течение 1-х сут, поэтому требуются коррекция дозы и кратность введения препарата у больных с ХБП. $T_{1/2}$ при почечной недостаточности колеблется от 3,5 до 32 ч. Основные параметры фармакокинетики каптоприла представлены в таблице 2 [3].

Таблица 1. Фармакокинетическая классификация ингибиторов АПФ (по L. Orie, 1994, с дополнениями)

Класс	Подкласс	Препарат
I – липофильные лекарства	–	Каптоприл Алацеприл Альтеприл
II – липофильные пролекарства	IIA – препараты с преимущественно почечной элиминацией (> 60%)	Беназеприл Делаприл Зофеноприл Квинаприл Периндоприл Цилазаприл Эналаприл
	IIB – препараты с двумя основными путями элиминации	Мозексиприл Рамиприл Спиреприл Фозиноприл
	IIC – препараты с преимущественно печеночной элиминацией (> 60%)	Темокаприл Трандолаприл
III – гидрофильные лекарства	–	Лизиноприл Либензаприл Церонаприл

Таблица 2. Фармакологические особенности каптоприла

Препарат	Биодоступность, %	Связывание с белками плазмы, %	Период полувыведения, ч	Влияние приема пищи на всасывание, %	Путь элиминации (почки/печень), %
Каптоприл	60–70	25–30	2–3	↓ на 30–55	95/5

Рекомендуемые дозы каптоприла у пациентов с нарушением функции почек, согласно инструкции, составляют при клиренсе креатинина ≥ 30 мл/мин/1,73 м² 75–100 мг в 2–3 приема, а при клиренсе креатинина <30 мл/мин/1,73 м² начальная доза должна быть не более 12,5 мг 2 р./сут. Дальнейшее увеличение дозы должно проводиться с осторожностью, под обязательным контролем функции почек. Начальная доза препарата в пожилом возрасте требует коррекции и составляет 6,25 мг 2 р./сут [4].

КАПТОПРИЛ ПРИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Лечение больных с АГ предусматривает не только снижение артериального давления (АД) до целевых уровней, но и предотвращение или регресс патологических изменений в органах-мишенях. Антигипертензивная терапия должна быть сразу назначена при АГ 2-й и 3-й степени с любым уровнем риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО), пациентам с АГ 1-й степени с низким и средним риском при отсутствии эффекта от немедикаментозной терапии. Больным старческого возраста медикаментозная терапия рекомендуется при систолическом АД (САД) ≥ 160 мм рт. ст., но при хорошей переносимости препараты могут применяться уже при САД 140–159 мм рт. ст. ИАПФ — одна из основных 5 групп препаратов, доказавших в крупных рандомизированных исследованиях способность предупреждать развитие ССО. Препараты из этой группы могут применяться как для стартовой, так и для поддерживающей терапии. Ограничениями к их назначению являются беременность, лактация, гиперкалиемия, двусторонний стеноз почечных артерий, стеноз артерии единственной почки, ангионевротический отек [5]. Каптоприл применяется при АГ в зависимости от степени АД в начальной дозе 12,5–25 мг 2 р./сут. При необходимости дозу увеличивают постепенно до 25–50 мг 2–3 р./сут. Максимальная суточная доза препарата составляет 150 мг/сут (по 50 мг 3 р./сут). Средние терапевтические дозы способствуют снижению САД и диастолического АД (ДАД) на 15–30/10–20 мм рт. ст. Органопротективное действие каптоприла наряду с высокой антигипертензивной активностью показано в исследовании VACS (Veterans Administration Cooperative Study, 1997). Препарат продемонстрировал гипотензивный эффект, сопоставимый с таковым тиазидных диуретиков, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция. Однако, в отличие от препаратов сравнения, каптоприл единственный достоверно уменьшал массу миокарда левого желудочка (ЛЖ) в среднем на 14,9 г ($p=0,05$) по результатам эхокардиографии (ЭХО-КГ) [6]. В другом крупном исследовании CAPPP (Captopril Prevention Project) с участием 10 895 пациентов в возрасте 25–66 лет с АГ (с ДАД ≥ 100 мм рт. ст.) каптоприл в начальной дозе 50 мг 1–2 р./сут сравнивался с β -адреноблокатором (преимущественно атенололом или метопрололом в начальной дозе 50–100 мг/сут) или тиазидным диуретиком (гидрохлоротиазидом 25 мг/сут, бендрофлуазидом 2,5 мг/сут) по способности влиять на прогноз у данной категории больных. Средний период наблюдения составил 6,1 года. При анализе ре-

зультатов не выявлено различий между группами по основному комбинированному показателю в суммарной частоте инфарктов, инсультов и других ССО на фоне приема различных антигипертензивных средств. Однако каптоприл показал явные преимущества в подгруппе ранее нелеченных пациентов с АГ. У данной категории больных препарат достоверно снижал (на 46%; $p=0,015$) риск сердечно-сосудистой смерти (ССС). Кроме этого, каптоприл способствовал снижению риска ССС и острого ИМ в подгруппе больных АГ с сахарным диабетом (СД). Также прием препарата достоверно уменьшал риск развития СД на 14% [7]. Таким образом, результаты проспективного исследования CAPPP и исследования VACS определили каптоприл в группу высокоэффективных препаратов для лечения пациентов с АГ и с АГ в сочетании с СД.

КАПТОПРИЛ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ ГИПЕРТОНИЧЕСКОМ КРИЗЕ

АГ может протекать с развитием неотложных клинических ситуаций, требующих быстрого вмешательства и коррекции для снижения риска ССО. Одним из подобных состояний является гипертонический криз (ГК) — острое выраженное повышение уровня САД и/или ДАД >180 и >120 мм рт. ст. соответственно, которое может сопровождаться угрозой для жизни больного вследствие возникновения или прогрессирования поражения органов-мишеней на фоне нарушения их перфузии. Тактика ведения пациентов будет зависеть от вида развившегося ГК. При неосложненном ГК требуется быстрое снижение АД не менее чем на 15–25% от исходного уровня в течение 30–120 мин с последующим достижением целевого АД за 24–48 ч и коррекцией доз гипотензивных лекарственных средств. В данной клинической ситуации госпитализация обычно не требуется, а препараты, как правило, назначают внутрь или сублингвально. Только каптоприл из группы ИАПФ рекомендован для купирования неосложненного ГК. Сублингвальный прием препарата обеспечивает быстрый (в первые 5–10 мин), плавный (максимальное действие — через 30–60 мин) и продолжительный гипотензивный эффект (продолжительность действия — 6–12 ч) без высокого риска гипоперфузионных осложнений. Возможны редкие случаи развития коллапса, особенно у пациентов с высокорениновым вариантом АГ, и у больных, придерживающихся бессолевой диеты. Для купирования неосложненного ГК каптоприл рекомендуется в дозе 12,5–25 мг [8].

КАПТОПРИЛ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА

Результаты ряда крупных исследований позволили внести каптоприл в рекомендации по ведению больных с острым ИМ. В исследовании ISIS-4 (International Study of Infarct Survival 4) с участием 58 050 больных каптоприл назначался в течение первых 24 ч после развития симптомов предполагаемого ИМ. Начальная доза препарата составила 6,25 мг/сут с последующей титрацией до 50 мг/сут. Прием каптоприла в течение 5 нед. сопровождался достоверным снижением риска смерти на 7% по сравнению с таковым в группе плацебо (7,19 и 7,69% соответственно; $p=0,02$).

Анализ в подгруппах показал более значимый эффект каптоприла у больных с высоким риском развития неблагоприятных клинических исходов. Однако на фоне приема каптоприла более часто развивались эпизоды тяжелой гипотонии, кардиогенного шока и почечной дисфункции [9].

В другом исследовании CCS (Chinese Cardiac study) с участием 14 962 больных, госпитализированных в течение 36 ч после развития симптомов ИМ, доза каптоприла титровалась по следующей схеме: стартовая доза — 6,25 мг, затем через 2 ч дозу увеличивали до 12,5 мг, после этого — по 12,5 мг 3 р./сут. Через 4 нед. терапии при сопоставимом влиянии каптоприла по сравнению с плацебо на показатели смертности прием препарата приводил к статистически значимому снижению частоты развития сердечной недостаточности (СН) (17,0 и 18,7% соответственно; $p=0,01$), комбинированного показателя общей смертности и частоты развития СН (21,5 и 23,1% соответственно; $p=0,02$). При оценке результатов в подгруппах установлено достоверное снижение смертности (на 8,6 и 10,2% соответственно; $p=0,02$) на фоне приема каптоприла у больных с передней локализацией ИМ. Каптоприл показал сопоставимое с действием эналаприла и делаприла влияние на функцию ЛЖ и показатели ремоделирования у больных с острым ИМ [10].

Таким образом, назначение каптоприла в ранние сроки острого ИМ увеличивает выживаемость больных. Каптоприл показал свои преимущества у больных с острым ИМ перед блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), имеющими однонаправленный механизм действия с иАПФ, но обладающими лучшей переносимостью.

В рандомизированном сравнительном исследовании OPTIMAAL (Optimal Therapy in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan) приняли участие 5477 больных в возрасте 50 лет и старше (средний возраст — $67,4 \pm 9,8$ года) с установленным острым ИМ и признаками СН в острой стадии ИМ или острым ИМ передней локализации с формированием патологического зубца Q. Все больные были рандомизированы на 2 группы. В группе лозартана начальная доза препарата составила 12,5 мг 1 р./сут, в дальнейшем дозу увеличивали до целевой — 50 мг 1 р./сут. Исходная доза каптоприла — 6,25 мг с постепенным повышением до 12,5 мг 3 р./сут, а затем до 50 мг 3 р./сут. Средняя длительность наблюдения составила $2,7 \pm 0,9$ года. При оценке полученных результатов достоверных различий между группой лозартана и группой каптоприла по показателям смертности (умерли 18% и 16% больных соответственно ($p=0,07$)); по частоте развития смертельного или несмертельного повторного ИМ ($p=0,72$); по частоте госпитализаций по поводу любой причины ($p=0,37$) не было выявлено. Однако прием каптоприла в большей степени приводил к снижению общей смертности. Так, в группе лозартана общая смертность была выше на 13%, а смертность от сердечно-сосудистых причин — на 17%, чем в группе каптоприла. На фоне приема лозартана отмечалась недостоверно большая (на 16%) частота госпитализаций по поводу декомпенсации ХСН по сравнению с таковой при лечении каптоприлом. Исходя из результатов исследования, у больных с острым ИМ иАПФ каптоприл не только не уступал по эффективности БРА лозартану, но и в большей степени снижал показатели общей смертности [11].

Таким образом, у больных с осложненным течением острого ИМ каптоприл сохранил позиции препарата первой линии.

В 2003 г. были опубликованы результаты еще одного сравнительного исследования — VALIANT (Valsartan in Acute myocardial INfarction) с оценкой эффективности и безопасности каптоприла и другого представителя группы БРА — валсартана, а также их комбинированной терапии у больных с острым ИМ. В исследовании приняли участие 14 808 больных с острым ИМ, развившимся в предшествующие 10 сут, с признаками СН и дисфункцией ЛЖ (фракция выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$ по данным ЭХО-КГ и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$ по данным радиоизотопной вентрикулографии). В исследование не включались больные с исходным уровнем САД < 100 мм рт. ст. и уровнем креатинина в крови > 221 мкмоль/л. Валсартан назначался в стартовой дозе 20 мг/сут с дальнейшим увеличением до целевой дозы 160 мг 2 р./сут. Целевая доза каптоприла составила 50 мг 3 р./сут при начальной дозе 6,25 мг. В группе комбинированной терапии дозы по возможности увеличивали до 80 мг 2 р./сут валсартана и до 50 мг 3 р./сут каптоприла. Оценка основных результатов исследования не выявила достоверных различий между группами наблюдения по показателям общей смертности, комбинированному показателю смертности от ССЗ, частоте развития повторного ИМ и частоте госпитализаций, обусловленных СН. Через 1 год наблюдения смертность в группах каптоприла, валсартана и комбинированной терапии была сопоставимой и составила 13,3%, 12,5%, 12,3% соответственно. Переносимость различных схем терапии была примерно одинаковой, однако чаще побочные эффекты регистрировались в группе комбинированной терапии. Потребность в снижении дозы препаратов или в их отмене по причине нарушения функции почек больше возникала в группах валсартана и комбинированной терапии. Больше количество случаев отмены препарата или снижения дозы из-за развития кашля наблюдалось при приеме каптоприла [12]. Согласно результатам исследования VALIANT, каптоприл в очередной раз подтвердил высокую клиническую эффективность у больных с острым ИМ, сопоставимую с таковой БРА валсартана. Комбинированная терапия данными препаратами не рекомендуется из-за увеличения развития побочных эффектов при отсутствии преимуществ по показателям общей смертности. Положительное влияние на прогноз и процессы ремоделирования миокарда ЛЖ у больных с острым ИМ, возможно, обусловлены как антиишемическим действием каптоприла за счет наличия в структуре препарата сульфгидрильной группы, так и его способностью подавлять активность АПФ в сердце, превосходящей таковую эналаприла, лизиноприла, рамиприла или фозиноприла (на 79% против 36, 11, 41 и 35% соответственно) [13].

Согласно действующим рекомендациям, каптоприл необходимо назначать с 1-х сут острого ИМ с минимальных доз — 6,25 мг. При отсутствии снижения САД < 100 мм рт. ст. для нормотоников дозу можно увеличить в 2 раза до 12,5 мг через 2 ч, а через 10–12 ч — до 25 мг с дальнейшей титрацией до оптимальной переносимой. Целевой является доза 50 мг 2–3 р./сут. При САД < 100 мм рт. ст. требуется временная отмена иАПФ. Прием каптоприла восстанавливается после стабилизации АД в уменьшенной дозе под контролем уровня креатинина и электролитов, особенно у пациентов со сниженной функцией почек.

Каптоприл при хронической сердечной недостаточности

иАПФ обязательно должны быть назначены в максимально переносимых дозах всем больным ХСН I–IV

функционального класса (ФК) с ФВ ЛЖ < 40% для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния. Каптоприл одним из первых показал свою эффективность у больных с дисфункцией ЛЖ (ФВ ЛЖ ≤ 40%) после перенесенного ИМ.

В рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) с участием 2231 больного, перенесшего острый ИМ, каптоприл принимался в начальной дозе 12,5 мг/сут с постепенной титрацией до 25 мг/сут. При хорошей переносимости дозу препарата увеличивали до 50 мг 3 р./сут. Длительность наблюдения в среднем составила 42 мес. Анализ результатов исследования показал, что длительный прием каптоприла улучшает выживаемость, снижает частоту развития осложнений и смерти от них. Так, в группе каптоприла по сравнению с контрольной группой отмечалось снижение смертности от всех причин на 19% ($p=0,019$), ССС — на 21% ($p=0,014$), смертности от прогрессирующей СН — на 36% ($p=0,032$). Прием каптоприла способствовал достоверному уменьшению смертельных и несмертельных осложнений ССЗ на 21% ($p=0,014$). Достоверно ниже в группе каптоприла были частота развития тяжелой СН на 37% ($p<0,001$), частота декомпенсации СН, требующей госпитализации, — на 22% ($p=0,015$). Кроме этого, каптоприл уменьшал риск развития повторного ИМ на 25% [14].

В 2000 г. были опубликованы результаты сравнительного исследования ELITE-II (Evaluation of Losartan in the Elderly), цель которого состояла в оценке влияния лозартана и каптоприла у больных пожилого возраста с СН на показатели смертности. В исследование было включено 3152 больных 60 лет и старше с ХСН II–IV ФК и ФВ ЛЖ ≤ 40%. Большинство включенных пациентов ранее не применяли иАПФ или БРА. После «отмывочного» периода больные рандомизировались в группу лозартана или каптоприла. Пациенты групп наблюдения получали терапию диуретиками, сердечными гликозидами и вазодилататорами. Дополнительно назначался лозартан в начальной дозе 12,5 мг/сут с увеличением дозы при хорошей переносимости до 25 мг/сут, а затем до 50 мг/сут. Стартовая доза каптоприла составила 12,5 мг 3 р./сут с последующим повышением до 25 мг 3 р./сут, при необходимости — до 50 мг 3 р./сут. Каждый этап титрации дозы продолжался не менее 1 нед. Продолжительность наблюдения составила в среднем 555 дней. При оценке результатов исследования достоверных различий между группами наблюдения не выявлено по основным клиническим исходам: по общей смертности, частоте внезапной смерти, частоте госпитализаций в целом и в связи с декомпенсацией СН. Однако положительная динамика показателей была более выраженной в группе каптоприла. На фоне приема каптоприла смертность от любых причин оказалась меньше на 13%, а риск внезапной смерти — на 30% по сравнению с таковыми в группе лозартана. Лучшая переносимость терапии фиксировалась в группе лозартана. Основной причиной отмены каптоприла был кашель у 2,7% больных [15].

Полученные результаты оставили иАПФ на стартовой позиции при лечении больных с ХСН, связанной с систолической дисфункцией ЛЖ, с возможным переходом на БРА при непереносимости иАПФ. Назначение каптоприла при ХСН рекомендуется с минимальных доз с постепенным увеличением до оптимальной переносимой. Повышение дозы должно проводиться не чаще 1 раза в 2–3 дня,

КАПОТЕН

СКОРАЯ ПОМОЩЬ ГИПЕРТОНИКУ



П N 013055/01

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. Плавунцова. – 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.

Таблица 3. Дозы каптоприла для больных с ХСН

Препарат	Начальная разовая доза, мг	Целевая разовая доза, мг	Кратность приема в сутки	Коррекция дозы (%) по СКФ (мл/мин/1,73 м ²)		
				>50	10–50	<10
Каптоприл	6,25	50	2–3	100	75	50

а при гипотонии — не чаще 1 раза в неделю. При исходном САД 85–100 мм рт. ст. стартовую дозу каптоприла уменьшают в 2 раза. Риск гипотонии увеличивается у тяжелых больных с ХСН IV ФК, при одновременном применении иАПФ с периферическими вазодилататорами, при назначении иАПФ после обильного диуреза и у больных с высокорениновой формой АГ.

Для лечения ХСН рекомендуются следующие дозировки каптоприла: стартовая доза — 6,25 мг 2–3 р./сут; стартовая доза при исходной гипотонии — 3,125 мг 2–3 р./сут; средняя терапевтическая доза — 25 мг 2–3 р./сут; максимальная доза — 50 мг 2–3 р./сут. Дозировки каптоприла, рекомендуемые для лечения больных ХСН с учетом скорости клубочковой фильтрации (СКФ), представлены в таблице 3.

Каптоприл при диабетической нефропатии

Значимая роль в прогрессировании почечной недостаточности при различных нефропатиях отводится гемодинамическим, метаболическим нарушениям и протеинурии. Поэтому иАПФ являются основным классом препаратов для медикаментозного лечения пациентов с ХБП, уменьшающих негативные эффекты активации РААС со снижением внутриклубочковой гипертензии и гиперфильтрации.

Нефропротективное действие иАПФ доказано результатами многочисленных исследований: GISEN, AIPRI, REIN и др. Эффективность каптоприла при лечении больных с диабетической нефропатией (ДН) изучалась в многоцентровом рандомизированном исследовании с участием 409 пациентов с СД 1-го типа длительностью не менее 7 лет. Каптоприл назначался в дозе 25 мг 3 р./сут. Медиана продолжительности наблюдения составила 3 года. Длительный прием каптоприла по сравнению с группой контроля приводил к достоверному снижению риска повышения уровня креатинина плазмы на 48% ($p=0,007$). Средняя скорость снижения клиренса креатинина за 1 год была достоверно ниже в группе каптоприла, чем в группе плацебо, и составила $11 \pm 21\%$ и $17 \pm 20\%$ в год соответственно ($p=0,03$). В подгруппе пациентов с исходным нарушением функции почек и концентрацией креатинина в плазме ≥ 133 мкмоль/л скорость снижения клиренса креатинина также была достоверно ниже на фоне приема каптоприла ($p=0,01$). Кроме этого, каптоприл способствовал более выраженному по сравнению с плацебо снижению риска развития неблагоприятных клинических исходов, уменьшению потребности в выполнении диализа и в пересадке почек. Эффективность препарата не зависела от уровня АД. Таким образом, каптоприл обладает выраженным нефропротективным действием и предотвращает ухудшение функции почек у больных с ДН, развившейся на фоне СД 1-го типа [16].

Позднее нефропротективный эффект каптоприла был подтвержден в исследовании CAPPP, где препарат также продемонстрировал выраженное кардиопротективное действие у больных АГ с сопутствующим СД 2-го типа. Прием каптоприла способствовал достоверному уменьшению риска развития СД 2-го типа на 21% по сравнению с таковым в группах диуретика и β -адреноблокатора [7]. Кроме

этого, установлено, что каптоприл приводит к клинически значимой гипогликемии реже, чем другие представители иАПФ. Полученные результаты благоприятного воздействия каптоприла на функцию почек у больных с СД 1-го и 2-го типов с ДН, возможно, обусловлены не только основными класс-специфическими эффектами иАПФ, но и наличием в структуре препарата сульфгидрильной группы, обеспечивающей снижение инсулинорезистентности тканевой организации и антиоксидантное действие.

Таким образом, каптоприл является оптимальным антигипертензивным препаратом со значимыми органопротективными свойствами для применения у больных с АГ и ДН на фоне СД 1-го и 2-го типов. Оптимальная доза препарата при ДН — 75–100 мг в 2–3 приема.

Заключение

Несмотря на наличие широкого выбора средств из группы иАПФ, каптоприл не потерял клинического значения, а в некоторых ситуациях остается препаратом выбора, в частности при купировании неосложненного гипертонического криза, в остром периоде ИМ, при ХСН и у больных с ДН. Российским врачам и пациентам хорошо известен оригинальный препарат каптоприла под названием Капотен производства одной из ведущих отечественных фармацевтических компаний — АО «Акрихин», которая выпускает препарат в дозировке 25 мг, в упаковке № 28, № 40, № 56. Таблетка имеет риску, позволяющую удобно делить ее на меньшие дозы: 6,25 мг и 12,5 мг.

Литература

1. Метелитца В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. 1536 с. [Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistyx lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. 1536 s. (in Russian)].
2. Opie L.H. Angiotensin converting enzyme inhibitors. The advance contin-1. u es. 3 edition. Authors' Publishing House. New-York. 1999. 275 p.
3. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: Рук. для практикующих врачей. М.: Литте-ра, 2006. Т. 6. 972 с. [Chazov E.I., Belenkov Yu.N., Borisova E.O. i dr. Racional'naya farmakoterapiya serdechno-sosudist'x zabolevanij: Ruk. dlya praktikuyushhix vrachej. M.: Littera, 2006. T. 6. 972 s. (in Russian)].
4. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Капотен. М.: Видаль Визит, 2007. 896 с. [Instrukciya po primeneniyu lekarstvennogo preparata dlya medicinskogo primeneniya. Kapoten. M.: Vidal Vizit. 2007. 896 s.]
5. Клинические рекомендации «Диагностика и лечение артериальной гипертензии» Российского медицинского общества по артериальной гипертензии, 2013 // Кардиологический вестник. 2015. № 1 (X). С. 5–30 [Klinicheskie rekomendacii «Diagnostika i lechenie arterial'noj gipertenzii» Rossijskogo medicinskogo obshchestva po arterial'noj gipertonii, 2013 // Kardiologicheskij vestnik. 2015. № 1 (X). S. 5–30 (in Russian)].
6. Gottdiener J.S., Reda D.J., Massie B.M. et al. Effect of single-drug therapy on reduction of left ventricular mass in mild to moderate hypertension. Comparison of six antihypertensive agents. The Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on antihypertensive agents // Circulation. 1997. Vol. 95. P. 2007–2014.
7. Hansson L., Lindholm L.H., Niskanen L. et al. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial // Lancet. 1999. Vol. 353. P. 611–616.
8. Филиппова О.В. Кривое течение артериальной гипертензии на догоспитальном этапе: алгоритм ведения пациента // РМЖ. 2018. № 1 (II). С. 76–81 [Filipova O.V. Krizovoe techenie arterial'noj gipertenzii na dogospital'nom etape: algoritm vedeniya pacienta // RMJ. 2018. № 1 (II). S. 76–81 (in Russian)].

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

Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов

Д.м.н. А.Н. Сумин

НИИ КПССЗ, Кемерово

РЕЗЮМЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается существенной проблемой здравоохранения, т. к. сопряжена с высокой частотой госпитализаций, большим уровнем смертности и высокими затратами, несмотря на достигнутые успехи в лечении ХСН и управлении факторами риска, с ней связанными. В исследовании INTER-CHF были выявлены заметные различия в смертности больных ХСН в странах с разным уровнем доходов. То есть возможность получить современную медицинскую помощь играет существенную роль в результатах лечения ХСН. Исследования последних лет показали, что оптимальную медикаментозную терапию ХСН получает небольшое число пациентов, и чаще всего за счет неназначения таким больным антагонистов минералокортикоидных рецепторов (АМКР). В обзоре разбираются причины возникновения данной ситуации и обсуждаются вопросы ее преодоления, а именно необходимость использования селективного АМКР, эплеренона, вместо неселективного, спиронолактона, с целью уменьшения числа возможных побочных эффектов. Рассматривается применение эплеренона при ранних стадиях развития заболевания, у больных, перенесших инфаркт миокарда, а также обсуждаются возможные механизмы действия этого препарата. Отмечено положительное влияние дженериков эплеренона на повышение приверженности пациентов лечению.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, ХСН, оптимальная медикаментозная терапия ХСН, антагонисты минералокортикоидных рецепторов, эплеренон.

Для цитирования: Сумин А.Н. Оптимальная медикаментозная терапия хронической сердечной недостаточности: роль антагонистов минералокортикоидных рецепторов // РМЖ. 2018. № 11(1). С. 71–75.

ABSTRACT

Optimal medical therapy for chronic heart failure: a role of mineralocorticoid receptor antagonists

A.N. Sumin

Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease, Kemerovo

Chronic heart failure (CHF) remains a significant health problem associated with high hospitalization rates, mortality and treatment costs, despite the advances in therapy for CHF and the management of risk factors associated with it. In the INTER-CHF study, there were significant differences in the mortality of patients with CHF in countries with different levels of income. That is, an opportunity to receive modern medical care plays a significant role in outcome of CHF treatment. Studies of recent years have shown that the optimal drug therapy for CHF is a small number of patients, and most often due to non-prescription of mineralocorticoid receptor antagonists (MCRA) when it is necessary. This review deals with causes of this situation, and also discusses how to overcome it. In particular, necessity to use selective MCRA (eplerenone) instead of non-selective (spironolactone) in order to reduce the number of possible side effects. Also, use of eplerenone in early stages of development of the disease, in particular, in patients who underwent myocardial infarction, possible mechanisms of action, as well as possibility of using eplerenone generics to increase compliance of patients to this therapy are handled.

Key words: chronic heart failure, optimal medical therapy for chronic heart failure, mineralocorticoid receptor antagonists, eplerenone.

For citation: Sumin A.N. Optimal medical therapy for chronic heart failure: a role of mineralocorticoid receptor antagonists // RMJ. 2018. № 11(1). P. 71–75.

ВВЕДЕНИЕ

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) остается существенной проблемой здравоохранения, т. к. сопряжена с высокой частотой госпитализаций, смертностью и высокими затратами, несмотря на достигнутые успехи в лечении ХСН и управлении факторами риска, с ней связанными. Пример таких успехов приводил профессор А.Р. Maggioni в докладе на Европейском конгрессе кардиологов в Барселоне (2017): если за период 1995–2000 гг. годовая смертность при ХСН составляла 10,7%, то за период

2009–2012 гг. — уже 4,8%. При этом снижение риска летального исхода за данный промежуток времени составило 0,44 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,55) [1]. Подобная тенденция наблюдалась в эти годы и в США — смертность, связанная с ХСН, снизилась с 103,1 смертельного случая на 100 000 населения в 2000 г. до 89,5 на 100 000 в 2009 г. [2]. Однако на самом деле проблема далека от разрешения. Во-первых, данная тенденция в США оказалась неустойчивой: отмечен рост смертности от ХСН-связанных заболеваний с 89,5 смертельного случая на 100 000 насе-

ления в 2009 г. до 96,9 на 100 000 в 2014 г. [2], кроме того, отмечается существенная вариабельность в смертности от ХСН в зависимости от пола, возраста и расы [3]. Во-вторых, в исследовании INTER-CHF [4] были выявлены заметные различия в частоте смертности больных ХСН в странах со средним и низким уровнем доходов и в высокоразвитых странах. Общая годовичная смертность составила 16,5%, однако наивысшей она была в Африке (34%) и Индии (23%), промежуточной — в Юго-Восточной Азии (15%) и наименьшей — в Китае (7%), Южной Америке (9%) и на Ближнем Востоке (9%). Понятно, что возможность получить современную медицинскую помощь играет существенную роль в качестве лечения ХСН.

Значимость оптимальной медикаментозной терапии ХСН

Насколько важно получение оптимальной медикаментозной терапии ХСН? На этот вопрос было призвано ответить исследование QUALIFY [5], в которое было включено 6669 амбулаторных больных с ХСН и низкой фракцией выброса левого желудочка (СНнФВ), проходивших лечение в 547 центрах в 36 странах. В этой работе оценивали результаты лечения в течение 6 мес. в зависимости от следования лечащих врачей рекомендациям по назначению основных групп препаратов (ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ)/антагонисты рецепторов альдостерона (АРА), бета-блокаторы, антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) и ивабрадин). Индекс следования рекомендациям рассчитывали для каждого пациента по следующей схеме: 0 баллов за неназначение препарата при отсутствии противопоказаний, 0,5 балла за использование <50% целевой дозы (<100% целевой дозы для АМКР) и 1 балл за использование ≥50% целевой дозы (для АМКР ≥ целевой дозы). Неназначение рекомендованных препаратов ввиду специфических противопоказаний или непереносимости расценивалось как следование рекомендациям. Соответственно индекс следования рекомендациям мог варьировать от 0 (очень плохое) до 1 (отличное). Авторы выделили три уровня приверженности рекомендациям: хорошая (индекс 1), умеренная (индекс >0,5 и <1) и плохая (индекс ≤0,5). В целом хорошая приверженность рекомендациям отмечена у 23% больных, умеренная — у 55% и плохая — у 22%. При 6-месячном наблюдении плохое следование рекомендациям было ассоциировано с большим риском общей смертности (относительный риск (ОР) 2,21; 95% ДИ 1,42–3,44; $p=0,001$), кардиоваскулярной смертности (ОР 2,27; 95% ДИ 1,36–3,77; $p=0,003$), смертности от ХСН (ОР 2,26; 95% ДИ 1,21–4,2; $p=0,032$), госпитализаций и смертности от ХСН (ОР 1,26; 95% ДИ 1,08–1,71; $p=0,024$) и кардиоваскулярной госпитализации и смертности (ОР 1,35; 95% ДИ 1,08–1,69; $p=0,013$). Также отмечена ассоциация между плохой приверженностью и частотой госпитализации вследствие ХСН (ОР 1,32; 95% ДИ 1,04–1,68; $p=0,069$) [5].

На Европейском конгрессе в Барселоне профессором М. Котайда были доложены результаты уже 18-месячного наблюдения за данной когортой пациентов [6]: отмечено, что полученные ранее закономерности были подтверждены и при более длительном наблюдении. Вполне согласуются с этими результатами приведенные в отечественных рекомендациях данные о том, что тройная нейроромональная блокада: иАПФ (при непереносимости иАПФ применяются АРА) в сочетании с бета-блокаторами

и АМКР — является основой терапии и суммарно на 45% снижает смертность пациентов с ХСН I–IV функционального класса (ФК) [7].

Причины недостаточного использования АМКР

Возникает вопрос: какая группа препаратов чаще всего остается без внимания у клиницистов в реальной практике? В настоящее время признается, что в лечении больных ХСН три ключевые составляющие лечения недостаточно используются: 1) АМКР, 2) кардиоресинхронизирующая терапия у пожилых и 3) титрование иАПФ и бета-блокаторов до максимально переносимых дозировок [8]. Действительно, по данным А.Р. Maggioni et al. [1], если частота использования иАПФ/АРА с 1995 по 2012 г. сохранялась на высоком уровне — в пределах 91,4–89,3% (т. е. снижение было незначительным, $p=0,09$), частота приема бета-блокаторов возросла с 25,2% до 84,7% ($p<0,0001$), то для группы АМКР динамика была не столь однозначной — в первый период (1995–2004) произошел рост их использования (с 24,1% до 37,0%), затем частота приема снижалась и к 2012 г. составила всего 30,9%.

Несмотря на доказанную эффективность и наличие показаний класса IA в рекомендациях, только 32,2% из тех, у кого есть показания к его приему, действительно получали АМКР. Кроме того, препараты этой группы чаще всего прекращали принимать после назначения (в 13,2% случаев) и чаще всего никогда не назначались, несмотря на отсутствие документированных противопоказаний [8, 9]. Похожие данные о различиях в назначении основных трех групп препаратов при лечении ХСН отмечены в исследовании А.Р. Maggioni et al. [10], в котором было показано, что если неназначение иАПФ/АРА или бета-блокаторов в Heart Failure Long-Term Registry носило единичный характер (7,8% и 7,3% соответственно), то для АМКР эта цифра составила 33%. Может показаться, что данные работы выполнены уже достаточно давно (5 и более лет назад) и не отражают нынешнего состояния дел в данном вопросе. Однако в текущем году опубликованы результаты регистра CHAMP-HF, в котором оценивалось качество лекарственной терапии больных СНнФВ в условиях амбулаторной практики [11]. В данном проспективном обсервационном исследовании, включавшем 150 учреждений первичного звена здравоохранения и кардиологических практик, оценивали частоту назначения препаратов первого ряда для лечения больных с СНнФВ в условиях амбулаторной практики, а также используемые дозы этих препаратов. В анализ были включены данные о 3518 пациентах (возраст которых составил 66 ± 13 лет) со средней фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) $29\pm 8\%$. В результатах исследования отмечено, что не принимали иАПФ/АРА или сакубитрил/валсартан, бета-блокаторы и АМКР 26, 33 и 66% больных соответственно (причем для АМКР наличие противопоказаний выявлено только у 1,1% пациентов). Кроме того, при назначении препаратов указанных групп, целевые дозы были достигнуты лишь у 17, 28 и 77% больных соответственно. Очень мало пациентов принимали препараты, относящиеся ко всем трем группам (иАПФ/АРА или сакубитрил/валсартан, бета-блокаторы и АМКР), — только 22,1%, а целевую дозу всех указанных препаратов — лишь 1,1%. Дополнительный анализ показал, что кардиологи чаще врачей общей практики назначали АМКР больным с СНнФВ — в 35,2% и 14,4% соответственно. По данным многофакторного регрессионного анализа, пожилой возраст, принадлежность к выходцам из Южной

Америки и хроническая почечная недостаточность были связаны с меньшей вероятностью использования АМКР. Среди пациентов, применявших АМКР, женский пол и артериальная гипертензия были связаны с назначением более высоких доз препарата, более низкие дозы назначали при фибрилляции предсердий [11]. После получения таких результатов амбулаторного лечения больных в США уже не приходится удивляться приведенным выше данным о повышении смертности от ХСН в последние годы в этой стране. В целом становится понятно, что проблема оптимальной медикаментозной терапии ХСН далека от решения даже в развитых странах Запада.

Одной из возможных причин нечастого назначения больным с СНнФВ препаратов АМКР могут служить существующие рекомендации Европейского общества кардиологов по лечению больных острой и хронической СН от 2016 г. [8]. Дело в том, что в них предлагается назначение АМКР (спиронолактон или эплеренон) «всем пациентам с симптоматикой (несмотря на лечение иАПФ и бета-блокаторами) СНнФВ и ФВЛЖ $\leq 35\%$, с целью снижения смертности и госпитализации по поводу СН» [12]. Другими словами, АМКР являются, по мнению европейских экспертов, препаратами второй линии, которые надо использовать только при сохранении симптомов у больных, получающих первые две группы препаратов. Насколько это мнение оправданно? Эти рекомендации основываются прежде всего на исследованиях RALES trial [13] (для спиронолактона) и EMPHASIS-HF [14] (для эплеренона). Действительно, дизайн этих исследований подразумевал назначение АМКР на фоне оптимальной медикаментозной терапии, которая на тот момент заключалась в применении иАПФ/АРА и бета-блокаторов. Собственно, такая схема назначения АМКР без изменений перекочевала и в европейские рекомендации.

Тем не менее анализ исследования RALES, проведенный W.A. Heggertmont et al. [8], показал, что хотя почти все пациенты группы плацебо и группы спиронолактона (94% и 95% соответственно) получали иАПФ, только меньшинство из них (10% и 11% соответственно) получали бета-блокаторы. В исследовании EMPHASIS-HF trial и в группе плацебо, и в группе эплеренона использование бета-блокаторов составило около 86% (86,6% и 86,9% соответственно) [14]. Кроме того, в исследование RALES были включены преимущественно пациенты с III–V ФК по NYHA, а в исследовании EMPHASIS-HF — только со II ФК по NYHA. Несмотря на то что данные исследования были проведены с интервалом в 10 лет и с разными препаратами АМКР, можно заключить, что независимо от приема бета-блокаторов и ФК ХСН АМКР оказывают существенный благоприятный эффект на симптомы СН, прогрессирование ХСН, число госпитализаций по поводу ХСН и кардиоваскулярную смертность. Оба этих исследования были прекращены досрочно ввиду выраженного благоприятного эффекта АМКР на фоне оптимальной на тот момент медикаментозной терапии ХСН [8].

Соответственно выглядит вполне разумным назначение АМКР в лечении СНнФВ раньше, чем указано в европейских рекомендациях [12], а именно до или одновременно с титрацией иАПФ и бета-блокаторов. Если в 2016 г. W.A. Heggertmont et al. [8] пришли к такому выводу в результате экспериментальных работ, анализа подгрупп в исследованиях и практических соображений, то за последние годы ситуация поменялась. В частности, проведены рандомизированные исследования лечения больных с острым ин-

фарктом миокарда (ОИМ), где оценивали эффективность назначения АМКР без наличия симптомов ХСН.

Роль АМКР при инфаркте миокарда

В исследовании REMINDER [15] участвовали 65 центров из 11 стран, объединивших 1012 больных с ОИМ с подъемом сегмента ST, без признаков СН. Критериями исключения были: зафиксированная ранее ФВЛЖ $< 40\%$, имплантация кардиовертера-дефибриллятора, гемодинамически значимые стенозы аортального или митрального клапанов, наличие почечной недостаточности. Пациенты получали эплеренон 25 мг/сут в первые 24 часа от развития заболевания или плацебо на фоне стандартной терапии. Повышение дозы эплеренона до 50 мг осуществлялось начиная со вторых суток в соответствии с уровнем калия в сыворотке и функцией почек. К концу исследования 88,6% пациентов в группе эплеренона получали 50 мг/сут. В качестве первичной конечной точки рассматривали как минимум одно из следующих событий: смерть от сердечно-сосудистой причины, повторная госпитализация, увеличение длительности данной госпитализации в связи с развитием СН, устойчивая желудочковая тахикардия или фибрилляция желудочков, а также ФВЛЖ $\leq 40\%$ или повышение уровня натрийуретических пептидов через месяц после развития заболевания.

При наблюдении в среднем в течение 10,5 мес. первичная конечная точка отмечена у 92 больных (18,2%) в группе эплеренона и у 149 больных (29,4%) в группе плацебо (ОР 0,58; 95% ДИ 0,45–0,76; $p < 0,0001$). Различия в развитии первичной конечной точки между группами были обусловлены за счет более выраженного повышения через месяц уровня натрийуретических пептидов (BNP) в группе плацебо (в 25,9% случаев) по сравнению с получавшими эплеренон (в 16% случаев; $p < 0,0002$), это различие сохранялось и в последующем (через 6, 12 и 18 мес.). По другим компонентам первичной конечной точки различий между группами не выявлено [15]. Таким образом, поскольку BNP обладает высокой отрицательной прогностической ценностью ($> 90\%$) в диагностике СН и используется в качестве суррогатного маркера дисфункции левого желудочка, то благоприятное изменение профиля натрийуретических пептидов может свидетельствовать об эффективности назначения эплеренона для предотвращения появления признаков СН у пациентов после ОИМ, и это является важным результатом исследования REMINDER. Однако хотелось бы иметь сведения о благоприятном влиянии этого препарата и на более жесткие конечные точки у данной категории больных.

Для этого недавно был проведен метаанализ [16] двух исследований (REMINDER [15] и ALBATROSS [17]), которые по отдельности были недостаточно масштабными для оценки твердых клинических конечных точек. В этих исследованиях использовали два режима назначения АМКР у больных в первые 72 часа после развития ОИМ: 1) внутривенное введение канреноата калия (potassium canrenoate, 200 мг) с последующим назначением спиронолактона (25 мг 1 р./сут) против стандартной терапии; 2) пероральный прием эплеренона (25–50 мг) против плацебо. Первичной конечной точкой данного анализа была смертность от всех причин, вторичной — смертность от всех причин + внезапная смерть с успешными реанимационными мероприятиями. В группе АМКР было 1118 больных, в группе контроля — 1123. После наблюдения в течение

полугода первичная конечная точка зафиксирована у 5 (0,4%) больных в группе АМКР и у 17 (1,5%) больных в контроле соответственно (ОР 0,31; 95% ДИ 0,11–0,86; $p=0,03$), вторичная — у 6 (0,5%) и 22 (2%) больных соответственно (ОР 0,26; 95% ДИ 0,10–0,65; $p=0,004$). То есть данный анализ убедительно показал, что назначение АМКР у больных с ОИМ на фоне стандартной терапии приводит к улучшению прогноза [16].

Возможный механизм благоприятного действия АМКР следующий: в остром периоде ИМ отмечается повышение уровня альдостерона, что ведет к неблагоприятным последствиям, в частности к развитию фиброза миокарда, и в конечном счете ремоделированию сердца и развитию СН [18]. У части пациентов в исследовании REMINDER оценивали уровень биомаркеров, ассоциированных с фиброзом миокарда [19]. В данной работе удалось показать, что у больных с ИМ и повышенным уровнем N-концевого пропептида проколлагена III типа (PIIINP) — маркера внеклеточного матрикса — его снижению способствовал эплеренон. Эти данные свидетельствуют о том, что АМКР могут ограничивать «профибротические» отложения во внеклеточном матриксе и неблагоприятное ремоделирование сердца независимо от возраста, пола и функции почек [19]. Антифибротическое действие АМКР заставляет исследователей изучать и другие возможные механизмы их благоприятного действия у больных ишемической болезнью сердца. В обзоре J. Dutzmann et al. [20] обсуждалось влияние АМКР на процессы сосудистого ремоделирования. Авторы указывают, что формирование атеросклеротической бляшки проходит через ряд событий (повреждение сосуда, инфильтрация макрофагов, воспаление и пролиферация гладкомышечных клеток), приводящих в итоге к сужению артерии. Убедительные доказательства указывают на опосредованную альдостероном активацию минералокортикоидных рецепторов в качестве одного из триггерных факторов атеросклероза, и в нескольких экспериментальных исследованиях было показано четкое защитное действие АМКР на ремоделирование сосудов. Кроме того, показано, что в отличие от спиронолактона эплеренон смог снизить образование сосудистого коллагена при развитии неинтимальных поражений после стентирования сосудов [20].

Преимущества эплеренона при ХСН

В исследовании REMINDER также был продемонстрирован высокий профиль безопасности эплеренона, уровень гиперкалиемии был сравним в группе эплеренона и группе плацебо, не было отмечено существенных различий в изменении артериального давления (АД) или лабораторных маркеров почечной недостаточности, не было неблагоприятных событий, ведущих к прекращению приема препарата, смерти или гинекомастии [15]. Поскольку АМКР применяются в отдельных случаях для лечения артериальной гипертензии (АГ) (например, при резистентной АГ), то закономерно возникают опасения, не обладают ли они избыточным гипотензивным действием на пациентов с СНиФВ? Для ответа на данный вопрос G. Vazoukis et al. [21] провели метаанализ с включением 7 исследований (13 354 пациентов). В целом АМКР незначительно снижали уровень как систолического (–1,8; 95% ДИ — 8,0; 4,4 мм рт.ст.), так и диастолического (–0,3; 95% ДИ — 3,4; 2,7 мм рт.ст.) АД. Авторы метаанализа пришли к заключению, что АМКР следует назначать больным при наличии показаний независимо от уровня АД [21].

Следует отметить, что в отечественных рекомендациях нет упоминания о назначении АМКР только после титрования дозы иАПФ/АРА и бета-блокаторов, все три группы препаратов относятся к основным препаратам в лечении ХСН [7]. В наших условиях на первый план выходят другие факторы, в частности социально-экономические. В уже упоминавшемся исследовании INTER-CHF были выявлены существенные различия в частоте смертности больных ХСН в странах с разным уровнем доходов [4]. Понятно, что невозможность приобрести эффективные препараты по доступной цене является одним из факторов, определяющих такие различия. Например, при рассмотрении соотношения цены и эффективности для эплеренона убедительно показано, что по этому параметру он превосходит другие препараты или плацебо [22]. Однако все исследования, включенные в данный анализ, были проведены в странах с высоким экономическим развитием (США, Западная Европа, Австралия). Авторы обзора признают, что в менее богатых странах население не может покупать данный препарат по причине высокой цены [22]. Использование более дешевого АМКР, спиронолактона, не является оптимальным выбором, поскольку при длительном применении этот препарат оказывает ряд побочных эффектов, обусловленных взаимодействием с андрогеновыми и прогестероновыми рецепторами (к ним относятся гинекомастия, мастодиния, импотенция и нарушения менструального цикла). Аффинность к этим рецепторам у эплеренона в 100–1000 раз ниже, чем у спиронолактона, поэтому частота развития подобных побочных эффектов не выше, чем в группе плацебо. Период полувыведения эплеренона составляет 4–6 часов, у спиронолактона — 1,4 часа. Однако эплеренон не имеет активных метаболитов в отличие от спиронолактона, у которого они действуют более 10 часов [23]. Экскреция эплеренона происходит через почки (около 67%) и через желудочно-кишечный тракт (около 33%) [24]. Это позволяет более безопасно использовать эплеренон при декомпенсации ХСН. Именно у данной категории больных при интенсивной мочегонной терапии петлевыми диуретиками в сочетании со спиронолактоном (даже при тщательном мониторингировании 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 часов). 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, чего не отмечается у эплеренона [25]. Несомненными преимуществами эплеренона по сравнению со спиронолактоном являются меньший риск развития гиперкалиемии, меньший риск снижения скорости клубочковой фильтрации, отсутствие влияния на уровень кортизола и гликированного гемоглобина (предикторов ухудшения прогноза при ХСН).

Возможным решением проблемы высокой стоимости эплеренона может являться включение его в различные программы добровольного медицинского страхования, однако приобретение такой страховки также может быть затруднительно для пациента [22].

Заключение

Таким образом, эплеренон является эффективным препаратом, входящим в оптимальную медикаментозную тера-

пию ХСН. Наиболее приемлемым может быть использование эффективных дженериков эплеренона, которые дешевле оригинального препарата и внедрены в последнее время в лечебную практику, что позволяет расширить его использование в клинике. Одним из таких препаратов является Эспиро («ПОЛЬФАРМА» АО, Польша), который биоэквивалентен оригинальному эплеренону, что в сочетании с экономической доступностью, несомненно, позволит использовать его по тем же показаниям, что и оригинальный эплеренон, что способно повысить приверженность пациентов лечению [25]. Соответственно применение данного дженерика способно оптимизировать терапию больных с СННФВ с достижением полноценной тройной нейрогоормональной блокады.

Литература

1. <https://esc365.escardio.org/vgn-ext-templating/Congress/ESC-CONGRESS-2017/Evolving-clinical-practice-for-optimized-treatment-of-patients-with-heart-f/153725-heart-failure-today-current-practice-and-implications> [Электронный ресурс] (дата обращения: 20.08.2018).
2. Ni H, Xu J. Recent Trends in Heart Failure-related Mortality: United States, 2000–2014. NCHS Data Brief. 2015. Vol. 231. P.18.
3. Sidney S., Quesenberry C.P. Jr, Jaffe M.G. et al. Heterogeneity in national U.S. mortality trends within heart disease subgroups, 2000–2015 // BMC Cardiovasc Disord. 2017. Vol. 17(1). P.192. DOI: 10.1186/s12872-017-0630-2
4. Dokainish H., Teo K., Zhu J. et al. INTER-CHF Investigators. Global mortality variations in patients with heart failure: results from the International Congestive Heart Failure (INTER-CHF) prospective cohort study // Lancet Glob Health. 2017. Vol. 5. P.665–672.
5. Komajda M., Cowie M.R., Tavazzi L. et al. QUALIFY Investigators. Physicians' guideline adherence is associated with better prognosis in outpatients with heart failure with reduced ejection fraction: the QUALIFY international registry // Eur J Heart Fail. 2017. Vol. 19(11). P.1414–1423. DOI: 10.1002/ehf.887
6. <https://esc365.escardio.org/Congress/ESC-CONGRESS-2017/Late-Breaking-ESC-Registry-Results/162256-physicians-guideline-adherence-is-associated-with-better-long-term-prognosis-in-outpatients-with-heart-failure-with-reduced-ejection-fraction-hfref-the-prospective-international-qualify-registry> [Электронный ресурс] (дата обращения: 20.08.2018).
7. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Сердечная недостаточность. 2017. №1. С.3–40. DOI: 10.18087/rhf.2017.1.2346 [Mareev V.Yu., Fomin I.V., Ageev F.T. i dr. Klinicheskie rekomendacii. Xronicheskaya serdechnaya nedostatochnost' (XSN) // Serdechnaya nedostatochnost'. 2017. №1. S.3–40 (in Russian)].
8. Heggermont W.A., Goethals M., Dierckx R. et al. Should MRAs be at the front row in heart failure? A plea for the early use of mineralocorticoid receptor antagonists in medical therapy for heart failure based on clinical experience // Heart Fail Rev. 2016. Vol. 21(6). P.699–701. DOI: 10.1007/s10741-016-9583-2
9. Krantz M.J., Ambardekar A.V., Kaltenbach L. et al. Get With the Guidelines Steering Committee and Hospitals. Patterns and predictors of evidence-based medication continuation among hospitalized heart failure patients (from Get With the Guidelines-Heart Failure) // Am J Cardiol. 2011. Vol. 107(12). P.1818–1823. DOI: 10.1016/j.amjcard.2011.02.322
10. Maggioni A.P., Anker S.D., Dahlström U. et al. Heart Failure Association of the ESC. Are hospitalized or ambulatory patients with heart failure treated in accordance with European Society of Cardiology guidelines? Evidence from 12,440 patients of the ESC Heart Failure Long-Term Registry // Eur J Heart Fail. 2013. Vol. 15(10). P.1173–1184. DOI: 10.1093/eurjhf/hft134
11. Greene S.J., Butler J., Albert N.M. et al. Medical Therapy for Heart Failure With Reduced Ejection Fraction: The CHAMP-HF Registry // J Am Coll Cardiol. 2018. Vol. 72(4). P.351–366. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.04.070
12. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18(8). P.891–975. DOI: 10.1002/ehf.592
13. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators // N Engl J Med. 1999. Vol. 341(10). P.709–717.
14. Zannad F., McMurray J.J., Krum H. et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms // N Engl J Med. 2011. Vol. 364(1). P.11–21.
15. Montalescot G., Pitt B., Lopez de Sa E. et al. Early eplerenone treatment in patients with acute ST-elevation myocardial infarction without heart failure: the Randomized Double-Blind Reminder Study // Eur Heart J. 2014. Vol. 35. P.2295–2302.
16. Beygui F., Van Belle E., Ecollan P. et al. Individual participant data analysis of two trials on aldosterone blockade in myocardial infarction // Heart. 2018 Apr 25. pii: heartjnl-2018-312950. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-312950
17. Beygui F., Cayla G., Roule V. et al. ALBATROSS Investigators. Early Aldosterone Blockade in Acute Myocardial Infarction: The ALBATROSS Randomized Clinical Trial // J Am Coll Cardiol. 2016. Vol. 67(16). P.1917–1927. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.033

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

Для тех, кто любит жизнь всем сердцем!

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



polpharma
Эспиро
25 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
эплеренон

polpharma
Эспиро
50 мг
таблетки, покрытые пленочной оболочкой
эплеренон

30 таблеток

 **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

Российский национальный конгресс кардиологов

25–26 сентября 2018 г. в Москве в рамках Российского национального конгресса кардиологов состоялись симпозиумы «2018: Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ» и «Пациенты высокого и очень высокого риска: актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики» при поддержке компании «Эгис», на которых обсуждались проблемы подбора эффективного лечения пациентов с артериальной гипертензией.



Открыл симпозиум «2018: Новые возможности снижения сердечно-сосудистого риска в РФ» профессор **М.В. Ежов**, представляя данные современного анализа высокой смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в Российской Федерации (РФ). Смертность от ССЗ в России остается высокой. По данным 2016 г., она составляет примерно 600 смертей на 100 тыс. населения,

в то время как в странах Евросоюза лишь 200 на 100 тыс., а среди трудоспособного населения этот показатель превышает аналогичный показатель Евросоюза в 4 раза, несмотря на 10-летнюю работу национального проекта «Здоровье». Профессор Ежов убежден, что причина такого состояния заключается в высокой распространенности гиперхолестеринемии, которая, по данным ВОЗ (2008), в нашей стране составляет около 50–60% взрослого населения. Гетерозиготная форма семейной гиперхолестеринемии встречается с частотой 1 случай на 250 тыс., гомозиготная форма — примерно 1 на миллион. Диагноз гетерозиготной формы семейной гиперхолестеринемии ставится на основании сбора семейного анамнеза, генетических факторов, персонального анамнеза (например, перенесенные ишемические атаки), данных осмотра (ксантомы, роговичная дуга), уровня холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС-ЛПНП).

Анализ данных Федерального регистра острого коронарного синдрома позволил установить, что средний возраст пациентов с этим диагнозом составил 65 лет, из них 60% мужчин, у 80% имелась артериальная гипертензия (АГ), 50% курили в прошлом или курят в настоящее время, сахарный диабет (СД) присутствовал у каждого 5-го пациента, 27% — пациенты трудоспособного возраста. ССЗ имели место у 70% пациентов. У многих пациентов зафиксирована гиперхолестеринемия. При этом 70% пациентов статины не принимали.

Исследование Айсберг, посвященное изучению профиля факторов риска в амбулаторной практике, позволило установить, что из 20 тыс. включенных в исследование пациентов в 80% случаев была выявлена гиперхолестеринемия. Статины принимали только 46–60% лиц, и лишь 4–6% из них достигали целевого уровня холестерина (ХС).

Анализ вклада гиперхолестеринемии в экономический ущерб базировался на оценке прямых затрат (медицинские, выплата пособий по инвалидности и др.) и не прямых затрат (потери заработка, потери валового внутреннего продукта (ВВП) в связи с инвалидностью и с преждевременной смертью в трудоспособном возрасте). В РФ такой ущерб составляет 1 трлн 290 млрд рублей, т. е. около 1,5% ВВП, при этом прямые затраты составляют лишь 29 млрд рублей. Наибольший вклад в снижение смертности от ишемической болезни сердца (ИБС) вносит коррекция уровня ХС при помощи

немедикаментозных методов: информирования населения, пропаганды ведения здорового образа жизни.

В заключение профессор Ежов отметил, что смертность в РФ от ССЗ остается одной из самых высоких в мире, что связано в первую очередь с гиперхолестеринемией.



Следующий докладчик, профессор **А.Г. Обрезан**, подробно осветил аспекты многовекторной органопротекции при атеросклерозе. К патогенетическим векторам атеросклероза относятся: ХС, внутрисосудистое воспаление, атеротромбоз и др.

К клиническим векторам следует отнести: атеросклеротические изменения брахицефальных артерий (цереброваскулярная болезнь, ишемическая болезнь мозга, транзиторные ишемические атаки, острые нарушения мозгового кровообращения), коронарных (инфаркт миокарда) и периферических артерий.

В фокусе внимания врачей должны находиться следующие патогенетические процессы: атеросклеротические изменения, тромбообразование в сосудах, сопутствующие медиа-интимальная гиперплазии, АГ, воспалительные процессы (уровень С-реактивного белка (СРБ)) и др.

Для снижения риска тромбообразования применяются антиагреганты, антикоагулянты и статины, за счет своего плейотропного действия. С целью коррекции воспаления используются ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), сартаны и статины, противовоспалительный эффект которых реализуется благодаря плейотропным свойствам. Нестероидные противовоспалительные препараты, антибиотики, гормональные средства и бета-блокаторы не оказывают противовоспалительного действия на сосудистую стенку.

При наличии атеросклероза брахицефальных артерий наблюдается асимметрия и снижение скорости кровотока за местом сужения, постоянная микроэмболизация небольшими элементами атеросклеротических бляшек мелких сосудов головного мозга. При этом рекомендуется назначение статинов (по разным мнениям, при наличии стеноза от 30% и при любой эксцентрически растущей бляшке) до достижения целевого уровня ХС. Хорошо зарекомендовал себя препарат Розулип®, который эффективно снижает уровень ХС, стабилизирует атеросклеротические бляшки, за счет чего предупреждает микроэмболизацию сосудов головного мозга.

Вторая группа препаратов, рекомендованная в качестве патогенетической терапии атеросклероза, — это антиагреганты. При асимптомном течении атеросклероза брахицефальных артерий показано применение таких препаратов, как ацетилсалициловая кислота или клопидогрел.

Розулип® АСА, содержащий в своем составе розувастатин (5, 10 или 20 мг) и ацетилсалициловую кислоту (100 мг),

позволяет эффективно проводить вторичную профилактику инфаркта миокарда и инсультов у больных с атеросклерозом.

При лечении острого нарушения мозгового кровообращения также основной фокус должен быть направлен на использование статинов и антиагрегантов, но вместе с тем целесообразно добавлять к терапии «прогноз-ориентированный» препарат — ингибитор АПФ — рамирил (Хартил®), обладающий к тому же антитромботическим и антиатеросклеротическим плейотропным действием.

При лечении стабильной формы ИБС на прогноз влияют антиагреганты, статины, ингибиторы АПФ или сартаны. Остальные препараты являются «симптом-ориентированными». В данном случае также наиболее целесообразным считается назначение комбинированных препаратов, например препарата Розулип® АСА.

При облитерирующем атеросклеротическом поражении периферических артерий также показан прием статинов и антиагрегантов.

В заключение профессор Обрезан подчеркнул, что для курации клинических векторов атеросклероза используется терапия следующими препаратами: статины, антиагреганты, блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и, в некоторых случаях, антикоагулянты.



В докладе **Н.М. Ахмеджанова** «Медикаментозная терапия ИБС: проблемы и новые возможности» подчеркнута важность устранения стенокардии и профилактики сердечно-сосудистых событий.

По данным исследований последних лет, снижение риска сердечно-сосудистой смертности в популяции ассоциировалось со снижением уровня общего ХС в определенных пределах (4,8–6,5 ммоль/л), умеренным потреблением насыщенных и ненасыщенных жиров, снижением потребления углеводов, высоким потреблением овощей и фруктов, цельного молока и прекращением курения.

Статинотерапия показала хорошие результаты в отношении снижения рисков сердечно-сосудистой и общей смертности. Дальнейшие исследования с участием более «мощных» статинов и повышением их дозировок дополнительных преимуществ в отношении этих показателей не имели, однако было установлено, что повышение дозы статинов (на 20–25%) снижает риски инфарктов и инсультов. Дополнительное снижение сердечно-сосудистых рисков достигалось при использовании нового препарата — ингибитора PCSK9 (исследование ODISEY), при назначении его в дополнение к статинам наблюдалось снижение общей смертности пациентов очень высокого риска.

Следует учитывать тот факт, что среди больных, которым был назначен прием статинов, менее 20% регулярно принимают их и достигают целевого уровня ХС, в то время как остальные пациенты по тем или иным причинам прекращают прием препаратов. Также отмечается, что врачи редко назначают большие дозы статинов даже в тех случаях, когда это необходимо. При выборе статина стоит учитывать качество препарата, о котором косвенно может свидетельствовать его регистрация в США и Евросоюзе.

Следует помнить, что приверженность терапии статинами напрямую связана с прогнозом исхода заболевания.



Второй день конференции открыл профессор **Д.В. Небиеридзе** в рамках симпозиума «Пациенты высокого и очень высокого риска: актуальные вопросы первичной и вторичной профилактики» интереснейшим сообщением, знакомящим нас с обновленными Рекомендациями по ведению пациентов с АГ Европейского общества кардиологов и Европейского общества по АГ 2018 г. Классификация гипертонии осталась прежней: для установления

диагноза АГ должен быть зафиксирован подъем артериального давления (АД) до 140 мм рт. ст. (систолического) и 90 мм рт. ст. (диастолического). Изменения коснулись способов диагностики: в новых Рекомендациях говорится, что наряду с традиционным измерением АД на приеме у врача диагноз можно установить, проводя внеофисное измерение АД или суточное мониторирование АД (СМАД). Преимуществами этих методов является возможность измерять уровень АД в привычных для пациента условиях, что способствует выявлению «гипертонии белого халата».

Важно отметить, что к факторам сердечно-сосудистого риска (ССР) у больных с АГ добавились ранее не учитываемые показатели: ранняя менопауза и частота сердечных сокращений в покое 80 уд./мин и выше, а также возвращена оценка уровня мочевой кислоты. Небольшие изменения претерпел список поражаемых органов-мишеней: из него исключена толщина комплекса интима-медиа и добавлена оценка состояния глазного дна: ретинопатия с наличием геморрагий, экссудатов, отек диска зрительного нерва. Большое значение в новых Рекомендациях придается поражению органов-мишеней при неосложненной АГ, поскольку оценка ССР только по SCORE может занижать риск. Это необходимо учитывать не только с точки зрения реклассификации риска, но и с точки зрения органопротекции и изменения прогноза. Исследование, проведенное Д.В. Небиеридзе и соавт., показало, что если у пациентов с неосложненной АГ вести учет ССР только по SCORE, то к группе высокого риска будут отнесены 30% пациентов, а если учитывать поражение органов-мишеней, то — 60%.

Изменения коснулись и стратификации ССР (рис. 1).

Выделено 3 стадии АГ, которые не зависят от уровня АД, а определяются исходя из наличия и степени тяжести поражения органов-мишеней: I стадия — неосложненная, когда поражение органов-мишеней отсутствует; II стадия — бессимптомная, с поражением органов-мишеней; III стадия — осложненная. Д.В. Небиеридзе отметил, что эта классификация очень напоминает классификацию А.Л. Мясникова, принятую 70 лет назад.

Тактика ведения в зависимости от уровня АД следующая: пациентам с АГ I степени и низким или средним ССР рекомендуют прежде всего придерживаться здорового образа жизни, и в случае отсутствия снижения АД назначают медикаментозную терапию. По-прежнему, безотлагательное начало медикаментозной антигипертензивной терапии рекомендуется всем пациентам с АГ II и III степени независимо от уровня ССР.

В новых Рекомендациях расширены показания для начала терапии АГ: пациенты с высоким нормальным АД и другими сопутствующими ССЗ; лица с АГ II и III степени — им сразу должна назначаться медикаментозная терапия.

Стадии гипертонической болезни						
Другие ФР, ПОМ и заболевания	Стадия I (неосложненная)			Стадия II (бессимптомная)		Стадия III (осложненная)
	Других ФР нет	1–2 ФР	3 и более ФР	АГ-ПОМ, ХБП III стадии или СД без ПОМ		Симптомные ССЗ, ХБП ≥ IV стадии или СД с ПОМ
	Низкий риск	Низкий риск	Низкий – умеренный риск	Умеренный – высокий риск		Очень высокий риск
	Низкий риск	Умеренный риск	Умеренный – высокий риск	Высокий риск		Очень высокий риск
	Умеренный риск	Умеренный – высокий риск	Высокий риск	Высокий риск		Очень высокий риск
	Высокий риск	Высокий риск	Высокий риск	Высокий – очень высокий риск		Очень высокий риск

ПОМ – поражение органов-мишеней, АГ-ПОМ – поражение органов-мишеней, связанное с АГ, ФР – факторы риска, ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания, СД – сахарный диабет, ХБП – хроническая болезнь почек

Рис. 1. Стратификация сердечно-сосудистого риска (новое по сравнению с версией 2013 г.)

В преддверии оглашения Рекомендаций 2018 г. одним из наиболее интригующих был вопрос, поддержат ли европейские эксперты позицию американских обществ о снижении целевых уровней АД. В Европейских рекомендациях целевой уровень АД в начале терапии остался равным 140/90 мм рт. ст., но оговаривается, что при хорошей переносимости следует дополнительно снизить АД и приблизиться к цифрам 130/80 мм рт. ст. Также в Рекомендациях 2018 г. впервые обозначен нижний порог целевого уровня АД — 120/70 мм рт. ст. (исключение составляют пациенты с хроническими заболеваниями почек).

Одним из новых концептуальных подходов в версии европейских рекомендаций 2018 г. является менее консервативная тактика в отношении контроля АД у пожилых. Предложены более низкие уровни АД для начала антигипертензивной терапии и более низкие целевые уровни АД у пожилых пациентов, при этом подчеркивается важность оценки биологического, а не хронологического возраста пациента с учетом старческой астении, способности к самообслуживанию и переносимости терапии.

Профессор Небиеридзе указал на основные причины неадекватного контроля АД: преобладание стратегии монотерапии (что связано в большей степени с инерцией врачей) и низкую приверженность пациентов лечению. Улучшения контроля уровня АД возможно достичь с помощью стратегии комбинированной терапии, что повышает приверженность лечению. В докладе подчеркивается, что стратегия комбинированной терапии особенно актуальна в связи с новыми целевыми уровнями АД.

В новых Рекомендациях для большинства пациентов в качестве базовой антигипертензивной терапии рекомендуется стартовая комбинированная терапия ингибиторами АПФ или блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА) + антагонистами кальция (АК) или диуретиками (тиазидными и тиазидоподобными), желательна в одной таблетке. В случае недостаточной эффективности необходимо перейти на тройную комбинацию препаратов: ингибитор АПФ или БРА + АК + диуретик, а в случае резистентной АГ добавит к тройной комбинации спиронолактон или другой препарат, снижающий АД. Монотерапия допускается только у пациентов с низким риском, очень пожилых (>80 лет) или ослабленных пациентов. Новые изменения коснулись и места бета-блокаторов в терапии АГ: они могут назначаться на любом этапе, но только по специальным показаниям: сердечная недостаточность, стенокардия, перенесен-

ный инфаркт миокарда, необходимость контроля ритма, беременность или ее планирование.

По словам профессора Небиеридзе, почти идеальной комбинацией является сочетание ингибитора АПФ рамиприла и АК амлодипина в препарате Эгипрес, который является единственной фиксированной комбинацией наиболее изученных и имеющих обширную доказательную базу препаратов. Эта комбинация обладает мощным антигипертензивным действием, выраженной органопротекцией, антисклеротическим эффектом. Также в исследованиях на фоне приема данной комбинации установлено повышение продолжительности жизни у больных с высоким ССР и снижение числа новых случаев СД.

Для снижения ССР согласно Европейским рекомендациям 2018 г. необходимо:

- назначение антигипертензивной терапии;
- назначение статинов пациентам с АГ и умеренным или более высоким риском, а также с имеющимися ССЗ (снижение риска инфаркта миокарда на 1/3, инсульта — на 1/4);
- применение антиагрегантов, прежде всего низких доз ацетилсалициловой кислоты, рекомендовано для вторичной профилактики у больных с АГ, но не рекомендовано для первичной профилактики (без ССЗ).

В Рекомендациях подчеркивается, что основополагающую роль в лечении АГ играет здоровый образ жизни.



Профессор **С.Ю. Марцевич** отметил, что в новых Рекомендациях «ужесточились» требования к уровню АД, и соответственно крайне важным является поиск средств, способных обеспечить контроль АД на должном уровне. В докладе были приведены результаты крупных многоцентровых исследований, в которых показано, что эффективный контроль АД возможно обеспечить только при назначении двух, а иногда и трех препаратов, в то время как монотерапия в большинстве случаев является малоэффективной. Нередко помимо антигипертензивных препаратов больной получает медикаментозную терапию по поводу сопутствующих заболеваний (гиполипидемические, антиангинальные средства,

Эгипрес®

амлодипин + рамиприл

Двойная
уверенность

Лазарь
Lazarus
Антигипертензивный препарат
Фотосъемка проведена
в конном парке братьев Лазарь
lazarteam.hu



Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ЭГИПРЕС®

Регистрационное удостоверение: ЛП-002402. Торговое название: ЭГИПРЕС®. Международное непатентованное название: амлодипин + рамиприл. Лекарственная форма: Капсулы, каждая капсула содержит 5 или 10 мг рамиприла, 5 или 10 мг амлодипина в разных соотношениях (5/5, 5/10, 10/5, 10/10). 30 капсул в упаковке. **Фармакотерапевтическая группа:** гипотензивное средство комбинированное (ангиотензинпревращающего фермента ингибитор + блокатор «медленных» кальциевых каналов). **Способ применения и дозы:** По 1 капсуле 1 раз в сутки, в одно и то же время, вне зависимости от приема пищи. Доза препарата Эгипрес подбирается после ранее проведенного титрования доз отдельных компонентов препарата: рамиприла и амлодипина у пациентов с АГ. **Показания к применению:** Артериальная гипертензия (пациентам, которым показана комбинированная терапия амлодипином и рамиприлом в дозах, как в комбинации). **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата. Ангионевротический отек в анамнезе, в том числе и связанный с предшествующей терапией ингибиторами АПФ. Гемодинамически значимый двусторонний стеноз почечных артерий и стеноз артерии единственной почки. Артериальная гипотензия или нестабильная гемодинамика. Острая стадия инфаркта миокарда. Гемодинамически нестабильная сердечная недостаточность после инфаркта миокарда. Гемодинамически значимый стеноз аортального или митрального клапана. Беременность и период грудного вскармливания. Первичный гиперальдостеронизм. Тяжелая почечная недостаточность (клиренс креатинина ниже 20 мл/мин), шок. Обструктивный процесс, затрудняющий выброс крови из левого желудочка. Гемодиализ, гемофильтрация, нефропатия. Одновременное применение препаратов, содержащих алискирен, у пациентов с нарушением функции почек (КК менее 60 мл/мин) и пациентов с сахарным диабетом. Апоферез липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с применением декстрана сульфата (опасность развития реакций повышенной чувствительности). Десенсибилизирующая терапия при реакциях повышенной чувствительности к ядам насекомых – пчел, ос. Возраст до 18 лет. **Побочное действие:** Со стороны ССС: периферические отеки (лодыжки и стопы), ощущение сердцебиения, чрезмерное снижение АД, нарушение ортостатической регуляции сосудистого тонуса (ортостатическая гипотензия), синкопальные состояния; Со стороны центральной нервной системы (ЦНС): головная боль, ощущение «леткости» в голове, ощущение жара и приливов крови к коже лица, повышенная утомляемость, головокружение, головная боль, сонливость; Со стороны дыхательной системы: «сухой» кашель (усиливающийся по ночам и в положении лежа), бронхит, синусит, одышка; Со стороны пищеварительной системы: боль в брюшной полости, тошнота, рвота, диспепсия, диарея, жажда, воспалительные реакции в желудке и кишечнике, расстройства пищеварения, ощущение дискомфорта в области живота; Со стороны кожных покровов и слизистых оболочек: кожная сыпь, в частности, макулопапулезная; Со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани: мышечные судороги, миалгия; Со стороны обмена веществ, питания и лабораторных показателей: повышение содержания калия в крови; Общие нарушения: боли в груди, чувство усталости. Код АТХ: C09B04.

Организация, принимающая претензии потребителей: ООО «ЭГИС-РУС». 121108, г. Москва, ул. Ивана Франко, 8.
Тел: (495) 363-39-66, Факс: (495) 789-66-31. E-mail: moscow@egis.ru, www.egis.ru



МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ТОЛЬКО ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ

антиагреганты и др.). Многократно доказано, что чем больше препаратов принимает больной, тем выше риск побочных эффектов. Взаимодействия лекарств могут иметь благоприятные и неблагоприятные последствия. По данным регистра ПРОФИЛЬ, зависимости между количеством лекарств и вероятностью наступления побочных действий не выявлено, что вполне объяснимо, если придерживаться правил рациональной комбинации препаратов. Также вероятность возникновения нежелательных взаимных влияний была минимальной.

Проблема приверженности пациентов терапии широко обсуждается в медицинском сообществе. Крупное исследование НИКЕЯ показало, что многие пациенты не следовали рекомендациям врача, и самой частой причиной отказа от дополнительной терапии служил прием слишком большого количества препаратов. Однако проблема приверженности должна рассматриваться не только со стороны пациента, не выполняющего назначенную схему лечения, но и со стороны врача, не всегда следующего рекомендациям по лечению того или иного заболевания. Решением этой задачи отчасти может служить использование фиксированных комбинаций препаратов, дающих двойное преимущество: врач избежит возможных ошибок при назначении сочетаний препаратов и их дозировок, а у пациента повысится приверженность вследствие сокращения количества таблеток, которые необходимо принимать в течение дня.

Профессор Марцевич привел данные Московского и Рязанского регистров, показывающих, что фиксированные комбинации довольно часто используются практикующими врачами. Проведенное профессором Марцевичем и соавт. исследование ГРАНАТ на примере фиксированной комбинации амлодипина и рамиприла (Эгипрес) показало существенное увеличение приверженности терапии, назначенной врачом. Также эта комбинация показала хорошую эффективность и высокий профиль безопасности, в т. ч. у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких и метаболическим синдромом



Профессор С.И. Дроздецкий в докладе «Персонализация лечения АГ в амбулаторной практике» призвал индивидуально подходить к оценке состояния больного, факторов риска, оценивать вероятность наступления определенных осложнений именно у конкретного пациента. Профессор считает, что особое внимание следует уделять профилактике осложнений

АГ, особенно когнитивных нарушений, усиливающихся с увеличением возраста пациентов. Так, было показано, что в 8-месячном исследовании с участием больных АГ и цереброваскулярной патологией улучшение когнитивных функций было получено у пациентов, принимавших рамиприл (Хартил®), что подтверждено улучшением динамики среднего балла по шкале MMSE. Профессор Дроздецкий подчеркнул, что рамиприл — самый назначаемый препарат в Европе при лечении АГ.

Назначение гипотензивных препаратов с учетом хронологической динамики показателей АД у конкретного больного — очень перспективное направление. Для решения этой задачи возможно проведение СМАД на запястье. Подтверж-

дением этих тезисов служит исследование МАРЕС, показавшее снижение рисков сердечно-сосудистых осложнений (фатальных и нефатальных): 12 событий в группе хронотерапии (хотя бы 1–2 таблетки на ночь) против 27,8 события в группе традиционного приема (все таблетки принимаются утром). Высокий протективный эффект в отношении рисков сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ старше 55 лет был получен при добавлении к рутинной терапии рамиприла на ночь (исследование НОРЕ). Вместе с тем выявлены слабые стороны приема «1 таблетки на ночь»: ухудшение течения многих глазных заболеваний (глаукомы, ишемический нейропатии), никтурия, риск падений и переломов, гипотония. Исследования в этой области продолжаются.

В докладе приводятся интересные данные, что 44% европейских врачей назначают фиксированные комбинации в начале лечения АГ более чем в 75% случаев. В России данные пока не столь оптимистичны, но, без сомнения, растет процент врачей, использующих фиксированные комбинации.



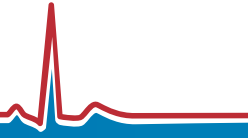
С заключительным докладом «Гиперурикемия как фактор риска ССЗ и новая мишень лекарственной терапии» выступил М.С. Елисеев. Доля пациентов с гиперурикемией достаточно высока, в США это более 20% пациентов старше 18 лет, а с возрастом этот показатель увеличивается. Гиперурикемия часто протекает бессимптомно, но при этом ассоциируется с субклиническим воспалением и поражением костной ткани. Помимо этого, мочевая кислота (МК) откладывается в стенке сосудов, простате и стимулирует продукцию ангиотензина II. В исследованиях выявлено повышение относительного риска развития АГ с возрастанием уровня МК крови. Приведены данные, указывающие, что сывороточный уровень МК коррелирует с показателями сосудистого сопротивления. Установлено, что увеличение уровня МК на 1 стандартное отклонение приводит к 2,5-кратному увеличению риска фибрилляции предсердий. Гиперурикемия связана почти с 4-кратным увеличением риска распространенной пароксизмальной формы фибрилляции предсердий у пациентов с СД 2-го типа. Риск повышения ХС-ЛПНП на каждый 1 мг/дл МК сыворотки составил 16% у мужчин и 22% у женщин. МК может служить предиктором метаболического синдрома, поскольку ее повышенный уровень связан со всеми компонентами метаболического синдрома. Гиперурикемия приводит к поражению почек в виде развития острого или хронического заболевания с повреждением почечных канальцев и формированием тубулоинтерстициального фиброза.

При назначении аллопуринола в различных исследованиях показаны следующие результаты: замедление прогрессии хронической болезни почек, снижение ССР на 71% (в сравнении со стандартной терапией), снижение риска госпитализации, снижение сывороточного уровня СРБ. М.С. Елисеев отметил, что по величине антиишемического действия аллопуринол (по времени депрессии ST) сопоставим с такими препаратами, как амлодипин, нитраты, ингибиторы фосфодиэстеразы, ивабрадин, атенолол, ранолазин. Показано, что достижение целевого уровня МК при цереброваскулярной болезни способствует снижению инвалидности пациентов, перенесших инсульт.



III НАЦИОНАЛЬНЫЙ КОНГРЕСС КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ

6-7 декабря 2018



Организаторы:

ФГБНУ «Научный центр неврологии»
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» МЗ РФ

При поддержке:

Министерство науки и высшего образования РФ
Российская академия наук

Уважаемые коллеги!

**Приглашаем Вас принять участие в III Национальном Конгрессе
«КАРДИОНЕВРОЛОГИЯ»**

В РАМКАХ КОНГРЕССА БУДУТ ОБСУЖДЕНЫ:

- Новые технологии и фундаментальные исследования в кардионеврологии
- Эпидемиология и факторы риска болезней системы кровообращения
- Кардиологические аспекты острой и хронической цереброваскулярной патологии
- Кардионеврологические аспекты артериальной гипертензии
- Метаболические нарушения и кардиоваскулярная патология
- Инновации в лечении и профилактике кардиогенных инсультов
- Прогнозирование сердечно-сосудистых осложнений
- Реабилитация в кардионеврологии
- Диагностика и лечение синкопальных состояний
- Кардиологические аспекты несосудистых заболеваний нервной системы
- Тромбоз и гемостаз в кардионеврологии
- Смерть мозга – кардионеврологические и неврологические аспекты реанимации

В Конгрессе принимают участие ведущие специалисты научных и клинических центров России

В рамках Конгресса будет работать выставочная экспозиция лекарственных препаратов, медицинского оборудования, и средств реабилитации

На сайте Конгресса можно подать заявку на публикацию тезисов, участие в постерной сессии и Конкурсе молодых ученых

Участие в Конгрессе бесплатное, необходима предварительная электронная регистрация на сайте:
www.kardioneurology.ru



Конгресс состоится 6-7 декабря 2018 года в здании Российской академии наук, по адресу:
Москва, Ленинский проспект, д.32А

Оргкомитет Конгресса:

НАУЧНЫЙ ЦЕНТР НЕВРОЛОГИИ
Тел./факс: +7 (499) 740-8079
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.neurology.ru

Технический организатор Конгресса:

СТО КОНГРЕСС
Тел.: +7 (495) 646-0155, доб. 124, 190
E-mail: congress@kardioneurology.ru
Web: www.kardioneurology.ru

Министерство здравоохранения Российской Федерации
ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России
РОО «Общество специалистов по неотложной кардиологии»

XI

ВСЕРОССИЙСКИЙ ФОРУМ

ВОПРОСЫ НЕОТЛОЖНОЙ КАРДИОЛОГИИ-2018



**07-09 ноября
2018 года**