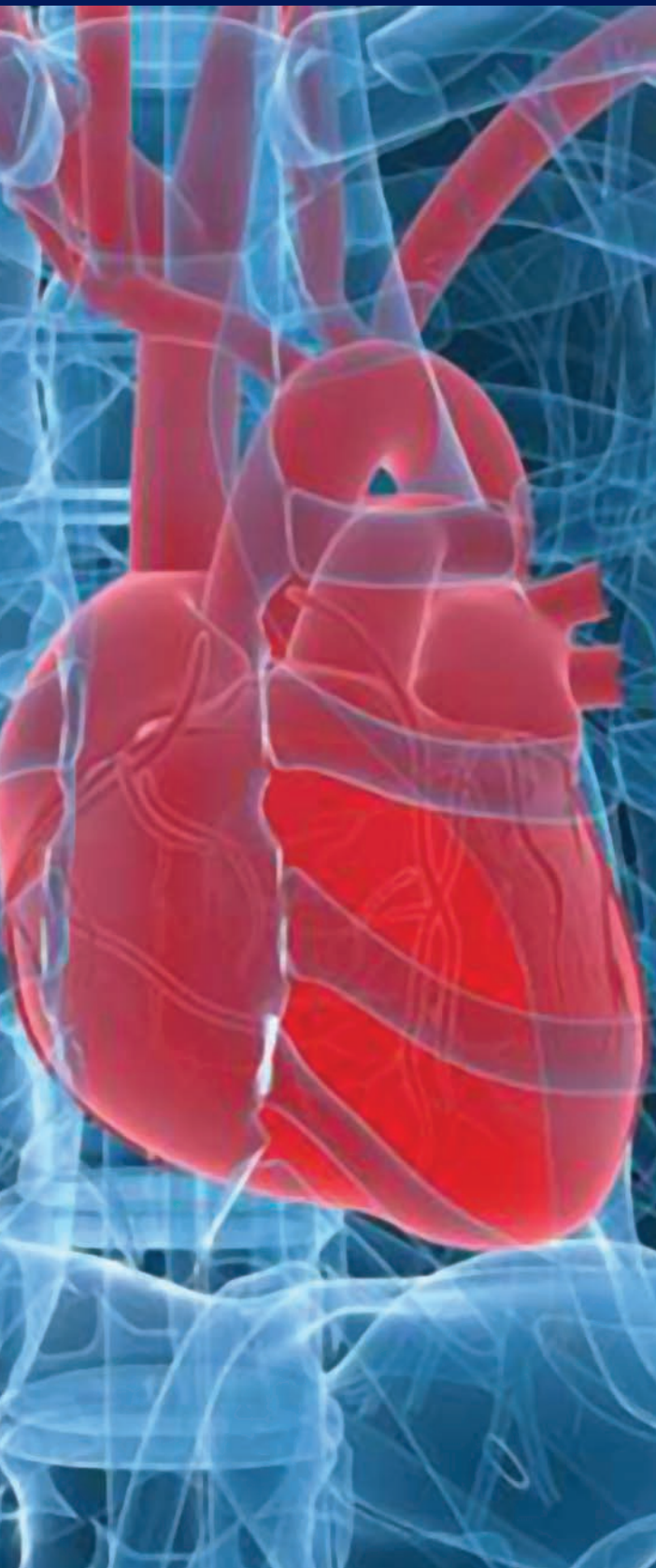


CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №5, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Циркадный ритм артериального давления

Индивидуализация тактики фармакотерапии
при гипертонических кризах

Ишемическая болезнь сердца и контроль
частоты сердечных сокращений

Практические аспекты купирования пароксизмов
фибрилляции предсердий

Рациональная антитромбоцитарная терапия

Современные эндоваскулярные методики
терапии венозных тромбозов и тромбоэмболий

Диуретики в лечении артериальной гипертензии
и сердечной недостаточности

Применение блокаторов кальциевых каналов
у пациентов с сердечно-сосудистой патологией

Антагонисты минералокортикоидных
рецепторов: прошлое и настоящее

Компенсация сахарного диабета
и самоконтроль гликемии

Пародонтит и сердечно-сосудистые
заболевания

Трехмерная и четырехмерная эхокардиография

CONSILIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №5

2015, VOL. 17, NO. 5

Главный редактор номера:

член-корреспондент РАН, профессор И.Е. Чазова
Irina E. Chazova, prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

Авторы, присылающие статьи для публикаций,
должны быть ознакомлены с инструкциями для авторов
и публичным авторским договором.

Информация для авторов на сайте www.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных
материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая
может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или
частичное воспроизведение материалов, опубликованных
в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2015 г.

Научное производственно-практическое издание
для профессионалов в области здравоохранения.

Согласно рекомендациям Роскомнадзора выпуск
и распространение данного производственно-практического
издания допускается без размещения знака информационной
продукции.

**«Объединённая редакция»
«Ob'edinyonnaya redaktsia»**

Адрес: 125367, Москва,
ул. Габричевского, д. 5, корп. 10

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru**Исполнительный директор:**

Э.А. Батова

Научные редакторы:

А.В. Шухова (руководитель отдела),

М.Б. Капелович, Е.В. Наумова,

Д.А. Катаев

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

ММА «МедиаМедика»**ММА «MediaMedica»**

Адрес: 115054, Москва,
Жуков проезд, стр. 19

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37**Телефон/факс:** +7 (495) 926-29-83**E-mail:** media@con-med.ru**Электронная версия:** www.con-med.ru**Директор:** Т.Л. Скоробогатtatiana@con-med.ru**Менеджер по работе с ключевыми****клиентами:** Н.А. Зуеваnelly@con-med.ru**Директор по рекламе:** Н.М. Сурова**Менеджеры по рекламе:** Т.А. Романовская,

С.Ю. Шульгина, Е.Д. Кандина, А.С. Барина

Менеджер по работе с подписчиками:**Телефон:** +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)**E-mail:** subscribe@con-med.ru

MEDIAMEDICA

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ**EDITORIAN BOARD****Аронов Д.М.,**

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гельфанд Б.Р.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Boris R. Gelfand,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina V. Poddubnaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Прилепская В.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Vera N. Prilepskaya,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Смуглевич А.Б.,

академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Anatoly B. Smulevich,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чазова И.Е.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)

Marina V. Shestakova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

АКУШЕРСТВО и ГИНЕКОЛОГИЯ
(OBSTETRICS and GYNECOLOGY)

Аполихина И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Inna A. Apolikhina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кузнецова И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina V. Kuznetsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Макацария А.Д., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander D. Makatsariya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Серов В.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir N. Serov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сметник В.П., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera P. Smetnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

АЛЛЕРГОЛОГИЯ и ИММУНОЛОГИЯ
(ALLERGOLOGY and IMMUNOLOGY)

Ильина Н.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Ilna, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Феденко Е.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena S. Fedenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Хайтов Р.М., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Rahim M. Khaitov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

АНЕСТЕЗИОЛОГИЯ и РЕАНИМАТОЛОГИЯ
(ANESTHESIOLOGY and CRITICAL CARE MEDICINE)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бутров А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrew V. Butrov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Молчанов И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Molchanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Руднов В.А., профессор, д.м.н. (Екатеринбург)
Vladimir A. Rudnov, prof., MD, PhD (Ekaterinburg, Russia)

Салтанов А.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Saltanov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsy-pin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шифман Е.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Efim M. Shifman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)

Дворецкий Л.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid I. Dvoretzky, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Драпкина О.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Конев Ю.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii V. Konev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лазебник Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Lazebnik, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сыркин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Abram L. Syrkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трухан Д.И., профессор, д.м.н. (Омск)
Dmitry I. Trukhan, prof., MD, PhD (Omsk, Russia)

Чукаева И.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina I. Chukaeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)

Ивашкин В.Т., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir T. Ivashkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Калинин А.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei V. Kalinin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Минушкин О.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg N. Minushkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Надинская М.Ю., доцент, к.м.н. (Москва)
Mariia Y. Nadinskaia, PhD (Moscow, Russia)

Парфенов А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Asfold I. Parfenov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Подымова С.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana D. Podymova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Щербakov П.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Petr L. Shcherbakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)

Гарин А.М., профессор, д.м.н. (Москва)
August M. Garin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Румянцев А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr G. Rumiantcev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)

Кисина В.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera I. Kisina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кочергин Н.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolay G. Cochergin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скрипкин Ю.К., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii K. Skripkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федоров С.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei M. Fedorov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Халдин А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)

Белобородова Н.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia V. Beloborodova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белобородов В.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir B. Beloborodov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко С.В., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Sergei V. Sidorenko, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Яковлев С.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei V. Iakovlev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)

Беленков Ю.Н., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii N. Belenkov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бунин Ю.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii A. Bunin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуревич М.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail A. Gurevich, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Martynov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Остроумова О.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga D. Ostroumova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Сидоренко Б.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris A. Sidorenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Терещенко С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Tereshchenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шляхто Е.В., академик РАН, профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Evgenii V. Shliakhto, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)

Белоусов Ю.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii B. Belousov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Верткин А.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Arkadii L. Vertkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Морозова Т.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana E. Morozova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ушкалова Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Elena A. Ushkalova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ших Е.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenia V. Shikh, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЛУЧЕВАЯ ДИАГНОСТИКА (RADIOLOGY)

Коков Л.С., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid S. Kokov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синицын В.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin E. Sinitsyn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)

Бойко А.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Воробьева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Vorobeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гусев Е.И., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Gusev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дамулин И.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor V. Damulin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демина Т.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana L. Demina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Камчатнов П.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Pavel R. Kamchatnov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крылов В.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vladimir V. Krylov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скворцова В.И., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Veronika I. Skvortsova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Федин А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Anatolii I. Fedin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Яхно Н.Н., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai N. Iakhno, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

Козловская Н.Л., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia I. Kozlovskaia, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мухин Н.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Nikolai A. Mukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

Богомильский М.Р., профессор, д.м.н. (Москва)
Mikhail R. Bogomilskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Косыakov С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Y. Kosyakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Крюков А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei I. Kriukov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лопатин А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Lopatin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчинников А.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei Y. Ovchinnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПЕДИАТРИЯ и ДЕТСКАЯ ХИРУРГИЯ (PEDIATRICS and PEDIATRIC SURGERY)

Баранов А.А., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr A. Baranov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ваганов Н.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Nikolai N. Vaganov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Геппе Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Natalia A. Geppe, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Зайцева О.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Olga V. Zaitceva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina N. Zakharova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Исаков Ю.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Yuri F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Коровина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nina A. Korovina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Ревякина В.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Vera A. Reviakina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Самсыгина Г.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Galina A. Samsygina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Таточенко В.К., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir K. Tatochenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Учайкин В.Ф., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Vasilii F. Uchaikin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ БОЛЕЗНИ (OCCUPATIONAL MEDICINE)

Бабанов С.А., профессор, д.м.н. (Самара)
Sergei A. Babanov, MD, PhD (Samara, Russia)

ПУЛЬМОНОЛОГИЯ и ФТИЗИАТРИЯ (PULMONOLOGY and PHTHISIOLOGY)

Авдеев С.Н., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei N. Avdeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Борисов С.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei E. Borisov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Белевский А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei S. Belevskii, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Визель А.А., профессор, д.м.н. (Казань)
Aleksandr A. Vazel, prof., MD, PhD (Kazan, Moscow)

Илькович М.М., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Mikhail M. Ilkovich, prof., MD, PhD (St. Petersburg, Russia)

Княжеская Н.П., доцент, к.м.н. (Москва)
Nadezhda P. Kniazheskaia, PhD (Moscow, Russia)

Мишин В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vladimir Y. Mishin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Овчаренко С.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Svetlana I. Ovcharenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Синопальников А.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr I. Sinopalnikov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Степанян И.Э., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor E. Stepanyan, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шмелев Е.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Evgenii I. Shmelev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Чучалин А.Г., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr G. Chuchalin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

РЕВМАТОЛОГИЯ (RHEUMATOLOGY)

Насонов Е.Л., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Evgenii L. Nasonov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шостак Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Nadezhda A. Shostak, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

СТОМАТОЛОГИЯ и ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВАЯ ХИРУРГИЯ (STOMATOLOGY and MAXILLOFACIAL SURGERY)

Макеева И.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina M. Makeeva, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Скатова Е.А., доцент, к.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Skatova, PhD (Moscow, Russia)

УРОЛОГИЯ (UROLOGY)

Аляев Ю.Г., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii G. Aliaev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Забиров К.И., профессор, д.м.н. (Москва)
Konstantin I. Zabirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Лоран О.Б., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii Y. Pushkar, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ХИРУРГИЯ (SURGERY)

Богачев В.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Vadim U. Bogachev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дибиров М.Д., профессор, д.м.н. (Москва)
Magomed D. Dibirov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Золотухин И.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Igor A. Zolotukhin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кириенко А.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Aleksandr I. Kirienko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Кошкин В.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Valery M. Koshkin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Покровский А.В., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Anatolii V. Pokrovskiy, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Стойко Ю.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Yurii M. Stoyko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ (ENDOCRINOLOGY)

Аметов А.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Aleksandr S. Ametov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Дедов И.И., академик РАН, профессор, д.м.н.
(Москва)
Ivan I. Dedov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова И.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Irina Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Демидова Т.Ю., профессор, д.м.н. (Москва)
Tatiana Y. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Мельниченко Г.А., академик РАН, профессор,
д.м.н. (Москва)
Galina A. Melnichenko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Трошина Е.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Фадеев В.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Valentin V. Fadeev, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Содержание

АРТЕРИАЛЬНАЯ ГИПЕРТЕНЗИЯ

Циркадный ритм артериального давления: прогностическая значимость и возможности коррекции на фоне лечения азилсартана медоксомилом

О.Д.Остроумова, И.И.Копченков, Г.Н.Щукина 8

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место торасемида

Т.Е.Морозова, И.Ю.Юдина 14

Индивидуализация тактики фармакотерапии при гипертонических кризах

А.И.Пономарева, О.Г.Компаниец, О.Г.Ни, А.Э.Бабич, М.С.Строкань 19

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений

А.А.Кириченко 23

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ

Особенности применения петлевого диуретика торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью

А.Г.Овчинников 26

Пресс-релиз. FDA одобряет ивабрадин для пациентов с хронической сердечной недостаточностью

33

НАРУШЕНИЯ РИТМА СЕРДЦА

Практические аспекты купирования пароксизмов фибрилляции предсердий в амбулаторных и домашних условиях

А.В.Сыров 34

ВОПРОСЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ТЕРАПИИ

Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор

О.В.Аверков 38

Современные эндоваскулярные методики терапии венозных тромбозов и тромбоэмболий

М.А.Масленников, Н.С.Синкевич, А.П.Савченко 44

Подходы к рациональной антитромботической терапии у пациентов с острыми коронарными синдромами и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов, 2014)

О.Л.Барбараш, В.В.Кашталап 49

Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтиазем

В.С.Задионченко, Г.Г.Шехян, А.А.Ялымов, А.М.Щикота, О.М.Шерстянникова, Э.У.Асымбекова 54

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: сомнительное прошлое и перспективное настоящее

Д.А.Напалков 63

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Компенсация сахарного диабета и самоконтроль гликемии

С.В.Недогода, И.Н.Барыкина, А.С.Саласюк, В.О.Смирнова, Е.А.Попова 68

Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке?

Д.И.Трухан, Л.Ю.Трухан 73

НОВОЕ В ДИАГНОСТИКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Трехмерная и четырехмерная эхокардиография. Клинические возможности метода

М.К.Рыбакова, В.В.Митьков 80

Contents

ARTERIAL HYPERTENSION

Circadian rhythm of blood pressure: prognostic significance and possibility to correct it during the treatment using azilsartan medoxomil

O.D.Ostroumova, I.I.Kopchenov, G.N.Shchukina 8

Diuretics in the treatment of arterial hypertension: the role of torasemide

T.E.Morozova, I.Yu.Yudina 14

Individual approach of pharmacotherapy in hypertensive crisis

A.I.Ponomareva, O.G.Kompaniec, O.G.Ni, A.E.Babich, M.S.Strokan 19

CORONARY ARTERY DISEASE

Ischemic heart disease and heart rate monitoring

A.A.Kirichenko 23

CHRONIC HEART FAILURE

The characteristics of torasemide – loop diuretic application in patients with compensated heart failure

A.G.Ovchinnikov 26

Press release. FDA approves ivabradine to treat patients with chronic heart failure

33

CARDIAC ARRHYTHMIAS

Practical approaches to treatment of paroxysm of atrial fibrillation in ambulatory and home

A.V.Syrov 34

ISSUES FOR PREVENTION AND THERAPY

Dual antiplatelet therapy as a long-term action in secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor

O.V.Averkov 38

Modern endovascular techniques using for venous thrombosis and thromboembolism treatment

M.A.Maslennikov, N.S.Sinkevich, A.P.Savchenko 44

Rational approaches to antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes and non-valvular atrial fibrillation (adapted from the European Congress of Cardiology 2014)

O.L.Barbarash, V.V.Kashtalap 49

The application of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease: focus on the diltiazem

V.S.Zadionchenko, G.G.Shehyan, A.A.Yalymov, A.M.Schikota, O.M.Sherstyannikova, E.U.Asymbekova 54

Mineralocorticoid receptor antagonists: a dubious past and advanced future

D.A.Napalkov 63

HEART-RELATED PROBLEMS

Compensation of diabetes mellitus and self-monitoring blood glucose levels and glycemic control

S.V.Nedogoda, I.N.Barikina, A.S.Salasiuk, V.O.Smirnova, E.A.Popova 68

Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle?

D.I.Trukhan, L.Yu.Trukhan 73

NEW APPROACHES IN THE DIAGNOSIS OF CARDIOVASCULAR DISEASES

3D and 4D Echocardiography. Using in clinical practice

M.K.Rybakova, V.V.Mit'kov 80

Циркадный ритм артериального давления: прогностическая значимость и возможности коррекции на фоне лечения азилсартана медоксомилом

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, И.И.Копченнов¹, Г.Н.Щукина¹

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119992, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В статье рассмотрены место и основные показания суточного мониторирования артериального давления (АД) в свете современных рекомендаций по диагностике и лечению артериальной гипертензии (АГ). Приведены основные параметры метода суточного мониторирования АД. В настоящее время при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует не только и даже не столько опираться на параметры офисного измерения АД, а обязательно учитывать влияние препарата на уровень средненочного и среднесуточного систолического и диастолического АД. Рассмотрены литературные данные о прогностической значимости нарушений циркадных ритмов АД. Указана частота распространенности разных типов суточного профиля АД. Подчеркивается, что, учитывая прогностическую ценность такого показателя, как недостаточное снижение АД в ночное время, очень высокую распространенность данного феномена среди больных с АГ, при выборе антигипертензивного препарата следует принимать во внимание его эффекты на уровень АД у нон-дипперов. Анализируются литературные данные об эффективности нового представителя класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) азилсартана медоксомила, зарегистрированного к применению в Российской Федерации в 2014 г., в отношении параметров циркадного ритма АД. Установлено, что данный препарат обладает преимуществом в сравнении с другими представителями класса БРА (валсартаном, олмесартаном) в виде более мощного антигипертензивного эффекта на протяжении 24 ч по данным суточного мониторирования.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, азилсартана медоксомил, артериальное давление, суточное мониторирование артериального давления, уровень артериального давления в ночное время, суточный профиль артериального давления, циркадный ритм артериального давления.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Копченнов И.И., Щукина Г.Н. Циркадный ритм артериального давления: прогностическая значимость и возможности коррекции на фоне лечения азилсартана медоксомилом. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 8–13.

Circadian rhythm of blood pressure: prognostic significance and possibility to correct it during the treatment using azilsartan medoxomil

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, I.I.Kopchenov¹, G.N.Shchukina¹

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaja, d. 8, str. 2

The article deals with the examination of the role and main indications of 24-hour blood pressure (BP) monitoring according to recommendations concerning the current diagnosis and treatment of arterial hypertension (AH). We indicate the main parameters of 24-hour blood pressure monitoring method. Currently, on the evaluating the efficacy of antihypertensive therapy one should take into account not only the measurement of office BP parameters but also the impact of the drug on the level of mean systolic and diastolic daytime and night-time BP. We study the literature data on the predictive value of circadian rhythm of BP disorders. We mark the prevalence of different types of circadian profile of BP. We underline that, according to the predictive value of lack of nocturnal BP fall, it is very important to take into account the very high prevalence of this phenomenon among patients with AH, and in case of antihypertensive drugs selection one should take into account the effect on the BP level in non-dippers. We analyze the literature data on the efficacy of new drug from angiotensin II receptor blockers (ARBs) – azilsartan medoxomil, registered in the Russian Federation in 2014, for the application in case of circadian rhythm of BP disorders. It is found that this drug has the advantage in comparison with the other members of the ARBs class (valsartan, olmesartan) in the form of strong power antihypertensive effect in a 24-h period according to the 24-hour blood pressure monitoring results.

Key words: arterial hypertension, angiotensin II receptor blockers, azilsartan medoxomil, blood pressure, 24-hour blood pressure monitoring, blood pressure at night, circadian profile of blood pressure, circadian rhythm of blood pressure.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: O.D.Ostroumova, I.I.Kopchenov, G.N.Shchukina. Circadian rhythm of blood pressure: prognostic significance and possibility to correct it during the treatment using azilsartan medoxomil. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 8–13.

Метод суточного мониторирования артериального давления (СМАД) широко применяется в клинической практике уже более двух десятилетий. Данный метод может считаться одним из важнейших достижений в кардиологии, особенно в области ведения больных с артериальной гипертензией (АГ). Несомненно, СМАД предоставляет клинически ценную информацию благодаря возможности оценки уровня артериального давления (АД) в условиях обычной активности пациента, большому количеству измерений на протяжении суток, в том числе в ночные ча-

сы, анализу характера циркадных колебаний и вариабельности АД.

Пороговые значения АГ при СМАД другие, они несколько ниже, чем показатели клинического АД (измеренного на приеме врачом) и зависят от времени суток [1]. Определение АГ по данным СМАД представлено в таблице [1].

Впервые прогностическое значение средних величин АД по данным СМАД и их существенное преимущество по сравнению с традиционными клиническими измерениями АД продемонстрировали еще в далеком 1966 г. M.Sokolow и соавт. [2]. В работах D.Perloff и соавт. (1983 г.) оно было подтверждено при длительном наблюдении (до 10 лет) 1076 больных с повышенным уровнем АД [3]. А первые рекомендации по применению СМАД были опубликованы в США в 1990 г. В докладе экспертов National High Blood Pressure Education Program (NHBPEP) отмечена ценность данного метода у определенной категории пациентов, особенно с диагностической точки зрения, но в то же время

Определение АГ по данным СМАД

Категория	САД, мм рт. ст.	ДАД, мм рт. ст.
Дневное АД (бодрствование)	>135 и/или	>85
Ночное АД (сон)	>120 и/или	>70
Суточное АД	>130 и/или	>80

признано, что данные о преимуществах показателей СМАД по сравнению с традиционными клиническими измерениями в отношении прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений недостаточны [4].

СМАД проводится с помощью портативного прибора для измерения АД, который пациент носит (обычно не на ведущей руке) в течение 24–25 ч, поэтому оно дает информацию об АД на фоне дневной активности и ночью во время сна. В клинической практике измерения АД обычно осуществляются с интервалами 15 мин днем и с интервалами 30 мин ночью. Наиболее часто в практике используются средненежные, средненочные и среднесуточные значения АД. Средненежные и средненочные показатели АД можно рассчитать по дневнику, с учетом времени пробуждения и отхода ко сну. Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и средненежным АД. В норме в ночные часы АД снижается («диппинг»). По результатам СМАД можно рассчитать ряд дополнительных индексов [1]. К ним относятся: вариабельность АД, утренний пик АД, нагрузка давлением и амбулаторный индекс жесткости артерий. Однако их дополнительное прогностическое значение нуждается в дальнейшем изучении [1].

Важность широкого использования результатов СМАД в клинической практике обусловлена его высокой прогностической значимостью, превышающей таковую для обычных измерений АД на приеме у врача [1]. Преимущество СМАД было выявлено в общей популяции, у лиц молодого и пожилого возраста, у женщин и мужчин, у леченых и нелеченых больных АГ, у пациентов из группы высокого риска и у страдающих сердечно-сосудистыми и почечными заболеваниями [5–9].

В ряде исследований показано, что АД по данным СМАД лучше, чем офисное АД, коррелирует с наличием у больных АГ поражений органов-мишеней – гипертрофией левого желудочка, увеличением толщины комплекса интима–медиа сонной артерии и др. [10, 11]. Кроме того, также неоднократно было выявлено, что среднесуточное АД лучше коррелирует с заболеваемостью и смертностью, чем офисное АД [12–15]. Данные опубликованных метаанализов, обсервационных наблюдений и обобщенные данные отдельных исследований [5, 6, 16] показали, что амбулаторное АД в целом является более чувствительным, чем офисное, предиктором риска клинических сердечно-сосудистых исходов, таких как коронарная заболеваемость и смертность, частота инсульта и смертность от него.

Так, один из крупных метаанализов [6], в который было включено четыре проспективных исследования, проведенных в Европе на пациентах с АГ без наличия сердечно-сосудистых осложнений при первичном обследовании, анализировал наличие независимого значения дневного и ночного АД по данным СМАД в отношении прогноза разных сосудистых заболеваний и смертности. Общее число обследованных составило 3468 пациентов, из них 45% мужчины, средний возраст – 61 ± 13 лет. Сопутствующий сахарный диабет (СД) зарегистрирован у 8,4% участников, курили 13,7%, средний индекс массы тела составил $27,7 \pm 4,5$ г/м². Антигипертензивную терапию получали 61% больных.

АД в условиях клиники измерялось в среднем 2–3 раза в положении сидя за время 1 основного визита к врачу. Амбулаторное СМАД проводилось в среднем на протяжении 24 ч, дневное – в среднем с 10.00 до 20.00, ночное – в среднем с 00.00 до 06.00. Средние значения АД в мм рт. ст. составили: в клинике – $159 \pm 20/91 \pm 12$; дневное по данным СМАД – $143 \pm 17/87 \pm 12$; ночное по данным СМАД – $130 \pm 18/75 \pm 12$. Средняя продолжительность исследований составила 6,5 года. За это время была зарегистрирована смертность от всех причин – 324 случая, сердечно-сосудистых – 145. Впервые возникшие сердечно-сосудистые события: ишемическая бо-

лезнь сердца (ИБС) – 129 случаев, инсульт – 113, большие сердечно-сосудистые события – 272.

В полной многофакторной модели было показано, что систолическое АД (САД) – дневное и ночное (САД_{день} и САД_{ночь}) – достоверно было связано с риском общей и сердечно-сосудистой смертности, ИБС, инсульта, сердечно-сосудистых заболеваний. Оба показателя (САД_{день} и САД_{ночь}) достоверно предсказывали риск всех фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий и инсульта и после поправки на получаемое лечение.

Следовательно, СМАД является более информативным методом для диагностики, оценки прогноза и эффективности проводимой антигипертензивной терапии.

Показания для проведения СМАД [17]:

I. Диагностика АГ:

1. Пограничная АГ.
2. Выявление феномена «белого халата».
3. Подозрение на симптоматический характер АГ.
4. Обследование больных АГ в сочетании с ИБС, сердечной недостаточностью, гипертрофией миокарда левого желудочка, сосудистыми заболеваниями головного мозга, нарушениями углеводного и липидного обмена, синдромом апноэ во сне.
5. Обследование лиц молодого возраста, имеющих неблагоприятную наследственность по АГ.

II. Диагностика артериальных гипотензий:

1. Обследование больных хронической конституциональной и ортостатической гипотонией.
2. Обследование больных с нарушениями постурального и динамического контроля АД.
3. Синкопальные состояния.

III. Контроль медикаментозного вмешательства:

1. Отбор больных для проведения медикаментозного лечения.
2. Оценка эффективности и безопасности фармакотерапии.
3. Оценка резистентности к лекарственному лечению и подбор оптимальной схемы лечения у таких больных.
4. Изучение индивидуального суточного ритма АД при хронотерапевтическом режиме медикаментозного лечения.

Учитывая особую важность данных, полученных при СМАД, для оценки эффективности лечения АГ, внимание врачей привлечено к антигипертензивным препаратам, гипотензивная эффективность которых оценивалась с использованием СМАД. Недавно в Российской Федерации зарегистрирован к применению и стал использоваться в клинической практике новый представитель класса блокаторов рецепторов к ангиотензину II (БРА) азилсартан. Азилсартана медоксомил (Эдарби®) – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты ангиотензина II [18]. Азилсартан, назначаемый 1 раз в сутки, показан к применению для лечения эссенциальной АГ, в виде монотерапии или в комбинации с другими антигипертензивными средствами. Расчетная абсолютная биодоступность Эдарби® после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [18]. Новый представитель класса БРА обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, превышающей таковую у ряда других БРА. Это обусловлено особенностями фармакокинетики данного препарата: азилсартан более прочно связывается с рецепторами к ангиотензину II подтипа AT₁ (как было показано в одном из сравнительных исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них, по сравнению с другими БРА, что и приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному действию [18].

Обращает на себя внимание тот факт, что практически во всех исследованиях азилсартана Эдарби® для оценки

антигипертензивного эффекта использовали не только клиническое измерение, но и СМАД.

Одно из сравнительных исследований азилсартана медоксомила с другим БРА было 24-недельным рандомизированным двойным слепым многоцентровым в параллельных группах, в котором сравнивали антигипертензивную эффективность и безопасность азилсартана медоксомила и валсартана в максимальной разрешенной дозе у 984 пациентов с эссенциальной АГ [19]. Критерии включения были следующими: пациенты в возрасте 18 лет и старше, имевшие эссенциальную АГ (клиническое САД в положении сидя на плато активности препарата больше или равно 150 и меньше или равно 180 мм рт. ст.; среднее 24-часовое САД больше или равно 130 и меньше или равно 170 мм рт. ст.). Больные, подходившие для включения, прекращали прием ранее назначенных антигипертензивных препаратов за 3–4 нед до рандомизации и получали плацебо в течение 2 нед перед рандомизацией. Далее пациентов рандомизировали в следующие группы:

- азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- валсартан 80 мг 1 раз в сутки, с обязательным титрованием дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед.

Критерии исключения были следующими: известная или подозреваемая вторичная АГ, тяжелая диастолическая гипертензия (диастолическое АД – ДАД > 114 мм рт. ст.), сердечно-сосудистое событие в анамнезе (давностью 6 мес и менее), клинически значимая почечная дисфункция (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин на 1,73 м²), СД типа 1 или плохо контролируемый СД типа 2, плохая приверженность лечению в пилотном периоде с приемом плацебо (менее 70 или более 130%), гиперкалиемия.

Изменение среднего 24-часового САД от исходного уровня, по данным СМАД, было первичным критерием эффективности. Среди вторичных конечных точек эффективности в том числе оценивали изменение среднего 24-часового ДАД от исходного уровня, по данным СМАД. Конечными точками для оценки безопасности служили частота нежелательных явлений и результаты лабораторных исследований [19].

Демографические характеристики пациентов (возраст, пол и др.) были сходными в 3 группах лечения, средний возраст в общей популяции составил 58 лет. Были сопоставимы исходные уровни среднего 24-часового САД и ДАД, а также клинического САД и ДАД в положении сидя. Снижение 24-часового уровня ДАД было достоверно более выраженным при лечении азилсартана медоксомилом в обеих дозах (40 и 80 мг), чем при лечении валсартаном 320 мг (рис. 1) [19]. При этом различия между препаратами составили:

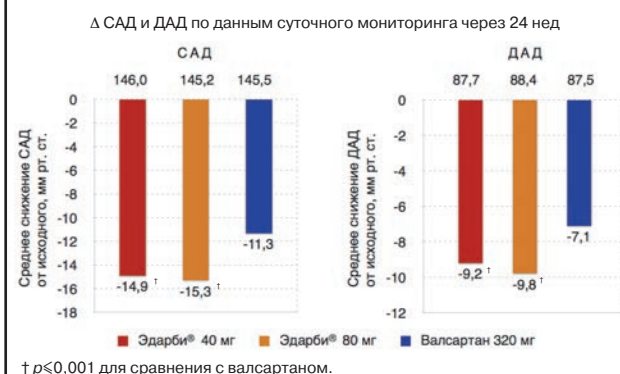
- азилсартана медоксомил 80 мг против валсартана 320 мг: -2,69 мм рт. ст. (95% доверительный интервал – ДИ -3,99; -1,40; $p < 0,001$);
- азилсартана медоксомил 40 мг против валсартана 320 мг: -2,16 мм рт. ст. (95% ДИ -3,44; -0,88; $p < 0,001$).

На рис. 2 отчетливо видно, что азилсартана медоксомил в обеих дозах, особенно в дозе 80 мг, превосходил валсартан в дозе 320 мг по снижению САД с первых часов после приема и на протяжении всех 24 ч. Другими словами, данные СМАД наглядно демонстрируют более надежный контроль АД в течение суток на фоне лечения азилсартаном по сравнению с валсартаном.

W.White и соавт. [20] провели прямое сравнение эффективности азилсартана медоксомила с валсартаном и олмесартаном. Исследование было 6-недельным многоцентро-

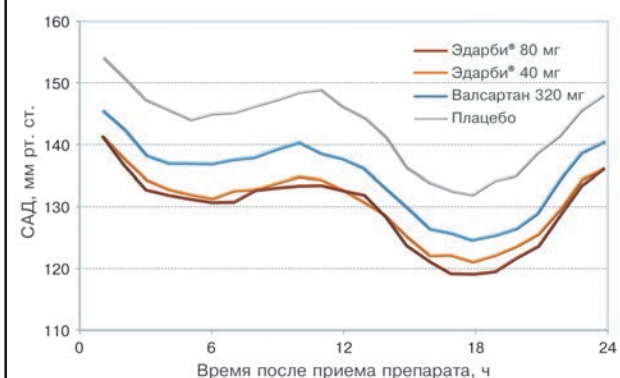
вым двойным слепым рандомизированным контролируемым. Авторы сравнивали эффективность и безопасность азилсартана медоксомила с двумя другими представителями класса БРА олмесартаном (40 мг) и валсартаном (320 мг) у 1291 пациента с АГ 1 и 2-й степени. В исследование включали пациентов в возрасте 18 лет и старше, имевших клиническое САД в положении сидя 150–180 мм рт. ст. и среднее 24-часовое САД 130–170 мм рт. ст. Критерии исключения пациентов из исследования были следующими: известная или подозреваемая вторичная АГ, тяжелая диастолическая гипертензия (ДАД > 114 мм рт. ст.), клинически

Рис. 1. Эдарби® продемонстрировал более выраженное снижение АД по сравнению с валсартаном.



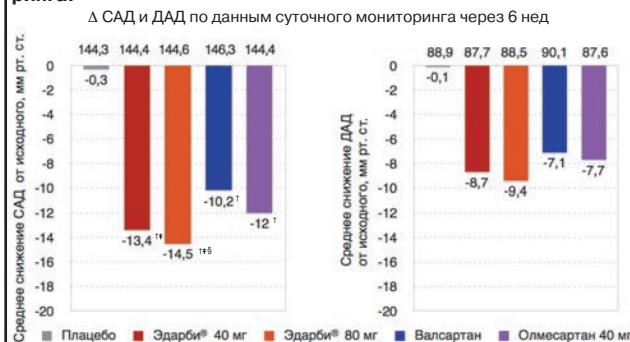
Sica D et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13: 467–72.

Рис. 2. Динамика САД в течение суток на фоне терапии азилсартана медоксомилом и валсартаном.



White W et al. Hypertension 2011; 57: 413–20.

Рис. 3. Результаты: снижение АД по данным суточного мониторинга.



[†] Различия статистически значимы ($p < 0,05$) с плацебо; [‡] различия статистически значимы ($p < 0,05$) с валсартаном; [§] различия статистически значимы ($p < 0,05$) с олмесартаном.

White WB et al. Hypertension 2011; 57: 413–20.

White WB et al. Presented at: 25th ASH Annual Scientific Meeting; May 1–4, 2010. New York, NY Poster PO-242.

значимые нарушения функции почек, печени, метаболизма и психические расстройства, клинически значимое сердечно-сосудистое заболевание, СД типа 1 или плохо контролируемый СД типа 2 [20].

После 3–4-недельного «отмывочного» периода пациенты были рандомизированы на следующее лечение [20]:

- азилсартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- азилсартана медоксомил 40 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 80 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- валсартан 160 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 320 мг 1 раз в сутки через 2 нед;
- олмесартана медоксомил 20 мг 1 раз в сутки, с повышением дозы до 40 мг 1 раз в сутки через 2 нед.

Первичным критерием эффективности, как и в предыдущей работе, было изменение среднего 24-часового САД от исходного уровня, по данным СМАД. Изменение среднего 24-часового ДАД от исходного уровня, по данным СМАД, являлось одной из вторичных точек эффективности [20]. Конечными точками для оценки безопасности служили частота нежелательных явлений, результаты лабораторных исследований, данные электрокардиографии и показатели витальных функций.

Исходные характеристики пациентов не различались в группах лечения. Средний возраст в общей популяции составил 56 лет; 54% пациентов были мужского пола.

Результаты данного исследования свидетельствуют о том, что азилсартана медоксомил в обеих дозах был достоверно ($p < 0,05$) эффективнее валсартана в дозе 320 мг в отношении снижения как САД, так и ДАД по данным СМАД (рис. 3). Кроме того, азилсартана медоксомил в дозе 80 мг

оказался достоверно ($p < 0,05$) более эффективным в снижении САД и ДАД по сравнению с олмесартаном в дозе 40 мг [20].

Следовательно, азилсартан превосходит ряд других представителей класса БРА по способности снижать САД и ДАД в течение суток. Это, по-видимому, обусловлено его особенностями фармакокинетики: азилсартан более прочно связывается с рецепторами к ангиотензину II под-типа AT_1 и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА.

Одним из важных показателей СМАД, как было сказано, является степень ночного снижения АД [1]. Соотношение ночного к дневному АД отражает соотношение между средненочным и среднедневным АД. В норме в ночные часы АД снижается (диппинг). Хотя степень ночного снижения в общей популяции имеет нормальное распределение, в целом снижение ночного АД более чем на 10% от дневных показателей (соотношение ночного к дневному АД менее 0,9) произвольно выбрано в качестве отправной точки, которая относит пациентов к дипперам (рис. 4) [1]. В норме АД снижается во время сна и быстро поднимается к предполагаемому времени пробуждения. Различают следующие типы циркадного ритма АД [21]:

- Over-dipper: снижение более 20%.
- Dipper: снижение 10–20%.
- Non-dipper: снижение менее 10%.
- Night-peaker: АД ночью выше, чем днем.

Отношение ночного АД к дневному – значимый предиктор клинических сердечно-сосудистых исходов, оно дает больше прогностической информации, чем среднесуточное АД [22, 23]. Наиболее подтвержденным следует

Рис. 4. Типы суточного профиля АД.

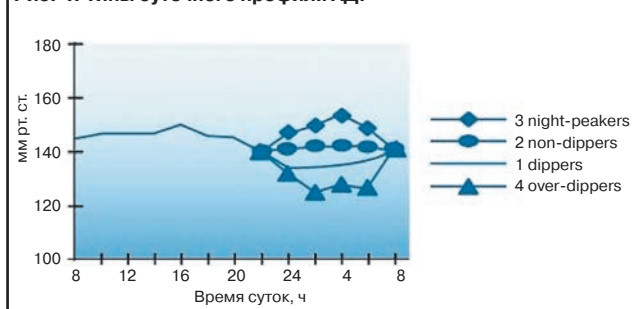


Рис. 5. Уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистой смерти на 20%.

Величина ночного снижения АД является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности как у пациентов с АГ, так и у нормотоников



Ohkubo T et al. Journal of Hypertension 2002; 20: 2183-9.

считать тот факт, что у пациентов с меньшим снижением ночного АД частота сердечно-сосудистых событий выше, чем у больных с его более выраженным снижением [5, 7, 8, 23, 24].

Так, в крупный метаанализ, проведенный под эгидой Международной базы данных амбулаторного мониторинга АД в отношении к сердечно-сосудистым исходам – IDACO (International Database on Ambulatory blood pressure monitoring in relation to Cardiovascular Outcomes) вошло 11 проспективных популяционных исследований, включивших 7458 участников (средний возраст 56,8 года) [5]. За дневное АД принимались значения АД, измеренные с 10.00 до 20.00 в странах Европы и Южной Америки и с 08.00 до 18.00 – в странах Азии. За ночные часы соответственно принималось время с 00.00 до 06.00 и с 22.00 до 04.00. По отношению САДночь к САДдень высчитывался коэффициент САДночь/САДдень. За нормальное снижение АД ночью принимался коэффициент (САДночь/САДдень) от 0,80 до 0,90, за чрезмерное снижение – менее 0,80, за недостаточное снижение – от 0,90 до 1,00, за повышенное – 1,00 и более [5].

При анализе данных учитывались анамнез болезни, принимаемое медикаментозное лечение, курение, употребление алкоголя, индекс массы тела. Также были проанализированы показатели содержания холестерина и глюкозы в крови [5]. За время наблюдения (в среднем 9,6 года – от 2,5 до 13,1 года) была получена информация обо всех фатальных и нефатальных событиях. Популяция исследования включала: 58% участников из Европы, 22% – из Азии и 19% – из Южной Америки. 46% были женщины. 46% имели АГ, установленную путем традиционного клинического измерения АД, из них 48% принимали гипотензивную терапию. Исходно средние значения АД в мм рт. ст. составили: клиническое – 132,4±20,8/80,1±11,6; по данным СМАД – 124,8±14,5/74,0±8,5 [5].

За время наблюдения зарегистрировано 983 летальных исхода, в том числе 387 – от сердечно-сосудистой причины; 51 фатальный и 369 нефатальных инсультов; 146 фатальных и 379 нефатальных сердечных событий, в том числе 65 фатальных и 186 нефатальных инфарктов мио-

карда, 30 смертей от ИБС, 30 внезапных смертей, 21 случай фатальной и 142 случая нефатальной сердечной недостаточности, 51 операция по коронарной реваскуляризации [5].

Коэффициент САДночь/САДдень был связан с риском общей, не сердечно-сосудистой и сердечно-сосудистой смертности (соответственно относительный риск – 1,12; 1,14; 1,10; $p<0,001$; $p<0,01$; $p<0,05$). В данном проспективном когортном исследовании было продемонстрировано, что АДночь и САДночь/САДдень лучше, чем АДдень, предсказывали общую, сердечно-сосудистую и не сердечно-сосудистую смертность, независимо от получаемой антигипертензивной терапии [5].

T. Ohkubo и соавт. [25] выявили, что уменьшение ночного снижения АД на 5% повышает риск сердечно-сосудистых событий, смерти на 20%. Кроме того, величина ночного снижения АД, по данным этого исследования, является прогностическим фактором развития сердечно-сосудистых осложнений и сердечно-сосудистой смертности, как у пациентов с АГ, так и у нормотоников (рис. 5) [25].

Среди нон-дипперов выше распространенность гипертрофии левого желудочка [26], эпизодов ишемии миокарда [27], утолщения комплекса интима-медиа [28], когнитивных нарушений [29], нарушений выделительной функции почек и/или протеинурии [30].

Факторами риска недостаточного снижения АД в ночное время [1, 21] считаются:

- Пожилой и старческий возраст.
- Ожирение и метаболический синдром.
- СД типа 2, диабетическая нейропатия.
- Синдром ночного апноэ.
- Хроническая обструктивная болезнь легких.
- Хроническая болезнь почек.

Кроме того, возможными причинами отсутствия ночного снижения АД также являются нарушения сна, большое потребление соли сользависимыми пациентами, ортостатическая гипотония, вегетативная дисфункция [1].

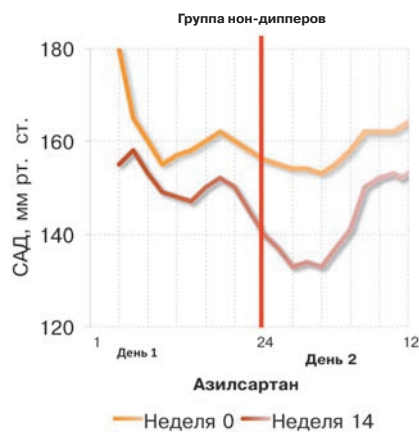
Эти состояния могут приводить к нарушениям циркадного ритма АД за счет общих патофизиологических механизмов: повышение тонуса симпатической нервной системы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, дисфункция эндотелия, системное воспаление [21].

Распространенность нон-диппер- и найт-пикер-типа у больных АГ велика и достигает 50% [21]. При этом частота встречаемости данных типов суточного профиля увеличивается при более высокой степени АГ [31]. Так, при уровне САД 135–145 мм рт. ст. доля нон-дипперов среди больных АГ высокого риска составляет 57%, при уровне САД 145–155 мм рт. ст. – 62%, а при уровне САД >155 мм рт. ст. доля нон-дипперов достигала 69% [31].

Высокая частота встречаемости нон-диппер-типа суточного профиля АД (около 50%), его высокая прогностическая значимость (увеличивается риск сердечно-сосудистой смертности, коронарных, церебральных и почечных осложнений) диктуют необходимость в клинической практике использовать антигипертензивные препараты, которые не только хорошо снижают уровень АД в дневные и ночные часы, но и нормализуют суточный профиль АД. Одним из таких препаратов является азилсартан.

Японскими исследователями было проведено рандомизированное двойное слепое сравнительное исследование азилсартана в дозе 20–40 мг 1 раз в сутки с кандесартаном 8–12 мг 1 раз в сутки [32]. В этом исследовании приняли участие 662 больных (61% мужчин, средний возраст 56,9±9,8 года, индекс массы тела 25,5±3,98 г/м²) с АГ 1–2-й степени. Средняя длительность заболевания составила 8,3±7,7 года, среднее офисное АД на момент включения – 160,0±7,7/100,3±4,26 мм рт. ст. в группе азилсартана и 159,6 (±7,27)/100,4 (±4,11) мм рт. ст. в группе кандесартана. СМАД исходно и в конце наблюдения (14 нед) выпол-

Рис. 6. Азилсартан: восстановление физиологического снижения САД у нон-дипперов.



Rakugi H et al. Blood Press 2013; 22 (Suppl. 1): 22–8.

нено у 273 больных в группе азилсартана и у 275 – в группе кандесартана.

В группе азилсартана 47% больных (128 пациентов) имели суточный профиль типа нон-диппер, в группе кандесартана таких больных оказалось 134 человека (49%) [33]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что азилсартан по-разному влияет на уровень АД у больных с разным типом суточного профиля АД (рис. 6). Так, в группе нон-дипперов азилсартан вызвал достоверное ($p < 0,001$) снижение САД в дневное время на 9,9, а в ночное время – на 20,2 мм рт. ст., т.е. снижение САД в ночное время было более выраженным (практически в 2 раза), чем в дневные часы. В то же время в группе дипперов на фоне лечения азилсартаном также отмечено достоверное ($p < 0,001$) снижение САД в дневное и ночное время (на -14,1 и 10,9 мм рт. ст.), однако в этой группе, наоборот, снижение САД в ночное время было менее выражено, чем в дневные часы [33]. Следовательно, в группе нон-дипперов азилсартан увеличивал степень ночного снижения САД, способствуя нормализации суточного профиля АД.

Таким образом, в настоящее время при оценке эффективности антигипертензивной терапии следует не только и даже не столько опираться на параметры офисного измерения АД, а обязательно учитывать влияние препарата на уровень средненочного и среднесуточного САД и ДАД. Учитывая прогностическую ценность такого показателя, как недостаточное снижение АД в ночное время, очень высокую распространенность данного феномена среди больных с АГ, при выборе антигипертензивного препарата следует принимать во внимание его эффекты на уровень АД у нон-дипперов.

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) J Hypertens 2013; 31: 1281–357.
- Sokolow M, Wedegar D, Kain HK, Hinman AT. Relationship between level of blood pressure measured casually and by portable recorders and severity of complications in essential hypertension. Circulation 1966; 34: 279–8.
- Perloff D, Sokolow M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressures. JAMA 1983; 249: 2792–8.
- National High Blood Pressure Education Coordinating Committee. National High Blood Pressure Education Program working group report on ambulatory blood pressure monitoring. Arch Intern Med 1990; 150: 2270–80.
- Boggia J, Li Y, Thijs L et al. Prognostic accuracy of day vs. night ambulatory blood pressure: a cohort study. Lancet 2007; 370: 1219–29.
- Fagard RH, Celis H, Thijs L et al. Daytime and night-time blood pressure as predictors of death and cause-specific cardiovascular events in hypertension. Hypertension 2008; 51: 55–61.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Prognostic significance of ambulatory blood pressure in hypertensive patients with history of cardiovascular disease. Blood Press Monit 2008; 13: 325–32.
- Minutolo R, Agarwal R, Borrelli S et al. Prognostic role of ambulatory blood pressure measurement in patients with nondialysis chronic kidney disease. Arch Intern Med 2011; 171: 1090–8.
- De la Sierra A, Banegas JR, Segura J et al. Ambulatory blood pressure monitoring and development of cardiovascular events in high-risk patients included in the Spanish ABPM registry: the CARDIORISC Event study. J Hypertens 2012; 30: 713–9.
- Gaboriau V, Delarche N, Gosse P. Ambulatory blood pressure monitoring vs. self-measurement of blood pressure at home: correlation with target organ damage. J Hypertens 2008; 26: 1919–27.
- Bliziotis IA, Destounis A, Stergiou GS. Home vs. ambulatory and office blood pressure in predicting target organ damage in hypertension: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2012; 30: 1289–99.
- Staessen JA, Thijs L, Fagard R et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. JAMA 1999; 282: 539–46.
- Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA et al. Office vs. Ambulatory Pressure Study Investigators. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. N Engl J Med 2003; 348: 2407–15.
- Dolan E, Stanton A, Thijs L et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. Hypertension 2005; 46: 156–61.
- Sega R, Facchetti R, Bombelli M et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. Circulation 2005; 111: 1777–83.
- Conen D, Bamberg F. Noninvasive 24-h ambulatory blood pressure and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Hypertens 2008; 26: 1290–9.
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26.
- Ojima M, Igata H, Tanaka M et al. In vitro antagonistic properties of a new angiotensin type 1 receptor blocker, azilsartan, in receptor binding and function studies. J Pharmacol Exp Ther 2011; 336 (3): 801–8.
- Sica D, White W, Weber M et al. Comparison of the Novel Angiotensin II Receptor Blocker Azilsartan Medoxomil vs Valsartan by Ambulatory Blood Pressure Monitoring. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13: 467–72.
- White WB, Weber MA, Sica D et al. Effects of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil versus olmesartan and valsartan on ambulatory and clinic blood pressure in patients with stages 1 and 2 hypertension. Hypertension 2011; 57 (3): 413–20.
- 2013 Ambulatory Blood Pressure Monitoring Recommendations for the diagnosis of Adult Hypertension, Assessment of Cardiovascular and other hypertension-associated risk, and attainment of therapeutic goals. Chronobiology International 2013; 30 (3): 355–410.
- Hansen TW, Li Y, Boggia J et al. Predictive role of the night-time blood pressure. Hypertension 2011; 57: 3–10.
- Fagard RH, Thijs L, Staessen JA et al. Night-day blood pressure ratio and dipping pattern as predictors of death and cardiovascular events in hypertension. J Hum Hypertens 2009; 23: 645–53.
- Mancia G, Bombelli M, Facchetti R et al. Long-term prognostic value of blood pressure variability in the general population: results of the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni Study. Hypertension 2007; 49: 1265–70.
- Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure: the Ohasama study. J Hypertens 2002; 20: 2183–9.
- Cuspidi C, Michev I, Meani S et al. Reduced nocturnal fall in blood pressure, assessed by two ambulatory blood pressure monitorings and cardiac alterations in early phases of untreated essential hypertension. J Human Hypertens 2003; 17: 245–51.
- Pierdomenico S, Bucci A, Costantini F et al. Circadian blood pressure changes and myocardial ischemia in hypertensive patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1998; 31 (7): 1627–34.
- Cuspidi C, Macca G, Sampieri L et al. Target organ damage and non-dipping pattern defined by two sessions of ambulatory blood pressure monitoring in recently diagnosed essential hypertensive patients. J Hypertens 2001; 19: 1539–45.
- Guo H, Tabara Y, Igase M, Yamamoto M et al. Abnormal nocturnal blood pressure profile is associated with mild cognitive impairment in the elderly: the J-SHIP study. Hypertens Res 2010; 33 (1): 32–6.
- Timio M, Venanzi S, Lolli S et al. "Non-dipper" hypertensive patients and progressive renal insufficiency: a 3-year longitudinal study. Clin Nephrol 1995; 43 (6): 382–7.
- Gorostidi M, Sobrinho J, Segura J et al, on behalf of the Spanish Society of Hypertension ABPM registry Investigators. Ambulatory blood pressure monitoring in hypertensive patients with high cardiovascular risk: a cross-sectional analysis of 20,000 patient data base in Spain. J Hypertens 2007; 25: 977–84.
- Rakugi H, Enya K, Sugiura K, Ikeda Y. Comparison of the efficacy and safety of azilsartan with that of candesartan cilexetil in Japanese patients with grade I–II essential hypertension: a randomized, double-blind clinical study. Hypertens Res 2012; 35 (5): 552–8.
- Rakugi H, Kario K, Enya K et al. Effect of azilsartan versus candesartan on nocturnal blood pressure variation in Japanese patients with essential hypertension Blood Press 2013; 22 (Suppl. 1): 22–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова; проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: oostroumova.olga@mail.ru

Колечнов Иван Иванович – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Щукина Галина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место торасемида

Т.Е.Морозова[✉], И.Ю.Юдина

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им И.М.Сеченова. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Диуретические лекарственные средства широко распространены в клинической практике для лечения артериальной гипертензии. Наибольшее распространение в широкой клинической практике имеют тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики. В статье рассматриваются вопросы рационального выбора диуретиков с учетом имеющейся на сегодня доказательной базы, вопросы лекарственного взаимодействия и контроля эффективности и безопасности терапии. Особое внимание уделяется торасемиду, петлевому диуретику, рекомендованному для долгосрочной фармакотерапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фармакотерапия, лечение артериальной гипертензии, антигипертензивная терапия, антигипертензивные препараты, диуретики, тиазидные диуретики, тиазидоподобные диуретики, гидрохлоротиазид, индапамид, петлевые диуретики, лекарственные взаимодействия, торасемид.

[✉]temorozova@gmail.com

Для цитирования: Морозова Т.Е., Юдина И.Ю. Диуретики в лечении артериальной гипертензии: место торасемида. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 14–18.

Diuretics in the treatment of arterial hypertension: the role of torasemide

Т.Е.Морозова[✉], И.Ю.Юдина

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

Diuretics are widely used in clinical practice in the treatment of arterial hypertension. The thiazide (thiazide-type) and loop diuretics are widely used in general clinical practice. The article deals with the questions of rational choice of diuretics, using the available evidence-based data, the results of drug interaction and the monitoring of efficacy and safety of the therapy. The special attention is paid to torasemide – loop diuretic, which is recommended for long-term pharmacotherapy of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, pharmacotherapy, the treatment of arterial hypertension, antihypertensive therapy, antihypertensive drugs, diuretics, thiazide diuretic, thiazide-type diuretics, hydrochlorothiazide, indapamide, loop diuretics, drug interaction, torasemide.

[✉]temorozova@gmail.com

For citation: Morozova T.E., Yudina I.Yu. Diuretics in the treatment of arterial hypertension: the role of torasemide. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 14–18.

Введение

Широкое распространение в клинической практике для лечения артериальной гипертензии (АГ) имеют диуретические лекарственные средства. Согласно современным клиническим рекомендациям они входят в число 5 основных классов антигипертензивных препаратов (АГП) как для монотерапии, так и для комбинированного лечения. К настоящему времени накоплена большая доказательная база, свидетельствующая об их эффективности и положительном влиянии на прогноз у пациентов с сердечно-сосудистой патологией, что позволило включить их наряду с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), блокаторами рецепторов ангиотензина II (БРА), β-адреноблокаторами (β-АБ) и блокаторами кальциевых каналов в препараты 1-й линии терапии АГ [1, 2]. В американских рекомендациях они также остаются препаратами приоритетного назначения для контроля артериального давления у всех пациентов, при условии что у большинства нет клинических ситуаций или состояний для преимущественного назначения каких-либо других АГП [3, 4]. В Российской Федерации, как показало фармакоэпидемиологическое исследование ПИФАГОР IV по оценке приверженности российских врачей разным классам АГП в 2013 г., диуретики по частоте назначения занимают 2-е место после ИАПФ, и их назначают 73,2% врачей [5].

Диуретики представлены достаточно большим количеством препаратов, которые различаются между собой по физико-химическим свойствам, механизмам действия, силе и продолжительности влияния на мочеобразование и прочим характеристикам. Наибольшее распространение в широкой клинической практике имеют тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики (табл. 1).

Общим для всех диуретических препаратов является то, что они, увеличивая диурез, уменьшают объем циркулирующей крови, соответственно, ее венозный возврат к сердцу и нагрузку на миокард, снижают застойные явления в легких. Тиазиды, кроме того, непосредственно расслаб-

ляют стенку сосудов: изменяются обменные процессы в клеточных мембранах артериол, в частности, уменьшается концентрация ионов натрия, что приводит к снижению набухания и периферического сопротивления сосудов. Под влиянием тиазидов меняется реактивность сосудистой системы, уменьшаются прессорные реакции на сосудосуживающие вещества (адреналин и др.) и усиливается депрессорная реакция на ганглиоблокирующие средства.

Тиазидные (тиазидоподобные) диуретики

Тиазидные диуретики (гидрохлоротиазид – ГХТ, хлорталидон, индапамид) оказывают выраженный антигипертензивный эффект, сопоставимый с ИАПФ, БРА, антагонистами кальция и β-АБ. Наибольшее распространение в нашей стране из тиазидных (или тиазидоподобных) диуретиков получили ГХТ и индапамид, которые используются как в монотерапии, так и в комбинациях с АГП других классов.

Основным местом действия тиазидных и тиазидоподобных диуретиков является начальный отдел дистального извитого канальца, где они снижают реабсорбцию ионов натрия. Проксимальный отдел извитых канальцев рас-

Таблица 1. Тиазидные и петлевые диуретические препараты, зарегистрированные в РФ

Международное непатентованное наименование	Разовая доза, мг	Продолжительность действия, ч
<i>Тиазидные</i>		
ГХТ	12,5–25	12–18
Индапамид	2,5	24
Хлорталидон	12,5–25	18–24
<i>Петлевые</i>		
Фуросемид	20–40	2–3 (при сниженной функции почек – до 8)
Этакриновая кислота	50–100	6–9
Торасемид	5–10	8–10

смачивается как дополнительное место действия, где тиазидные диуретики блокируют карбоангидразу, что приводит к усилению выведения с мочой ионов калия (в дистальных канальцах ионы натрия обмениваются на ионы калия), гидрокарбонатов и фосфатов. Кроме того, тиазидные диуретики повышают выведение ионов магния, задерживают в организме ионы кальция и выведение уратов. Тиазидные и тиазидоподобные диуретики отличаются более слабым диуретическим эффектом в сравнении с петлевыми диуретиками (фуросемид, этакриновая кислота, торасемид), диуретический эффект которых связан с угнетением реабсорбции ионов натрия и хлора на всем протяжении петли Генле, особенно в восходящем ее отделе. Индапамид в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков обладает прямым сосудорасширяющим действием. Вазодилатирующее действие индапамида обусловлено блокадой кальциевых каналов, стимуляцией синтеза простагландина и простагландина E_2 , обладающих вазодилатирующими свойствами, и активацией калиевых каналов [6]. Продолжительность антигипертензивной эффективности индапамида пролонгированного высвобождения более 24 ч. Антигипертензивная эффективность индапамида пролонгированного высвобождения, его органопротективные свойства и способность снижать показатели смертности продемонстрированы в большом количестве исследований, в частности таких как LIVE [7], NESTOR [8], HYVET [9]. Индапамид пролонгированного высвобождения обладает метаболической нейтральностью, в том числе у пациентов с СД [10–12], а также в отличие от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков достоверно реже вызывает снижение уровня калия в крови и практически не влияет на уровень мочевой кислоты [13].

Хлорталидон используется в клинической практике с 1960-х годов и является одним из первых диуретиков, антигипертензивная эффективность которых была продемонстрирована в клинических исследованиях, таких как HDPF (Hypertension Detection and Follow-up Program, 10 940 пациентов) [14], MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial, 12 866 пациентов) [15], SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program, 4 736 пациентов) [16], а также наиболее крупном исследовании ALLHAT (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack, 33 357 пациентов, 2002 г.) [17].

Хлорталидон обладает фармакологическими особенностями, которые отличают его от других тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. В частности, по сравнению с ГХТ он обладает более продолжительным периодом полувыведения (около 40 и 6–9 ч соответственно) и более выраженным антигипертензивным эффектом, в 1,5–2 раза выше, чем у ГХТ [18].

В настоящий момент благодаря большой доказательной базе по влиянию на прогноз хлорталидон включен в ряд зарубежных рекомендаций по лечению АГ и ему отдается предпочтение перед ГХТ [19–21].

В России хлорталидон используется очень ограниченно и в клинической практике на сегодняшний день представлен только в виде комбинированного препарата в сочетании с БРА азилсартаном.

Тиазидные и тиазидоподобные диуретики являются препаратами первого ряда для лечения АГ у пожилых пациентов. Важным аспектом их действия становится способность замедлять процессы развития и прогрессирования деменции у пожилых больных [22], снижать частоту осложнений и смертность в пожилом возрасте [23]. Важным и очевидным преимуществом диуретиков при терапии АГ становится их относительно низкая стоимость, о чем свидетельствует ряд фармакоэкономических исследований [24].

Важный аспект фармакотерапии – ее безопасность. При длительном приеме тиазидных и тиазидоподобных диуретиков в первую очередь следует помнить о риске таких побочных эффектов, как гипокалиемия (опасность желудочковых аритмий и внезапной смерти), нарушение толерантности к глюкозе, гиперурикемия, ухудшение липидного профиля.

Диуретическое и антигипертензивное действие тиазидных диуретиков значительно ослабевает у лиц с почечной недостаточностью (сывороточный уровень креатинина более 2,0 мг/дл; скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин). По этой причине тиазидные и тиазидоподобные диуретики не рекомендуются использовать для терапии больных АГ с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин).

Следует также учитывать возможные лекарственные взаимодействия диуретиков с другими препаратами, часто применяемыми в клинической практике, что требует осо-

Таблица 2. Лекарственные взаимодействия тиазидных и петлевых диуретиков

Диуретики	Взаимодействующие препараты	Результат взаимодействия (комментарии)
Тиазидные и тиазидоподобные диуретики	ИАПФ	Гипотония первой дозы
	Сердечные гликозиды	Повышение токсичности сердечных гликозидов вследствие снижения концентрации калия в плазме крови
	НПВП	Ослабление диуретической и гипотензивной активности, задержка жидкости и натрия
	Трициклические антидепрессанты	Усиление нефротоксичности НПВП (необходимо следить за функцией почек)
	Антигистаминные средства Глюкокортикоиды Противогрибковые средства	Ортостатическая гипотензия
	Соли кальция Витамин D	Увеличение риска развития гипокалиемии
	Амиодарон	Гиперкальциемия
Петлевые диуретики	Аминогликозиды (канамицин, гентамицин, стрептомицин)	Увеличение риска аритмий вследствие гипокалиемии
	Аминогликозиды (канамицин, гентамицин, стрептомицин)	Ототоксичность (препараты следует применять в минимально эффективных дозах и регулярно проводить аудиометрический контроль)
	Цефалоспорины (цефалоридин, цефалотин, цефалексин)	Нефротоксичность (необходимо следить за функцией почек)
	НПВП	Нефротоксичность (необходимо следить за функцией почек)
	Сердечные гликозиды	Ослабление диуретической и гипотензивной активности, задержка жидкости и натрия
	Амиодарон	Повышение токсичности сердечных гликозидов вследствие снижения концентрации калия в плазме крови
	Амиодарон	Увеличение риска аритмий вследствие гипокалиемии

Примечание. НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты.

бого внимания к вопросам контроля безопасности при проведении фармакотерапии (табл. 2).

Существенным недостатком длительной терапии диуретиками может стать и компенсаторная активация симпатико-адреналовой системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Исходя из этого, для долгосрочной терапии больных АГ следует отдавать предпочтение низким дозам диуретиков в комбинации с другими АГП, в частности β -АБ, ИАПФ или БРА.

Петлевые диуретики

В начале 1960-х годов в клиническую практику вошли петлевые диуретики – фуросемид, а затем этакриновая кислота, получившие свое название по месту приложения действия – на протяжении толстой части восходящего колена петли Генле. Фуросемид и этакриновая кислота вызывают более выраженный, чем тиазидные диуретики, мочегонный эффект, однако он более кратковременный. Наиболее широкое применение они нашли в лечении отечного синдрома при разных заболеваниях, особенно хронической сердечной недостаточности [23, 26].

В терапии АГ недостатком традиционных петлевых диуретиков становится и так называемый «феномен рикошета», который обусловлен целым рядом внутри- и внепочечных механизмов поддержания водно-электролитного баланса в условиях недостаточного поступления натрия хлорида в организм и в дальнейшем способствует активации РААС. Выраженная экскреция ионов натрия (мочегонное действие короткодействующих петлевых диуретиков), происходящая в течение нескольких часов в сутки, компенсируется значительной задержкой ионов натрия по окончании их мочегонного действия (т.е. на протяжении большей части суток). «Феномен рикошета» является объяснением того факта, что при приеме 1 раз в сутки петлевые диуретики (фуросемид) обычно не увеличивают суточную экскрецию ионов натрия и не оказывают существенного антигипертензивного действия.

При АГ использование традиционных петлевых диуретиков может быть оправданным лишь в терапии больных с рефрактерной, или устойчивой к терапии, АГ, число которых по результатам ряда исследований достигает 8% в популяции [27]. Как свидетельствуют исследования, у таких пациентов устойчивость к лечению отчасти может быть обусловлена отсутствием или недостаточным использованием диуретиков, а также достаточно часто в основе развития устойчивости к терапии лежит увеличение внутрисосудистого объема [28].

Фармакологические свойства торасемида

В 1990-е годы в клинической практике появился новый петлевой диуретик – торасемид [29]. Это препарат, который, будучи петлевым диуретиком, обладает также рядом особенностей, принципиально отличающих его от других петлевых диуретиков. Как петлевой диуретик он тормозит реабсорбцию ионов натрия (натрийуретический эффект) и воды в восходящей части петли Генле, что приводит к уменьшению объема циркулирующей крови. Натрийуретический эффект торасемида обусловлен ингибированием системы Na^+ , 2Cl^- , K^+ -котранспорта, что продемонстрировано в экспериментальном исследовании [30]. Однако снижение объема циркулирующей крови не рассматривается в настоящее время в качестве основного механизма антигипертензивного действия торасемида. При этом более значимы другие, описываемые ниже, механизмы.

Так, важное отличие торасемида – его способность снижать активность РААС, что кардинально отличает его от всех других диуретиков, применяемых при АГ, которые, наоборот, ее активируют. Это свойство торасемида объясняется его антагонизмом к рецепторам ангиотензина II.

В итоге торасемид оказывает вазодилатирующий эффект и устраняет ангиоспазм, вызванный ангиотензином II, снижает продукцию альдостерона, индуцированную ангиотензином II, что приводит к замедлению процесса фиброза миокарда и сосудистой стенки. Дополнительный вазодилатирующий эффект торасемида связан и с влиянием на натрий-кальцевый насос в клетках гладкой мускулатуры и уменьшением содержания ионов кальция в гладкомышечных клетках сосудистой стенки [31, 32].

Наличие подобного комплексного механизма антигипертензивного действия торасемида позволяет использовать препарат у разных категорий лиц с АГ – при объемзависимой АГ, избыточной активации РААС, повышении общего периферического сопротивления на фоне вазоспазма.

Дополнительными преимуществами обладает пролонгированная форма торасемида, которая по сравнению с обычной формой препарата обеспечивает более постепенное высвобождение активного вещества, тем самым снижая колебания концентрации препарата в крови. Лекарственное вещество высвобождается более длительно, благодаря этому диурез начинается примерно через час после приема препарата, достигая максимума через 3–6 ч, длится эффект от 8 до 10 ч.

Торасемид с замедленным высвобождением при долгосрочном применении не вызывает изменений уровня калия крови, не оказывает заметного влияния на уровень кальция и магния, показатели гликемического и липидного профиля [33].

Препарат замедленного высвобождения не взаимодействует с антикоагулянтами (варфарином, фенпрокумоном), сердечными гликозидами или органическими нитратами, β -АБ, ИАПФ, БРА, блокаторами кальциевых каналов и спиронолактоном. Следует отметить, что одновременное применение с диуретиками ИАПФ, и особенно антагонистов минералокортикоидных рецепторов, предотвращает развитие электролитных нарушений в подавляющем большинстве случаев.

Пролонгированная форма торасемида рекомендуется при отежном синдроме вследствие хронической сердечной недостаточности, заболеваний почек и печени; при АГ – в качестве монотерапии или комбинации с другими гипотензивными препаратами [34].

Опыт клинического применения торасемида

Опыт применения свидетельствует о том, что торасемид, в том числе препарат Бритомар как петлевой диуретик, имеет очень большую доказательную базу не только у пациентов с хронической сердечной недостаточностью с отежным синдромом [35–40], но и у больных АГ [33, 40–42].

Большое количество исследований, свидетельствующих об антигипертензивной эффективности торасемида, было проведено еще в 1990-х годах [40, 43, 44]. В рандомизированных клинических исследованиях убедительно доказаны эффективность и безопасность торасемида в долгосрочной фармакотерапии разных категорий пациентов с АГ. Важным свойством торасемида является его способность не изменять физиологический циркадный ритм изменения АД. При этом длительность антигипертензивного эффекта позволяет применять его 1–2 раза в сутки.

Пролонгированное высвобождение торасемида характеризуется медленным началом и более высокой длительностью действия по сравнению с лекарственной формой немедленного высвобождения, не приводит к развитию императивных позывов к мочеиспусканию [42].

Торасемид у больных АГ в отличие от ГХТ является метаболически нейтральным препаратом. Так, у 3074 лиц с АГ применение торасемида в дозах 5–10 мг/сут в течение 6 мес не приводило к изменению уровня глюкозы, мочевой кислоты, общего холестерина, холестерина липо-

протеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов высокой плотности и калия. Авторы делают вывод о том, что для торасемида не характерно вызывать у пациентов с АГ такие метаболические нарушения, как гипергликемия, гиперурикемия, гиперлипидемия, гипокалиемия [45].

Это делает возможным использование торасемида у пациентов с АГ и сопутствующими сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), гиперлипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови.

Как и для других петлевых диуретиков, для торасемида характерна ототоксичность, которая наиболее часто развивается при применении высоких доз торасемида (более 200 мг/сут), которые у пациентов с АГ не используются [41].

В настоящее время продолжают изучаться плейотропные эффекты торасемида, в частности, имеются данные о способности торасемида уменьшать выраженность фиброза миокарда, что может позволить шире использовать препарат в клинической практике [37, 38, 46].

Заключение

Таким образом, диуретические лекарственные средства широко распространены в клинической практике для терапии АГ. Они представлены достаточно большим количеством препаратов, которые различаются между собой по физико-химическим свойствам, механизмам действия, силе и продолжительности влияния на мочеобразование и прочим характеристикам. Наибольшее распространение в широкой клинической практике имеют тиазидные (тиазидоподобные) и петлевые диуретики.

Из петлевых диуретиков для долгосрочной фармакотерапии АГ препаратом выбора может быть торасемид, препарат, который, будучи петлевым диуретиком, обладает также рядом особенностей, принципиально отличающим его от других петлевых диуретиков, – влиянием на активность РААС и дополнительным вазодилатирующим эффектом. Важными преимуществами обладает пролонгированная форма препарата, обеспечивающая более долгосрочный эффект и обладающая хорошим профилем безопасности.

Литература/References

1. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
2. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 1 (105): 7–94. / *Rekomendatsii po lecheniiu arterial'noi gipertonii*. ESH/ESC 2013. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2014; 1 (105): 7–94. [in Russian]
3. Go AS, Bauman MA, Sallyann M et al. AHA/ACC/CDC Science Advisory An Effective Approach to High Blood Pressure Control. *Hypertension* 2013; 21: 32–4.
4. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in Adults. *JAM* 2014; 311 (5): 507–20. Doi:10.1001/Jama.2013.284427.
5. Леонова М.В., Штейнберг Л.Л., Белоусов Ю.Б. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии Пифагор IV: приверженность врачей. *Рос. кардиол. журн.* 2015; 1 (117): 59–66; <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66> / Leonova M.V., Shteinberg L.L., Belousov Yu.B. i dr. Rezul'taty farmakoepidemiologicheskogo issledovaniia arterial'noi gipertonii Pifagor IV: priverzhennost' vrachei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2015; 1 (117): 59–66; <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2015-1-59-66> [in Russian]
6. Juaquerto DC, Schini VB, Vanhoutte PM. Indapamide potentiates the endothelium-dependent production of cyclic guanosine monophosphate by bradykinine in the canine femoral artery. *Am Heart J* 1991; 122 (2): 1204–9.
7. Gosse Ph, Sheridan D, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1.5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE Study. *J Hypertension* 2000; 18: 1465–75.
8. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertension* 2004; 22: 1613–22.

9. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358.
10. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drug Safety* 2001; 24: 1155–65.
11. Kostis JB, Wilson AC, Fruehdenberger RS. Long term effect of diuretic based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29–35.
12. Marre M, Garcia-Puig J, Kokot F et al. Efficacy of indapamide SR compared with enalapril in elderly hypertensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertension* 2007; 20: 90–7.
13. Weidmann P. Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension. *Drugs Safety* 2001; 24: 1155–65.
14. Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *JAMA* 1979; 242: 2562–71.
15. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Circulation*. 1990; 82: 1616–28.
16. SHEP Cooperative Research Group. *JAMA* 1991; 265: 3255–64.
17. ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
18. Carter B et al. *Hypertension* 2004; 43: 4–9.
19. Calhoun D et al. *Circulation* 2008; 117: e510–e526.
20. Bakris G et al. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 707–13.
21. NICE clinical guideline. Clinical management of primary hypertension in adults. 2011. <http://www.nice.org.uk/guidance/cg127/chapter/1-guidance>
22. Peters R, Beckett N, Forette F et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol* 2008; 7: 683–9.
23. The HYVET Study Group. Treatment of Hypertension in Patients 80 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 2008; 358.
24. Морозова Т.Е. Артериальная гипертензия у пожилых: особенности течения и выбор терапии. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (5): 12–6. / Morozova T.E. Arterial'naya gipertonii u pozhilykh: osobennosti techeniia i vybor terapii. *Consilium Medicum*. 2012; 14 (5): 12–6. [in Russian]
25. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J* 2012; 33: 1787–847.
26. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Сердечная недостаточность. 2013; 14; 7. / Natsional'nye rekomendatsii OSSN, RKO i RNMOT po diagnostike i lecheniiu KhSN (chetvertiy peresmotr). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14; 7. [in Russian]
27. De la Sierra A, Segura J, Banegas JR et al. Clinical Features of 8295 Patients With Resistant Hypertension Classified on the Basis of Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Hypertension* 2011; 57: 898–902.
28. Taler SJ, Textor SC, Augustine JE. Resistant hypertension: comparing hemodynamic management to specialist care. *Hypertension* 2002; 39: 982–8.
29. Brater DC, Leinfelder J, Anderson SA. Clinical pharmacology of torasemide, a new loop diuretic. *Clin Pharmacol Ther* 1987; 42: 187–92.
30. Masereel B, Ferrari P, Ferrandi M et al. Na⁺, 2Cl⁻, K⁺ cotransport system as a marker of antihypertensive activity of new torasemide derivatives. *Eur J Pharmacol* 1992; 4; 219 (3): 385–94.
31. Spieker C, Zidek W, Hacker W et al. Assessment of intracellular sodium and calcium in essential hypertension during diuretic treatment. *Arzneimittelforschung* 1988; 38 (1A): 188–90.
32. Yamanaga K, Uchida T, Kido H et al. But not frusemide, increases intracellular cAMP and cGMP content in the aorta of the renal hypertensive rat. *J Pharm Pharmacol* 1992; 44 (1): 64–5.
33. Карпов Ю.А. Торасемид: рекомендации для клинического применения при хронической сердечной недостаточности и артериальной гипертензии. *Рос. мед. журн.* 2014; 23: 1676–80. / Karpov Yu.A. Torasemid: rekomendatsii dlia klinicheskogo primeneniia pri khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertenzii. *Ros. med. zhurn.* 2014; 23: 1676–80. [in Russian]
34. Жиров И.В. Место петлевых диуретиков в современных стандартах лечения ХСН. *ПМЖ*. 2012; 25: 1298–304. / Zhirov I.V. Mesto petlevykh diuretikov v sovremennykh standartakh lecheniia KhSN. *PMZh*. 2012; 25: 1298–304. [in Russian]
35. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: Results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
36. Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – Efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5: 793–801.
37. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 2; 43 (11): 2028–35.
38. TORAFIC Investigators Group. Effects of prolonged-release torasemide versus furosemide on myocardial fibrosis in hypertensive patients with chronic heart failure: a randomized, blinded-end point, active-controlled study. *Clin Ther* 2011; 33 (9): 1204–13.
39. Жиров И.В., Горюнова Т.В., Осмоловская Ю.Ф., Терещенко С.Н. Торасемид пролонгированного высвобождения у пациентов с хронической сердечной недостаточностью. Эффективная фармакотерапия. Кардиология и ангиология. 2014; 3 (25): 18–24. / Zhirov I.V., Goriunova T.V., Osmolovskaia Yu.F., Tereshchenko S.N. Torasemid prolongirovannogo vysvobozhdeniia u patsientov s khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu. *Effektivnaia farmakoterapiia. Kardiologiya i angiologiya*. 2014; 3 (25): 18–24. [in Russian]
40. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension. Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
41. Пиляревский С.Р., Орлов В.А., Кузьмина И.М., Голшмид М.В. Может ли торасемид пролонгированного действия стать альтернативой тиазидным диуретикам при артериальной гипертензии? Мнение эксперта. *Рос. мед. журн.* 2012; 20: 1038–43. / Giliarevskii S.R., Orlov V.A., Kuz'mina I.M., Golshmid M.V. Mozhnet li torasemid prolongirovannogo deistviia stat' alternativoi tiazidnym diuretikam pri arterial'noi gipertonii? *Mnenie eksperta. Ros. med. zhurn.* 2012; 20: 1038–43. [in Russian]
42. Ткачева О.Н., Рунихина Н.К., Шарашкина Н.В. Торасемид: дополнительные преимущества применения при артериальной гипертензии у женщин в постменопаузе. Системные гипертензии. 2013; 2: 9–13. / Tkacheva O.N., Runikhina N.K., Sharashkina N.V. Torasemide: additional benefits for postmenopausal women with arterial hypertension. *System Hypertension*. 2013; 2: 9–13. [in Russian]
43. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2,5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. *Prog Pharmacol. Clin Pharmacol* 1990; 8: 211–20.
44. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.
45. Coca A. Long-term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 116A.
46. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Середина Е.М. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. Сердечная недостаточность. 2013; 14 (2): 55–62. / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Seredenina E.M. i dr. Sravnitel'naia effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida i furosemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. *Vliianie na markery fibroza miokarda. Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (2): 55–62. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Морозова Татьяна Евгеньевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и фармакотерапии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: temorozova@gmail.com

Юдина Ирина Юрьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова

Индивидуализация тактики фармакотерапии при гипертонических кризах

А.И.Пономарева¹, О.Г.Компаниец¹, О.Г.Ни², А.Э.Бабич^{✉3}, М.С.Строкань¹

¹ГБОУ ВПО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава России. 350063, Россия, Краснодар, ул. Седина, д. 4;

²ГБУЗ Краевая клиническая больница №2 Минздрава Краснодарского края. 350012, Россия, Краснодар, ул. Красных партизан, д. 6/2;

³ГБУЗ НИИ – Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В.Очаповского Минздрава Краснодарского края. 350029, Россия, Краснодар, ул. 1 Мая, д. 16

В статье освещаются основные принципы фармакотерапии гипертонических кризов с позиции последних зарубежных и отечественных клинических рекомендаций и индивидуализации применения быстродействующих антигипертензивных лекарственных средств. Обсуждаются ведение осложненных и неосложненных гипертонических кризов, купирование кризов у беременных и лиц, употребляющих психоактивные вещества.

Ключевые слова: осложненные и неосложненные гипертонические кризы.

✉anna-babich1@ya.ru

Для цитирования: Пономарева А.И., Компаниец О.Г., Ни О.Г. и др. Индивидуализация тактики фармакотерапии при гипертонических кризах. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 19–22.

Individual approach of pharmacotherapy in hypertensive crisis

A.I.Ponomareva¹, O.G.Kompaniec¹, O.G.Ni², A.E.Babich^{✉3}, M.S.Strokan¹

¹Kuban State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 350063, Russian Federation, Krasnodar, ul. Sedina, d. 4;

²Regional Clinical Hospital №2 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350012, Russian Federation, Krasnodar, ul. Krasnykh partizan, d. 6/2;

³Prof. S.V.Ochapovsky Clinical Hospital №1 of the Ministry of Health of the Krasnodar Region. 350029, Russian Federation, Krasnodar, ul. 1 Maia, d. 16

The article describes the basic principles of pharmacotherapy in case of hypertensive crisis from the position of the last foreign and domestic clinical recommendations and individualization of fast-acting antihypertensive drugs. We discuss the management of complicated or uncomplicated hypertensive crisis, arresting the crisis in pregnant women and people who use psychoactive substances.

Key words: complicated or uncomplicated hypertensive crisis.

✉anna-babich1@ya.ru

For citation: Ponomareva A.I., Kompaniets O.G., Ni O.G. et al. Individual approach of pharmacotherapy in hypertensive crisis. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 19–22.

Согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии/Всероссийского научного общества кардиологов гипертонический криз (ГК) определяется как остро возникшее выраженное повышение артериального давления (АД), сопровождающееся клиническими симптомами и требующее немедленного контролируемого его снижения с целью предупреждения или ограничения поражения органов-мишеней [1]. В 2013 г. аналогичное определение озвучено экспертами Европейского общества кардиологов с уточнением цифр систолического АД (САД) и диастолического АД (ДАД): к неотложным ситуациям при артериальной гипертензии (АГ) относится выраженное повышение САД или ДАД (>180 или >120 мм рт. ст. соответственно), сопровождающееся угрозой или прогрессированием поражения органов-мишеней, например, выраженными неврологическими знаками, гипертонической энцефалопатией, инфарктом головного мозга, внутричерепным кровоизлиянием, острой левожелудочковой недостаточностью, острым отеком легких, расслоением аорты, почечной недостаточностью или эклампсией [2].

Тактика лечения детерминирована разделением ГК на осложненные и неосложненные [1–4]. Осложненным ГК

называют состояние, вызванное выраженным повышением АД, сопровождающееся признаками повреждения органов-мишеней. Осложнения ГК: острый коронарный синдром (ОКС), острая левожелудочковая недостаточность, острая гипертоническая энцефалопатия, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), расслоение и/или разрыв аорты, преэклампсия и эклампсия, острая ретинопатия с кровоизлиянием в сетчатку глаза. Осложненный ГК требует экстренной госпитализации и парентерального введения гипотензивных препаратов с целью немедленного снижения АД, так как при этом состоянии развивается острое клинически значимое и потенциально фатальное повреждение органов-мишеней [4].

В терапии больных с **сочетанием клинической картины ГК и ОКС** следует отдавать приоритеты лекарствам, улучшающим прогноз обострения ишемической болезни сердца. В частности, помимо нормализации АД нитроглицерин и пропранолол снижают частоту развития неблагоприятных исходов ОКС. Используется Нитроспрей по 1–2 дозы аэрозоля 3 раза с интервалом 5 мин. Абсолютное противопоказание для применения нитратов при ОКС – предшествующий прием силденафила, варденафила, поскольку они усиливают гипотензивное действие нитратов. Тадалафил противопоказан при неконтролируемой АГ, необходимо проявлять осторожность при его назначении пациентам, принимающим α_1 -адреноблокаторы (α_1 -АБ), поскольку одновременное использование может привести к симптоматической артериальной гипотензии у некоторых больных [5]. Парентерально показан эналаприлат 1,25 мг/мл 1–2 мл внутривенно струйно. Необходимо снижение АД до «привычных» для пациента цифр.

Выраженный приступ удушья с затрудненным вдохом, появлением влажных хрипов в легких позволяет предполагать **осложнение криза острой левожелудочковой недостаточностью**. Препараты выбора в этой клинической ситуации: фуросемид 1% 4 мл внутривенно, при отсутствии мочеиспускания инъекция повторяется в той

КАРТА ЗДОРОВЬЯ
ПРОГРАММА ПОДДЕРЖКИ ПАЦИЕНТОВ

ЭКОНОМИЯ + ИНФОРМАЦИЯ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ + О ЗАБОЛЕВАНИИ
ОРИГИНАЛЬНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ЗДОРОВОМ ОБРАЗЕ ЖИЗНИ ПО ТЕЛЕФОНУ

8-800-555-91-05
И НА САЙТЕ **KARTAZDOROVIA.RU**

Информация предназначена для работников здравоохранения. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Имеются противопоказания. *Согласно условиям программы.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: Россия 125284 Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1. Тел.: +7 (495) 799 56 99, факс: +7 (495) 799 56 98. www.astrazeneca.ru PSP_579 618 011_17/11/2014

АстраЗенека Реклама

же дозе через 15–20 мин; Нитроспрей по 1–2 дозы аэрозоля 3 раза с интервалом 5 мин; эналаприлат 1,25 мг/мл 1–2 мл внутривенно струйно. Важно придать больному положение сидя с опущенными вниз руками и ногами, обеспечить надежный венозный доступ во время оказания помощи, госпитализировать в стационар на носилках в положении сидя. Целесообразно снижать АД до «привычных» цифр, у «нормотоника» оптимально – до 110/70 мм рт. ст. в течение 20 мин от начала лечения.

Сочетание приступа высоких цифр АД с выраженной общемозговой симптоматикой (головная боль, рвота, нарушение сознания, судороги) позволяет заподозрить осложнение ГК – **острую гипертоническую энцефалопатию**. Неотложная помощь заключается в парентеральной гипотензивной терапии (эналаприлат 1,25 мг/мл 1–2 мл внутривенно струйно; фуросемид 1% 4 мл внутривенно). При необходимости – купирование судорог: диазепам 0,5% 2–4 мл внутривенно или мидазолам 0,5% 1–3 мл внутривенно. Снижение АД должно производиться до 160–180/90–100 мм рт. ст. Дифференцировать ГК, осложненный острой гипертонической энцефалопатией с ишемическим инсультом, внутримозговым субарахноидальным кровоизлиянием, необходимо с помощью компьютерной или магнитно-резонансной томографии.

Крайне осторожно необходимо подходить к темпу снижения и целевым уровням АД у лиц с ГК с ОНМК, так как **АГ в острой стадии ишемического инсульта** является компенсаторным механизмом, направленным на увеличение церебрального перфузионного давления и обеспечение оксигенированной кровью зоны «ишемической полутени». У 70% пациентов проявления АГ в острой фазе инсульта купируются самостоятельно в течение первой недели. Не рекомендуется рутинное уменьшение АД в остром периоде инсульта. Первые 24 ч после острой церебральной ишемии допустимо АД до 220/110 мм рт. ст. После верификации типа инсульта становятся более определенными целевые значения снижения АД до 160–180/90–100 мм рт. ст.; при геморрагическом инсульте – до 160/90 мм рт. ст. Во время тромболизиса и первые 24 ч после него АД необходимо постоянно поддерживать менее 185/110 мм рт. ст. Следует избегать резкого снижения АД. При активном уменьшении АД необходимо контролировать уровень АД каждые 15 мин. Если осуществляется снижение АД, то целевая редукция составляет 15% в течение 24 ч. Темп уменьшения не быстрый, ориентировочно 5–10 мм рт. ст. в час в первые 4 ч, а затем на 5–10 мм рт. ст. за каждые 4 ч. Необходимо помнить, что нифедипин не используется из-за опасности резкого снижения АД, развития ишемического синдрома обкрадывания, а также возможности повышения внутричерепного давления [6]. При САД > 220 мм рт. ст. или ДАД > 120 мм рт. ст. вводят эналаприлат 1,25 мг/мл 1–2 мл внутривенно струйно. САД 200 мм рт. ст. и/или САД 120 мм рт. ст. допускает сублингвальный прием каптоприла 25 мг, однако при угнетении сознания у больного требуется парентеральное введение лекарств (эналаприлат 1,25 мг/мл 1–2 мл внутривенно струйно) [4]. Длительная пероральная антигипертензивная терапия при вновь установленной гипертонической болезни должна начинаться не ранее 24 ч от дебюта заболевания, так же, как и рестарт антигипертензивной терапии у пациентов, принимавших гипотензивные препараты до инсульта [6].

Особую сложность представляют собой **больные с сочетанной патологией**, требующие разнонаправленной тактики по темпу и целевым значениям АД. Для пациентов с ОНМК, сочетающимся с одним из следующих urgentных состояний – острый инфаркт миокарда и/или острая сердечная недостаточность, острая почечная недостаточность, гипертоническая энцефалопатия или диссекция аорты, действуют исключения из правил снижения АД при

ОНМК, в этом случае АГ следует лечить агрессивнее. Чем агрессивнее антигипертензивная терапия, тем чаще следует контролировать АД. Эксперты ESH/ESC в Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии (2013 г.) подчеркивают, что тактика ведения больных, кроме описанной для острого инсульта, основана в большей степени на опыте, так как рандомизированные клинические исследования, сравнивающие агрессивное и осторожное снижение АД, не проводились. Тактика терапии в каждом случае должна быть индивидуальной [2].

ГК, осложненный отслойкой сетчатки глаза, – это обусловленное АГ отделение внутренних слоев сетчатки от ее пигментного слоя, что проявляется внезапным нарушением или потерей зрения. Гипотензивная терапия проводится одним из препаратов для внутривенного введения со снижением АД до «привычных» значений.

ГК, осложненный расслоением или разрывом аорты, требует снижения АД в течение нескольких минут до достижения САД 100–120 мм рт. ст. в течение нескольких минут. Гипотензивная терапия на этапе скорой медицинской помощи при расслоении аорты направлена на остановку прогрессирования расслаивающей гематомы. Начинать терапию следует с урежения частоты сердечных сокращений (ЧСС) при помощи β-АБ. Рекомендован метопролол 0,1% 5 мл (5 мг) внутривенно за 2 мин с повторением (после контроля АД и ЧСС) каждые 5 мин до общей дозы 0,1% 15 мл (15 мг). При наличии у больного противопоказаний к применению β-АБ вводится верапамил 0,25% 2 мл внутривенно, этот препарат также имеет отрицательный хронотропный эффект. Основная цель использования данных препаратов – достижение ЧСС 60–80 уд/мин. При сохраняющейся АГ после введения предыдущих препаратов показан Нитроспрей 1–2 дозы аэрозоля каждые 5 мин. Нитраты вводят только после урежения ЧСС β-АБ или верапамилем, так как нитраты вызывают рефлекторную тахикардию [4].

Проблема возникновения ГК очень важна, поскольку известно, что развитие ГК сопряжено с ухудшением прогноза лиц с АГ. По данным отечественного ретроспективного многоцентрового исследования ОСАДА (Оптимальное Снижение Артериального Давления при неосложненных гипертонических кризах у больных с Артериальной гипертензией), даже неосложненные ГК способствуют значимому увеличению частоты и риска сердечно-сосудистых осложнений. Как правило, часто рецидивирующие и трудно купируемые ГК обусловлены неадекватностью амбулаторной терапии АГ, а также недостаточной приверженностью больных регулярной антигипертензивной терапии [7]. Достижение целевых цифр способствует улучшению регуляторно-адаптивных реакций организма [8], что, по-видимому, способствует урежению эпизодов неконтролируемых всплесков АД. Фармакоэпидемиологические наблюдения свидетельствуют о недостаточном использовании в реальной клинической практике фиксированных комбинаций лекарственных средств, а также диуретиков [9–11], несмотря на общепризнанность необходимости включения их в схему лечения в качестве обязательного компонента при рефрактерной гипертензии [2].

ГК составляют около 20% от всех причин вызовов скорой медицинской помощи [12].

Неосложненный ГК – состояние, при котором отмечают выраженное повышение АД, сопровождающееся появлением или усугублением клинических симптомов и требующее быстрого контролируемого снижения АД с целью предупредить повреждение органов-мишеней. Пациенты должны быть информированы врачом о лекарственных средствах для самостоятельного своевременного купирования кризов. Способность таких препаратов абсорбироваться сублингвально обеспечивает быстрое достижение терапевтической концентрации в системном кровотоке,

миную метаболизм в желудочно-кишечном тракте. Желательно обеспечивать снижение САД не более чем на 25% от исходного в течение часа. Наиболее частые препараты при кризах – каптоприл 25 мг (0,5–2,0 таблетки) и нифедипин 10 мг (1,0 таблетки), которые в сравнении с анаприлином обладают большей безопасностью, так как не имеют отрицательного хронотропного, инотропного и дромотропного эффекта, поэтому не снижают сократимость сердца, не усугубят брадикардию, атриовентрикулярную блокаду. Анаприлин является β -АБ, препаратом выбора при сопутствующей тахиформе нарушений ритма, ОКС [13]. Высокая безопасность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента обеспечила каптоприлу широкое применение как пациентами в качестве самопомощи при повышении АД, так и врачами в процессе оказания помощи при ГК. У больных в течение 6 мес и более, принимающих ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента для поддерживающего контроля АД, развивается «эффект ускользания», который проявляется отсутствием гипотензивного эффекта этих препаратов [4], в том числе эффекта каптоприла при ГК, что, возможно, потребует увеличения дозы с минимальной – 25 мг до 50 мг [5]. После снижения АД при неосложненном ГК госпитализация пациента обычно не требуется. Развитие ГК вне места проживания больного – показание к госпитализации.

Цифры АД не являются решающими для диагностики криза, но могут влиять на тактику терапии [4]. Так, использование таблетированных гипотензивных препаратов показало свою недостаточную эффективность при АД > 200/120 мм рт. ст., поэтому в большинстве случаев при таких значениях АД начинать оказание помощи следует с парентеральных форм введения. Возможно парентеральное введение эналаприлата 1,25 мг/мл 1–2 мл внутривенно струйно. В 2009 г. в России зарегистрирован α -АБ урапидил с рекомендацией применения при ГК внутривенно струйно или капельно (длительно, в положении лежа). Аналогично рефрактерной гипертензии при ГК препарат дозируется 10–50 мг (под контролем АД; ожидаемое снижение АД в течение 5 мин), возможно повторное введение внутривенно путем инфузии (капельно или непрерывно) с помощью перфузионного насоса. Поддерживающая доза (в среднем) – 9 мг/ч, т.е. 250 мг урапидила в 500 мл раствора для инфузий, максимально допустимое соотношение – 4 мг урапидила на 1 мл раствора для инфузий, вводится с максимальной начальной скоростью – 2 мг/мин в зависимости от АД [5]. Чрезмерное медикаментозное снижение АД может быть потенциально опасным у лиц с гемодинамически значимыми стенозами церебральных и коронарных артерий и при наличии кардиостимулятора с фиксированной частотой ритма. Применение анальгетиков для купирования головной боли при повышении АД не является обязательным мероприятием на этапе оказания помощи бригадой скорой помощи и требуется не более чем у 10% больных [4]. Некупированные своевременно ГК – показание к госпитализации больных.

У беременных повышение АД до 170/110 мм рт. ст. и более требует неотложной госпитализации, оптимально – в отделение интенсивной терапии с целью постоянного мониторинга АД и парентерального введения препаратов для быстрого снижения АД, при этом внутривенное введение препаратов безопаснее и предпочтительнее, чем пероральный или внутримышечный способы, так как позволяет предупредить развитие тяжелой гипотензии прекращением инфузии. АД рекомендуется снижать на 25% от исходного уровня в течение первых 2 ч и до нормализации его уровня в последующие 2–6 ч [14]. Взвешенность оценки соотношения влияния лекарственных средств в пользу для матери и рисков для плода (тератогенность, эмбриотоксичность) является необходимым условием фармакотерапии у беременных. По этому вопросу существуют про-

тивоположные мнения у врачей разных стран. Так, лабеталол лицензирован для использования при ГК у беременных в Англии и считается противопоказанным для этой цели в США, где препараты выбора – гидралазин и метилдопа [15]. В ряде исследований показан риск нейромышечной блокады при одновременном применении нифедипина и сульфата магния [16–18], однако другие авторы продемонстрировали допустимость их одновременного приема с учетом встречаемости нейромышечной блокады – менее 1% [19–22]. Известно, что грозное осложнение беременности – преэклампсия – ассоциировано с повышением АД > 170/100 мм рт. ст. На этом уровне АД развивается отек головного мозга, который приводит к эклампсии (развитию приступа генерализованных судорог или комы). В условиях скорой помощи необходимо при отсутствии судорог, ясном сознании и адекватном самостоятельном дыхании обеспечить наступление медикаментозного сна ингаляцией закиси азота (в соотношении с кислородом 1:1). Во время приступа судорог показаны диазепам 0,5% 2–4 мл внутривенно. Гипотензивная терапия при преэклампсии и эклампсии проводится одинаково с обеспечением надежного венозного доступа, вводится магния сульфат 25% 20 мл в 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида внутривенно капельно за 20 мин и при недостаточном гипотензивном эффекте магния сульфата – внутривенное введение эналаприлата 1,25 мг/мл 1–2 мл внутривенно струйно или дроперидола 0,25% 0,5–2,0 мл. Далее женщина госпитализируется на носилках в состоянии медикаментозного сна в положении на боку в акушерский стационар [4]. ГК у беременных являются наиболее частой причиной (до 40%) материнской и одной из главных причин перинатальной летальности [23]. В современном практическом руководстве о скорой и неотложной медицинской помощи [4] выделены типичные ошибки при ведении таких пациенток: ингаляция закиси азота во время приступа судорог; акцент на гипотензивной и седативной терапии при введении недостаточной дозы сульфата магния; отсутствие надежного венозного доступа; применение фуросемида; попытка госпитализации до купирования судорог, стабилизации АД и дыхания.

Традиционно считается, что ГК являются осложнением АГ. Быстрый дополнительный значительный подъем АД может быть спровоцирован физической и психической нагрузкой, приемом большого количества соли, жидкости, отменой медикаментозного лечения. В то же время ряд специалистов выделяют **ГК, связанные с применением психоактивных веществ**. Наиболее часто неотложная гипертензивная патология у потребителей психоактивных веществ встречается на фоне применения психостимуляторов, в частности производных фенилалкиламина – амфетамина, декстроамфетамина, метамфетамина, фенфетрамина, эфедрина, фентермина, псевдоэфедрина, норэфедрина, эфедрона, фепранона, фенметразина, мезокарба, производных пурина (кофеин), аминорекса, метиламинорекса, пемолина, бемитила, мазиндола, деанола [24]. Необходимо знать клиническое отличие нередких в последние годы кокаиновых ГК, так как неустойчивость данной причины криза приводит к фатально ошибочному выбору лекарственного препарата для его купирования. В частности, β -АБ, обычно широко и с успехом использующиеся в неотложной кардиологии, в данном случае могут привести к серьезным ятрогенным осложнениям. Кокаин – активный симпатомиметик, блокирует обратный захват адреналина и норадреналина, вызывая вазоконстрикцию и повышение АД. Накопление норэпинефрина в области постсинаптических α -адренергических рецепторов усиливает активность симпатической нервной системы, вызывает периферические токсические эффекты кокаина, включая сердечно-сосудистые осложнения [25]. Употребление кокаина на фоне высокой АГ может привести к

ОНМК. Ваготоническое действие кокаина обнаруживается только вначале реакцией транзиторной брадикардии, далее накопление катехоламинов детерминирует появление тахикардии и гипертензии. Ишемия миокарда – преимущественно вазоспастического генеза, поскольку кокаин вызывает коронарспазм в субэпикардиальной области, причем не только в участках, пораженных атеросклерозом, но и в интактных сегментах артерий. Кокаин – α -адреномиметик, поэтому применение β -АБ при интоксикации кокаином может привести к неконтролируемому увеличению α -адреномиметической активности и подъему АД, сопровождающемуся ишемией миокарда. Высоки также риски ОКС, расслоения аорты [26]. Спазм коронарных артерий, обусловленный кокаином, купируется фентоламином. Принципиально важно, что при кокаининдуцированной ишемии миокарда и АГ не показаны β -АБ, так как они способны усугубить спазм сосудов, увеличивая выраженность ишемии. Не рекомендуется также назначать комбинированный α - и β -АБ (карведилол), поскольку он вызывает β -адренергический эффект [27].

Таким образом, анализ рекомендаций ведения ГК свидетельствует о выборе лечебной тактики прежде всего в зависимости от наличия и вида сопутствующего поражения органов-мишеней и колеблется, в частности, от невмешательства или крайне осторожного снижения АД при остром инсульте до быстрого и агрессивного уменьшения АД при острой сердечной недостаточности с отеком легких или расслоении аорты [2, 4]. Некупированные своевременно ГК не только ухудшают прогноз пациентов, но и нередко требуют госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии, пребывание в которых с каждым годом сопряжено со все большими прямыми и косвенными затратами на лечение ассоциированных с АГ заболеваний [10, 28, 29]. Необходимо добиваться целевых уровней АД, убеждать пациентов в недопустимости необоснованных перерывов и нарушений в ежедневной схеме приема рекомендованных антигипертензивных лекарственных средств.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2008; 7 (6; Прил. 2). / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rekomendatsii Rossiiskogo meditsinskogo obshchestva po arterial'noi gipertenzii i Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2008; 7 (6; Pril. 2). [in Russian]
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K и др. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2013; 4. / Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. System Hypertension. 2013; 4. [in Russian]
3. Кобалава Ж.Д., Гудков К.М. Гипертензивные кризы: новое во взгляде на диагностику и лечение. Вестн. РУДН. 2003; 2: 38–50. / Kobalava Zh.D., Gudkov K.M. Gipertenzivnye krizy: novoe vo vzgliade na diagnostiku i lechenie. Vestn. RUDN. 2003; 2: 38–50. [in Russian]
4. Верткин А.Л., Свешников К.А., Якушев Д.Б. Скорая и неотложная медицинская помощь: практическое руководство. М.: ННПО скорой медицинской помощи, 2014. / Vertkin A.L., Sveshnikov K.A., Yakushev D.B. Skoraya i neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch': prakticheskoe rukovodstvo. M.: NNPO skoroi meditsinskoi pomoshchi, 2014. [in Russian]
5. Государственный реестр лекарственных средств. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> / Gosudarstvennyi reestr lekarstvennykh sredstv. <http://www.grls.rosminzdrav.ru/> [in Russian]
6. Кузнецов А.Н., Виноградов О.И. Ишемический инсульт. Диагностика, лечение, профилактика (карманный справочник). М.: РЕАН, 2014. / Kuznetsov A.N., Vinogradov O.I. Ishemicheskii insult. Diagnostika, lechenie, profilaktika (karmannyi spravochnik). M.: REAN, 2014. [in Russian]
7. Колос И.П., Чазова И.Е., Терещенко С.Н. и др. Риск развития сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с частыми гипертензивными кризами. Предварительные результаты многоцентрового ретроспективного исследования «случай–контроль» ОСАДА. Терапевт. арх. 2009; 9: 9–12. / Kolos I.P., Chazova I.E., Tereshchenko S.N. i dr. Risk razvitiia serdechno-sosudistykh

- oslozhenii u pacientov s chastymi gipertenzivnymi krizami. Predvaritel'nye rezul'taty mnogotsentrovogo retrospektivnogo issledovaniia «sluchai–kontrol'» OSADA. Terapevt. arkh. 2009; 9: 9–12. [in Russian]
8. Pokrovskii VM, Kompaniets OG. Influence of the level of blood pressure on the regulatory-adaptive state. Hum Physiol 2012; 38 (5): 539–42.
9. Пономарева А.Н., Одноволов О.Т., Компанец О.Г., Чернявская Д.Е. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии. Consilium Medicum. 2013; 15 (1): 11–4. / Ponomareva A.I., Odnovolov O.T., Kompaniets O.G., Cherniavskaya D.E. Kombinirovannaya farmakoterapiia arterial'noi gipertenzii. Consilium Medicum. 2013; 15 (1): 11–4. [in Russian]
10. Леонова М.В., Ерофеева С.Б., Быков А.В. Фармакоэкономический анализ антигипертензивной терапии: преимущества фиксированных комбинаций. Кардиология. 2008; 1: 43–50. / Leonova M.V., Erofeeva S.B., Bykov A.V. Farmakoekonomicheskii analiz antigipertenzivnoi terapii: preimushchestva fiksirovannykh kombinatsii. Kardiologiya. 2008; 1: 43–50. [in Russian]
11. Компанец О.Г., Аверин Е.Е. Приоритеты выбора диуретиков при лечении гипертензивной болезни: доказательная медицина, рекомендательные документы и реальная клиническая практика. Системные гипертензии. 2013; 1: 62–5. / Kompaniets O.G., Averin E.E. Priorities for choosing diuretics in the treatment of hypertensive disease: Evidence-based medicine, recommendation documents, and real clinical. System Hypertension. 2013; 1: 62–5. [in Russian]
12. Гуревич М.А. Диагностика и дифференцированное лечение гипертензивных кризов. Справ. поликли. врача. 2004; 5. / Gurevich M.A. Diagnostika i differentsirovannoe lechenie gipertenzivnykh krizov. Sprav. poliklin. vracha. 5. [in Russian]
13. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств (формулярная система). Под ред. А.Г.Чучалина. М.: Эхо, 2014. / Federal'noe rukovodstvo po ispol'zovaniu lekarstvennykh sredstv (formuliarnaia sistema). Pod red. A.G.Chuchalina. M.: Ekho, 2014. [in Russian]
14. Российские рекомендации. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности. Рос. кардиол. журн. 2013; 4 (102; Прил. 1). / Rossiiskie rekomendatsii. Diagnostika i lechenie serdechno-sosudistykh zabolevanii pri beremennosti. Ros. kardiolog. zhurn. 2013; 4 (102; Pril. 1). [in Russian]
15. Гипертензивные кризы – подходы к лечению. Аптека. 2001; 1 (272). / Gipertenzivnye krizy – podkhody k lecheniiu. Apteka. 2001; 1 (272). [in Russian]
16. Ales K. Magnesium plus nifedipine. Am J Obstet Gynecol 1990; 162: 288.
17. Waisman GD, Mayorga LM, Camera MI et al. Magnesium plus nifedipine: potentiation of hypotensive effect in preeclampsia? Am J Obstet Gynecol 1988; 159: 308–9.
18. Ben-Ami M, Giladi Y, Shalev E. The combination of magnesium sulphate and nifedipine: a cause of neuromuscular blockade. Br J Obstet Gynaecol 1994; 101: 262–3.
19. Hypertension Guideline Committee and approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SCOG). Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy No. 206 March 2008.
20. Magee LA, Mirmirani S, Li J et al. Therapy with both magnesium sulfate and nifedipine does not increase the risk of serious magnesium-related maternal side effects in women with preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2005; 193: 153–63.
21. Altman D, Carroli G, Duley L et al. Do women with pre-eclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Maggie Trial: a randomised placebo-controlled trial. Lancet 2002; 359: 1877–90.
22. Scardo JA, Vermillion ST, Hogg BB, Newman RB. Hemodynamic effects of oral nifedipine in pre-eclamptic hypertensive emergencies. Am J Obstet Gynecol 1996; 175: 336–8; discussion 338–40.
23. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Лечение и профилактика артериальной гипертензии, вызванной беременностью. Кардиология. 1997; 37 (6): 65–71. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. Lechenie i profilaktika arterial'noi gipertenzii, vyzvannoi beremennost'iu. Kardiologiya. 1997; 37 (6): 65–71. [in Russian]
24. Гипертензивные кризы. Под ред. С.Н.Терещенко, Н.Ф.Плавунува. М.: МЕДпресс-информ, 2011. / Gipertenzivnye krizy. Pod red. S.N.Tereshchenko, N.F.Plavunova. M.: MEDpress-inform, 2011. [in Russian]
25. Веселовская Н.В., Коваленко А.Е. Наркотики. Свойства, действие, фармакокинетика, метаболизм. Пособие для работников наркологических больниц, наркодиспансеров, химико-токсикологических и судебно-химических лабораторий. М.: Трида-Х, 2000; с. 91–3. / Veselovskaia N.V., Kovalenko A.E. Narkotiki. Svoistva, deistvie, farmakokinetika, metabolism. Posobie dlia rabotnikov narkologicheskikh bol'nits, narkodispanserov, khimiko-toksikologicheskikh i sudebno-khimicheskikh laboratorii. M.: Triada-X, 2000; s. 91–3.
26. Пятницкая И.Н. Общая и частная наркология: руководство для врачей. М.: Медицина. 2008; с. 309–10. / Piatnitskaia I.N. Obshchaia i chastnaia narkologiya: rukovodstvo dlia vrachei. M.: Meditsina. 2008; s. 309–10. [in Russian]
27. Волчкова Н.С., Субханкулова С.Ф. Вторичная артериальная гипертензия: механизмы развития и тактика лечения. Лечение и профилактика. 2013; 3 (7). / Volchkova N.S., Subkhankulova S.F. Vtorichnaia arterial'naia gipertenzia: mekhanizmy razvitiia i taktika lecheniia. Lechenie i profilaktika. 2013; 3 (7). [in Russian]
28. Яхно Н.Н., Виленский Б.С. Инсульт как медико-социальная проблема. Рус. мед. журн. 2005; 12: 807–15. / Iakhno N.N., Vilenskii B.S. Insult' kak mediko-sotsial'naia problema. Rus. med. zhurn. 2005; 12: 807–15. [in Russian]
29. Путилина М.В., Солдатов А.М. Церебральные инсульты в старческом возрасте: особенности клинической картины, течение, лечение. Междунар. неврол. журн. 2006; 3: 11–7. / Putilina M.V., Soldatov A.M. Tserebralnye insulty v starcheskom vozraste: osobennosti klinicheskoi kartiny, techenie, lechenie. Mezhdunar. nevrol. zhurn. 2006; 3: 11–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пonomareva Asya Igorevna – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ
Компанец Ольга Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ
Ни Оксана Геннадьевна – зав. отд. клин. фармакологии ГБУЗ ККБ №2
Бабич Анна Эдуардовна – врач-терапевт ГБУЗ НИИ – ККБ №1 им. проф. С.В.Очаповского. E-mail: apna-babich1@ya.ru
Строкань Маргарита Станиславовна – ординатор каф. клин. фармакологии и функциональной диагностики фак-та повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО КубГМУ

Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений

А.А.Кириченко✉

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Неблагоприятное влияние высокой частоты сердечных сокращений (ЧСС) на течение ишемической болезни сердца (ИБС) хорошо известно. Высокая ЧСС может приводить к несоответствию между возросшей потребностью миокарда в кислороде и способностью к адекватному увеличению коронарного кровотока. Приведен обзор исследований, направленных на изучение возможности урежения ЧСС снижать количество приступов стенокардии у пациентов с ИБС, влиять на риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений. Показано, что ограничение ЧСС при стенокардии улучшает самочувствие пациентов, переносимость ими физических нагрузок. Однако не все классы препаратов оказывают влияние на прогноз при ИБС.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, частота сердечных сокращений, стенокардия, прогноз.

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириченко А.А. Ишемическая болезнь сердца и контроль частоты сердечных сокращений. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–25.

Ischemic heart disease and heart rate monitoring

А.А.Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

The adverse effect of rapid heart rate (HR) at the course of ischemic heart disease (IHD) is well known. Rapid HR can lead to a mismatch between the increased oxygen needs of the myocardium and the ability to adequate increase in coronary blood flow. We showed the review of the studies concerning ivabradine, aimed at the exploring the opportunities of HR reduction, the reduction of angina pectoris attacks in patients with IHD, the influence on the risk of death and cardiovascular complications. We showed that the reduction of heart rate in patients with angina pectoris should improve patient state of health, exercise tolerance, but did not significantly affect prognosis.

Key words: ischemic heart disease, heart rate, angina pectoris, prognosis.

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

For citation: Kirichenko A.A. Ischaemic heart disease and heart rate monitoring. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 23–25.

Одним из важнейших достижений кардиологии является постепенное снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Наметилась такая тенденция и в России. Оценка вклада разных лечебных и профилактических стратегий в наблюдаемые изменения смертности [1] показала, что совершенствование методов лечения является важным компонентом уменьшения фатальных осложнений у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) [2–4].

В российских и международных рекомендациях подчеркивается, что для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений реко-

мендуется использовать лекарственные препараты, улучшающие прогноз. Поэтому больным со стенокардией при отсутствии противопоказаний рекомендуется назначать в первую очередь β -адреноблокаторы (β -АБ), несмотря на сопоставимость их антиангинального эффекта с пролонгированными нитратами и антагонистами кальция.

Эффективность β -АБ во многом обусловлена их способностью урежать частоту сердечных сокращений (ЧСС).

Неблагоприятное влияние высокой ЧСС на течение ИБС хорошо известно. ЧСС – одно из основных значений, определяющих величину

ну работы сердца и потребность миокарда в кислороде. Высокая ЧСС может приводить к несоответствию между возросшей потребностью миокарда в кислороде и способностью к адекватному увеличению коронарного кровотока. Поскольку кровообращение в миокарде осуществляется главным образом во время диастолы, тахикардия ведет и к укорочению периода перфузии миокарда, усугубляя ограничивающее влияние на кровоток стенозов коронарных артерий.

Именно этими факторами (уменьшение работы левого желудочка и улучшение условий коронарной перфузии) определяется способность урежающих ЧСС препаратов значительно улучшать самочувствие больных со стенокардией напряжения, повышать переносимость ими физической нагрузки и даже уменьшать вероятность развития инфаркта миокарда (ИМ).

Наиболее изучены в этом плане две группы препаратов: β -АБ и недигидропиридиновые антагонисты кальция.

β -АБ рекомендуются всем больным с диагнозом стенокардии при отсутствии противопоказаний. В многочисленных исследованиях было показано, что β -АБ существенно уменьшают вероятность внезапной смерти, повторного ИМ и увеличивают общую продолжительность жизни больных, перенесших ИМ. β -АБ значительно улучшают прогноз жизни больных в том случае, если ИБС осложнена сердечной недостаточностью (СН).

Так, в двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное исследование биспролола (Конкор®) CIBIS II, выполненное в нескольких европейских странах, в том числе и в России, были включены 2647 стабильных больных с хронической СН (ХСН) III, IV функционального класса по New York Heart Association (NYHA) с фракцией выброса левого желудочка (ФВЛЖ) не более 35%, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и мочегонные средства в качестве базовой терапии. Доза биспролола титровалась от 1,25 до 10 мг. Планировался 3-летний период наблюдения. Основная цель исследования заключалась в оценке влияния лечения биспрололом на смертность больных с СН. Исследование было прекращено досрочно после проведения второго промежуточного анализа. Средняя продолжительность наблюдения составила к тому времени 1,3 года. В группе активного лечения общая смертность оказалась почти в 2 раза меньше, чем в группе плацебо (11,8% против 17,3%, $p < 0,0001$), частота внезапной смерти на фоне приема биспролола также была достоверно ниже – 3,6% против 6,3%, $p < 0,0011$. На результаты не оказывали влияние возраст и исходная тяжесть заболевания [5].

По результатам исследования The β -blockers pooling project (объединенные данные по всем препаратам данной группы), в группе больных, получавших β -АБ, было установлено достоверное снижение смертности. По этой причине принято считать, что β -АБ способны снижать смертность, особенно за счет профилактики внезапной сердечной смерти и ИМ даже среди больных без ИМ в анамнезе [6].

На эффект этих препаратов при стабильной стенокардии можно рассчитывать лишь в том случае, если при их назначении достигают отчетливой блокады β -адренорецепторов. Для этого необходимо поддерживать ЧСС покоя в пределах 55–60 уд/мин. У больных с более выраженной стенокардией можно уменьшать ЧСС до 50 уд/мин при условии, что такая брадикардия не вызывает неприятных ощущений и не развивается атриовентрикулярная блокада [7].

Недигидропиридиновые антагонисты кальция используют вместо β -АБ в тех случаях, когда последние противопоказаны (тяжелая хроническая обструктивная болезнь легких, выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей). В исследовании MDRIT с участием 2466 больных назначение дилтиазема достоверно снижало риск повторного ИМ, но не влияло на общую смертность. В специально организованном исследовании INVEST использование верапамила и атиенолола было в одинаковой степени эффективно в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений [8].

Недавно был создан новый класс антиангинальных препаратов — ингибиторы If-каналов клеток синусового узла, селективно урежающие синусовый ритм. Их первый представитель ивабрадин показал выраженный антиангинальный эффект, сопоставимый с эффектом β -АБ. Этот препарат рекомендуется больным с противопоказаниями к β -АБ или при невозможности принимать β -АБ из-за побочных эффектов. Появились данные об усилении антиишемического эффекта при добавлении ивабрадина к атиенололу при безопасности этой комбинации.

Первые исследования с ивабрадином (INITIATIVE, ASSOCIATE) были направлены на изучение возможности ивабрадина снижать количество приступов стенокардии у пациентов с ИБС.

В многоцентровом двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании INITIATIVE [9] проводилось сравнение β -АБ с ивабрадином. В исследование были включены 939 пациентов с хро-

нической ИБС. Пациенты рандомизированы на группу атиенолола (50 мг в день в течение 4 нед с последующим увеличением дозы до 100 мг в день, в течение 12 нед) и группу ивабрадина (5 мг 2 раза в день в течение 4 нед с последующим увеличением дозы до 7,5 или 10 мг 2 раза в день, в течение 12 нед). Атиенолол и ивабрадин в одинаковой степени снижали ЧСС. Как атиенолол, так и ивабрадин снижали количество приступов стенокардии на 2/3 в сравнении с исходным.

В рандомизированном контролируемом исследовании ASSOCIATE [10] было показано, что по данным тредмил-теста при добавлении ивабрадина к β -АБ атиенололу у пациентов со стабильной стенокардией увеличивается переносимость физических нагрузок. 889 пациентов с ИБС, получающих 50 мг атиенолола в день, были разделены на группу с дополнением ивабрадина (5 мг 2 раза в день в течение 2 мес с переходом на 7,5 мг 2 раза в день в течение еще 2 мес) и группу без такого дополнения. Пациентам проводился тредмил-тест через 2 и 4 мес для оценки времени до появления симптомов. В группе «атиенолол + ивабрадин» отмечалось большее время до наступления симптомов как через 2, так и через 4 мес. При этом увеличение времени до наступления симптомов составило 24,3±65,3 с в группе «атиенолол + ивабрадин» и 7,7±63,8 с в группе монотерапии атиенололом ($p < 0,001$) через 4 мес лечения.

Исследования с ивабрадином BEAUTIFUL (morBidity-mortality EvAlUaTion of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary disease and left-ventricULar dysfunction), SHIFT и SIGNIFY были направлены на изучение его возможного влияния на риск смерти и сердечно-сосудистых осложнений.

В рандомизированном контролируемом исследовании BEAUTIFUL [11] участвовали 10 917 пациентов с ИБС и систолической дисфункцией (ФВЛЖ < 40%).

Анализ выживаемости пациентов в группе плацебо показал, что у пациентов с ЧСС 70 уд/мин был выше риск сердечно-сосудистой смерти (на 34%, $p = 0,0041$), госпитализации из-за ХСН (на 53%, $p < 0,0001$), госпитализации по поводу острого ИМ (на 46%, $p = 0,0066$), также таким пациентам требовалось больше операций по реваскуляризации миокарда (38%, $p = 0,0037$) [12].

При анализе результатов лечения у пациентов с ЧСС > 70 уд/мин не было выявлено разницы по наступлению первичной конечной точки (сердечно-сосудистая смерть, госпитализация из-за острого ИМ или из-за декомпенсации ХСН) в группах ивабрадина и плацебо. Однако в группе ивабрадина был ниже риск наступления ИМ (относительный риск — ОР 0,64, 95% доверительный интервал — ДИ 0,49–0,84, $p = 0,001$) и ниже потребность в проведении реваскуляризации миокарда (ОР 0,70, 95% ДИ 0,52–0,93, $p = 0,016$) [11].

В рандомизированном контролируемом исследовании SHIFT [13] были включены 6558 пациентов с ХСН II–IV функционального класса (II – 49%, III – 50%, IV – 2%) по NYHA и ФВЛЖ ≤ 35% и ЧСС покоя 70 уд/мин и более. Первичная конечная точка: смерть или госпитализация из-за ХСН. Анализ результатов лечения показал, что у пациентов с ЧСС 75 уд/мин, получавших ивабрадин, в сравнении с получавшими плацебо было достоверное снижение риска первичной конечной точки (ОР 0,76, 95% ДИ 0,68–0,85, $p < 0,0001$), смерти от всех причин (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,96, $p = 0,0109$) и сердечно-сосудистой смерти (ОР 0,83, 95% ДИ 0,71–0,97, $p = 0,0166$) [14].

В исследовании SIGNIFY [15] проверялась гипотеза о том, что у пациентов со стабильной ИБС, не имеющих клинических симптомов СН, уменьшение ЧСС с помощью ивабрадина приведет к снижению смертности и частоты сердечно-сосудистых событий. В качестве первичной конечной точки были выбраны сердечно-сосудистая смерть или нефатальный ИМ. В исследование были включены 19 102 пациента с ИБС и ФВЛЖ ≥ 45% и ЧСС ≥ 70 уд/мин [12 049 больных (63%) имели стенокардию II функционального класса и более]. Пациенты были разделены на группы, получавшие ивабрадин и плацебо. Дозу ивабрадина/плацебо титровали с целью достижения ЧСС 55–60 уд/мин (при этом максимальная доза ивабрадина была 10 мг 2 раза в день, что выше, чем в исследованиях BEAUTIFUL и SHIFT).

Результат: отмечалось снижение ЧСС (через 3 мес лечения в группе ивабрадина ЧСС была 60,7±9,0, в группе плацебо – 70,6±10,1 уд/мин). Время наблюдения за пациентами составило 27,8 мес.

Не было выявлено разницы в частоте наступления первичной конечной точки между группами ивабрадина и плацебо (6,8 и 6,4%; ОР 1,08; 95% ДИ 0,96–1,20; $p = 0,20$). При этом в подгруппе пациентов со стенокардией II функционального класса и более (12 049 пациентов) у получавших ивабрадин был выше риск наступления первичной конечной точки [7,6% против 6,5% (ОР 1,18; 95% ДИ 1,03–1,35; $p = 0,02$)]. Кроме того, у больных, принимавших ивабрадин в дозе 20 мг/сут, достоверно чаще имела место брадикардия, а у тех пациентов, которые получали его в комбинации с верапамилом, было отмечено ухудшение течения ИБС.

В группе ивабрадина отмечалось большее число пациентов, у которых уменьшился функциональный класс стенокардии на фоне лечения – 24 и 18,8% соответственно ($p=0,01$).

Таким образом, ограничение ЧСС при стенокардии с помощью ивабрадина может улучшить самочувствие пациентов, но не оказывает заметного влияния на их прогноз. Это вполне ожидаемо, так как на прогноз влияет целый ряд других факторов: артериальная гипертензия, нарушения ритма и т.д. Но было бы излишним упрощением сводить антиишемические эффекты β -АБ только к урежению ЧСС. ЧСС на фоне терапии β -АБ является показателем адекватности блокады β -адренергических рецепторов и ограничения повреждающего действия гиперактивации симпатической системы (гиперкатехоламинемии). Улучшение прогноза может быть связано с другими эффектами, обусловленными применением β -АБ, помимо урежения ЧСС.

1. Антигипертензивный эффект за счет ослабления центральных адренергических влияний, снижения сердечного выброса, ингибирования продукции ренина и ангиотензина II.

Ведь артериальная гипертензия является одним из основных факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. Она оказывает прямое воздействие на стенку артерий: нарушая вазодилатирующую и антитромботическую функции эндотелия, вызывает ремоделирование сосудистой стенки с увеличением ригидности артерий, способствует прогрессированию атеросклероза, повышает риск разрыва атеросклеротических бляшек. В совокупности эти факторы увеличивают риск неблагоприятных клинических исходов при ИБС.

2. β -АБ препятствуют развитию стресс-индуцированной гипергликемии и блокируют выброс свободных жирных кислот из жировой ткани, вызываемый катехоламинами.

В качестве объяснений установленного неблагоприятного влияния стресс-индуцированной гипергликемии на течение ИБС рассматривается усиление оксидативного стресса. Полагают, что относительная инсулиновая недостаточность и инсулинорезистентность сопровождаются нарушениями окисления глюкозы как в зонах ишемии, так и в нормально кровоснабжаемых участках сердца с увеличением метаболизма жирных кислот. Данная инверсия метаболизма способствует прогрессированию ишемии, снижению контрактильности миокарда и развитию аритмий [16].

3. Антиаритмический эффект является результатом как прямого электрофизиологического действия β -АБ, вызывающего снижение ЧСС и порога спонтанной деполяризации эктопических водителей ритма, удлинение рефрактерного периода атриовентрикулярного узла [17], так и способности β -АБ с жирорастворимыми свойствами проникать через гематоэнцефалический барьер и ослаблять центральные адренергические влияния, увеличивая вариабельность ритма сердца [16, 18].

Способность β -АБ улучшать прогноз наиболее наглядно проявляется у **пациентов с высоким риском сердечно-сосудистой смерти**. Несколько больших продолжительных исследований с участием более 35 тыс. пациентов показали, что использование β -АБ у выздоравливающих после острого ИМ улучшает выживаемость на 20–25% в связи со снижением сердечной смертности, внезапной кардиальной смерти [19–21]. В регистре CRUSADE, мониторировавшем лечение пациентов с нестабильной стенокардией и ИМ без подъема сегмента ST, которым были назначены β -АБ, в 509 госпитализованных США с 2001 по 2004 г., отмечено 34% снижение госпитальной смертности [22]. Причем способность β -АБ благоприятно влиять на выживаемость пациентов демонстрируется и на фоне современных методов лечения ИБС. Данные исследований PAMI (Primary Angioplasty in AMI), Stent-PAMI, Air-PAMI and CADILLAC (Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications) продемонстрировали снижение смертности в случаях, когда β -АБ были назначены перед первичным чрескожным вмешательством [23–25].

Заключение

Таким образом, контроль ЧСС у пациентов, страдающих стенокардией, безусловно, оказывает благоприятное влияние на выраженность стенокардии, улучшает переносимость физических нагрузок. У пациентов со сниженной сократительной способностью левого желудочка применение β -АБ или ивабрадина улучшает выживаемость.

Однако у пациентов со стенокардией напряжения и сохранной систолической функцией левого желудочка только урежения ЧСС, несмотря на улучшение клинического состояния, оказалось недо-

статочно для снижения сердечно-сосудистой смертности и улучшения выживаемости. β -АБ сохраняют свое значение препаратов первой линии для лечения стенокардии напряжения – стабильной, а также прогрессирующей и постинфарктной, вследствие своего разнотипного влияния на многие факторы, определяющие как клиническое состояние, так и прогноз заболевания.

Литература/References

1. Capewell S, Morrison CE, McMurray JJ. Contribution of modern cardiovascular treatment and risk factor changes to the decline in coronary heart disease mortality in Scotland between 1975 and 1994. *Heart* 1999; 81: 380–6.
2. Aspelund T, Gudnason V, Magnusdottir BT et al. Analysing the large decline in coronary heart disease mortality in the Icelandic population aged 25–74 between the years 1981 and 2006. *PLoS One* 2010; 5 (11): e13957.
3. Palmieri L, Bennett K, Giampaoli S, Capewell S. Explaining the decrease in coronary heart disease mortality in Italy between 1980 and 2000. *Am J Public Health* 2010; 100 (4): 684–92.
4. Ford ES, Capewell S. Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health* 2011; 32: 5–22.
5. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. CIBIS-II Investigators and Committees. *Lancet* 1999; 353 (9146): 9–13.
6. The Blocker Pooling Project Research Group. The betablocker pooling project (BBPP): subgroup findings from randomized trial in post infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8–16.
7. Steg PG, Himbert D. Unmet medical needs and therapeutic opportunities in stable angina. *Eur Heart J Suppl* 2005; 7(Suppl. H): h7–h15.
8. Стрюк Р.И. Клиническое обоснование применения фиксированной комбинации бисопролола с аmlодипином при артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (1): 23–5. [in Russian]
9. Tardif JC, Ford I, Tendera M et al. INITIATIVE Investigators. Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 2005; 26 (23): 2529–36.
10. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T. ASSOCIATE Study Investigators. Efficacy of the I(f) current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
11. Fox K, Ford I, Steg PG 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; 372: 807–16.
12. Fox K, Ford I, Steg PG et al. BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9641): 817–21.
13. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376 (9744): 875–85.
14. Böhm M, Borer J, Ford I et al. Heart rate at baseline influences the effect of ivabradine on cardiovascular outcomes in chronic heart failure: analysis from the SHIFT study. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (1): 11–22.
15. Fox K, Ford I, Steg PG et al. SIGNIFY Investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371: 1091–9.
16. Руднов В.А. Клиническая значимость и возможные пути коррекции гипергликемии при критических состояниях. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (7): 54–61. / Rudnov V.A. Klinicheskaya znachimost' i vozmozhnye puti korektsii giperгликемии pri kriticheskikh sostoyaniyakh. *Consilium Medicum*. 2006; 8 (7): 54–61.
17. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакология β -адреноблокаторов. Мат-лы XII науч.-практ. конф. Московской ассоциации кардиологов « β -Адреноблокаторы: современные аспекты применения в кардиологии». М., 1997. / Belousov Yu.B. Klinicheskaya farmakologiya β -adrenoblokatorov. Mat-ly XII nauch.-prakt. konf. Moskovskoi assotsiatsii kardiologov « β -Adrenoblokatory: sovremennyye aspekty primeneniya v kardiologii». М., 1997. [in Russian]
18. Горбунов В.В., Алексеев С.А., Зайцев Д.Н. Влияние бета-адреноблокатора третьего поколения – небиволола на вариабельность ритма сердца у больных нестабильной стенокардией. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 6: 55–6. / Gorbunov V.V., Alekseev S.A., Zaitsev D.N. Vlianiye beta-adrenoblokatora tret'ego pokoleniya – nebiivolola na variabel'nost' ritma serdtsa u bol'nykh nestabil'noi stenokardiei. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2001; 6: 55–6. [in Russian]
19. Freemantle N, Cleland J, Young P et al. Beta blockade after myocardial infarction. Systematic review and meta regression analysis. *BMJ* 1999; 1730–7.
20. Harjai KJ, Stone GW, Boura J et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 655–60.
21. Pedersen TR. Six-year follow-up of the Norwegian Multicenter Study on Timolol after Acute Myocardial Infarction. *Engl J Med* 1985; 313: 1055–8.
22. Miller CD, Roe MT, Mulgund J et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007; 120: 685–92.
23. Harjai KJ, Stone GW, Boura J et al. Effects of prior beta-blocker therapy on clinical outcomes after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003; 91: 655–60.
24. Halkin A, Nikolsky E, Aymong E et al. The survival benefit of periprocedural beta-blockers in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty is determined by use of these drugs before admission. *Am J Cardiol* 2003; 92 (Suppl. 1): 228L.
25. Kernis SJ, Arguya KJ, Boura J et al. Does beta-blocker therapy improve clinical outcomes of acute myocardial infarction after successful primary angioplasty? A pooled analysis from the primary angioplasty in myocardial infarction-2 (PAMI-2), No surgery on-site (noSOS), stent PAMI and Air PAMI trials. *Circulation* 2003; 108 (Suppl. IV): 416–7.

Особенности применения петлевого диуретика торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью

А.Г.Овчинников✉

Научно-диспансерный отдел Института клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а

Статья посвящена проблеме применения петлевых диуретиков у лиц с компенсированной сердечной недостаточностью, т.е. больных, не имеющих очевидных признаков задержки жидкости в организме, когда назначение диуретиков не представляется столь бесспорным, как у отечных пациентов. Рассмотрены механизмы формирования высокого давления наполнения левого желудочка у этих больных, показана возможность коррекции давления наполнения и, соответственно, улучшения функционального статуса пациентов с помощью петлевых диуретиков; обсуждены преимущества использования в таких условиях петлевого диуретика с дополнительными антифибротическими свойствами торасемида по сравнению с другими петлевыми, а также тиазидными диуретиками.

Ключевые слова: сердечная недостаточность, давление наполнения левого желудочка, петлевой диуретик, торасемид.

✉artcardio@mail.ru

Для цитирования: Овчинников А.Г. Особенности применения петлевого диуретика торасемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 26–32.

The characteristics of torasemide – loop diuretic application in patients with compensated heart failure

A.G.Ovchinnikov✉

Scientific dispensary department of A.L.Myasnikov Institute of Clinical Cardiology, Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15a

The article deals with the application of loop diuretics in patients with compensated heart failure – the patients without the signs of fluid retention, when diuretics application doesn't seem undoubted as in case of patients with edema syndrome. We discussed the mechanisms of formation of left ventricular filling high pressure in these patients; the possibility of filling pressure correction and, consequently, the improvement of the functional status of patients using loop diuretics; the advantages of using these loop diuretics under such conditions with additional antifibrotic characteristics of torsemide in comparison with other loop diuretics, as well as with thiazide diuretics.

Key words: heart failure, left ventricular filling pressure, loop diuretic, torasemide.

✉artcardio@mail.ru

For citation: Ovchinnikov A.G. The characteristics of torasemide – loop diuretic application in patients with compensated heart failure. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 26–32.

Задержка жидкости как основа патогенеза сердечной недостаточности

Тактика лечения больных с хронической сердечной недостаточностью (СН) во многом зависит от выраженности симптомов заболевания, прежде всего – выраженности одышки. В свою очередь выраженность одышки напрямую зависит от величины давления наполнения левого желудочка (ЛЖ). Высокое давление наполнения представляет собой универсальный механизм сердечной одышки: чем выше давление наполнения, тем тяжелее одышка. Поэтому для того чтобы уменьшить одышку, необходимо добиться снижения давления наполнения, прежде всего за счет снижения венозного возврата к сердцу. Хотя ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и сердечные гликозиды способствуют выведению из организма натрия и воды, у большинства больных с СН поддержание должного натриевого баланса возможно лишь с помощью диуретиков. Из всех препаратов, используемых для лечения СН, именно диуретики в наибольшей степени улучшают переносимость нагрузки и качество жизни больных.

Диуретики увеличивают объем выделяемой мочи и экскрецию натрия, поэтому часто используются для выведения избытка жидкости при обострении СН, когда имеется значительное увеличение объема циркулирующей крови. Это и приводит к повышению давления наполнения желудочков, причем вне зависимости от состояния их диастолической функции. Так, в условиях декомпенсации гемодинамики (обострения СН) повышение давления наполнения может наблюдаться у больных, имеющих незначительную диастолическую дисфункцию желудочков: из-за задержки жидкости в организме и централизации гемодинамики желудочка, образно выражаясь, захлебываются кровью. В этой ситуации внутривенное введение диуретиков позволяет быстро ликвидировать венозный застой и улуч-

шить самочувствие больных. При легкой СН (т.е. при нормальном давлении наполнения ЛЖ) диуретики обычно не назначают. Сложнее с компенсированными больными (т.е. не имеющими признаков задержки жидкости в организме), у которых СН протекает с повышением давления наполнения ЛЖ.

О повышении давления наполнения можно косвенно судить по наличию у больного псевдонормального или рестриктивного типа наполнения ЛЖ, постоянной формы мерцательной аритмии или тканевого доплеровского соотношения $E/e' \geq 15$. Согласно мнению большинства экспертов, в такой ситуации диуретики показаны, поскольку устраняют основной субстрат одышки – высокое давление наполнения. Однако в реальной практике больным с высоким давлением наполнения ЛЖ диуретики на ежедневной основе не назначают. Согласно ретроспективному анализу, проведенному в Научно-диспансерном отделе ИКК им. А.Л.Мясникова, из 823 больных с высоким давлением наполнения ЛЖ петлевые диуретики регулярно принимали лишь 6 человек!

О необходимости назначения диуретиков компенсированным больным с высоким давлением наполнения ЛЖ косвенно сказано в совместных рекомендациях Американского колледжа кардиологии и Американской ассоциации по изучению заболеваний сердца, посвященных лечению СН. Согласно этим рекомендациям, диуретики показаны всем больным с хронической СН, у которых, несмотря на прием ИАПФ и β -адреноблокаторов в оптимальной дозе, сохраняется одышка [1]. Поскольку большинство случаев сердечной одышки связано с повышением давления наполнения ЛЖ в покое или при физической нагрузке, данное утверждение можно перефразировать следующим образом: диуретики показаны всем больным с хронической СН, у которых, несмотря на прием ИАПФ и β -адреноблока-

Рис. 1. Механизм положительного влияния диуретиков на функцию ЛЖ.



торов в оптимальной дозе, сохраняется высокое давление наполнения ЛЖ.

Механизм повышения давления наполнения в «хронических» условиях представляет собой компенсаторную реакцию организма в ответ на выраженную диастолическую дисфункцию ЛЖ. Эта компенсаторная реакция направлена на поддержание адекватного наполнения неподатливого (ригидного) желудочка и связана главным образом с субклиническим увеличением объема циркулирующей крови (не сопровождающимся клиническими или рентгенологическими признаками венозного застоя). При выраженной диастолической дисфункции ЛЖ страдает его наполнение, и сердце не в состоянии поддерживать адекватный приток сердечного выброса при физической нагрузке, что через барорефлекторный контур приводит к спазму вен, задержке воды и централизации кровообращения. За счет этой компенсаторной реакции обеспечивается наполнение ригидного желудочка. Однако это происходит ценой затруднения оттока крови от легких и возникновения одышки. Поэтому у таких больных обычно отсутствуют классические признаки СН (влажные хрипы в легких, отеки, асцит и т.д.), однако они испытывают выраженную одышку.

Диуретики как эффективный способ снижения давления наполнения

Несмотря на свой, казалось бы, компенсаторный характер, высокое давление наполнения ассоциируется с неблагоприятным прогнозом [2], что указывает на необходимость бороться с этим повышением и говорит в пользу избыточности данной компенсаторной реакции. Условно говоря, для обеспечения должного наполнения ригидного желудочка было бы достаточно повысить давление наполнения, например, на 4 мм рт. ст., а оно повышается на 10 мм рт. ст. Один из самых эффективных способов снижения давления наполнения – гемодинамическая разгрузка сердца с помощью диуретиков. При этом основной целью является устранение избыточного повышения давления наполнения (чтобы уменьшить одышку), не затрагивая при этом истинно компенсаторного повышения давления наполнения (иначе может развиваться синдром недостаточного наполнения желудочка).

Считается, что у компенсированных больных прием диуретиков уменьшает выраженность симптомов, а также улучшает функцию ЛЖ (рис. 1) и переносимость физической нагрузки. К сожалению, до настоящего времени крупных исследований по оценке эффективности длительного

приема диуретиков у больных с хронической СН не проводилось, что не позволяет судить о влиянии этих препаратов на прогноз заболевания. Считается, что диуретики, эффективно устраняя симптомы застоя и улучшая переносимость физической нагрузки, не улучшают выживаемость больных с СН (исключение составляет спиронолактон в низких дозах) [3, 4]. Во многом это связано с выраженной активацией нейрогуморальных систем на фоне гиповолемии, развивающейся при использовании диуретиков в высоких дозах, что может способствовать прогрессированию СН. Однако, как было показано в метаанализе клинических исследований по использованию диуретиков у больных с СН, назначение этих препаратов в поддерживающей дозе сопровождается снижением смертности на 76% (отношение шансов 0,24 при 95% доверительном интервале 0,07–0,83; $p=0,02$) и необходимости в госпитализации из-за ухудшения СН на 93% (отношение шансов 0,07 при 95% доверительном интервале 0,01–0,52; $p=0,01$) [5].

У больных с выраженной диастолической дисфункцией ЛЖ кривая давление/объем носит экспоненциальный характер и ближе к концу диастолы резко устремляется вверх, что означает существенное увеличение давления в ответ на незначительный прирост объема. Поэтому, для того чтобы добиться значимого снижения давления наполнения, достаточно лишь незначительно уменьшить объем наполнения ЛЖ (его преднагрузку). У компенсированных больных с выраженной диастолической дисфункцией этого можно достичь при помощи тиазидных диуретиков или малых доз петлевых диуретиков. В условиях СН предпочтение следует отдавать петлевым диуретикам, особенно при умеренной/тяжелой форме заболевания или почечной недостаточности. По сравнению с тиазидными диуретиками петлевые характеризуются [6]:

- 1) более мощным мочегонным эффектом (обеспечивают экскрецию 20–25% натрия от общего количества в первичной моче по сравнению с 5–10% у тиазидных диуретиков);
- 2) меньшей потерей калия на единицу натрийуреза;
- 3) сохранением диуретического эффекта при почечной недостаточности.

Кроме того, снижая концентрацию ионов натрия в интерстициальном пространстве мозгового вещества почек (именно здесь располагаются петли Генле юкстамедуллярных нефронов), петлевые диуретики уменьшают движущую силу для реабсорбции воды в собирательных трубочках, причем даже в присутствии антидиуретического гормона. Уменьшение реабсорбции воды в собирательных

трубочках, в свою очередь, приводит к образованию мочи, практически изотонической по отношению к плазме. Именно этим объясняется высокий клиренс воды петлевых диуретиков по сравнению с тиазидными. Наконец, для того чтобы получить такой же диуретический эффект, как при использовании поддерживающих доз петлевых диуретиков, тиазидные необходимо применять в высоких дозах, что чревато риском развития гипотонии.

Различия между петлевыми и тиазидными диуретиками нашли отражение в концепции «потолка» действия диуретиков (рис. 2). Считается, что петлевые диуретики обладают высоким «потолком» действия и повышение дозы почти всегда будет сопровождаться усилением диуретического эффекта. Это имеет принципиальное значение при тяжелой СН и олигурии, когда необходимый диуретический ответ может быть получен с помощью все большего увеличения дозы петлевого диуретика. В отличие от этого тиазидные диуретики обладают низким «потолком» действия, когда пик диуреза достигается на сравнительно низких дозах и последующее увеличение дозы не будет сопровождаться сколь-нибудь значимым приростом диуреза. Это ограничивает применение тиазидных диуретиков лишь начальными стадиями СН.

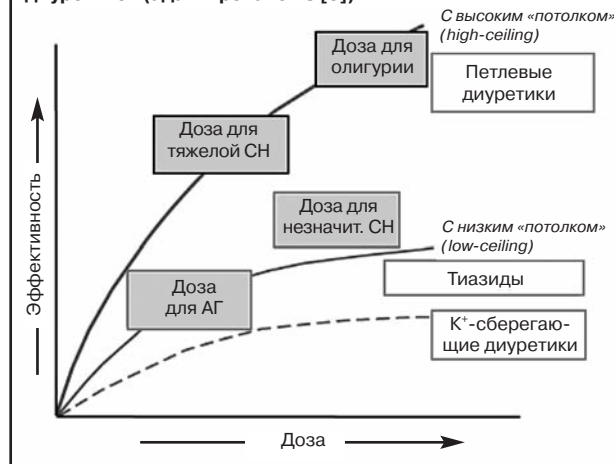
У компенсированных больных с высоким давлением наполнения ЛЖ петлевые диуретики следует использовать в малых (поддерживающих) дозах, т.е. в тех дозах, при которых исключен выраженный мочегонный эффект. Как было сказано, при низкой податливости желудочков адекватное их наполнение во многом обеспечивается за счет высокого давления в предсердиях (высокого венозного возврата), и избыточный диурез чреват уменьшением наполнения желудочков и снижением сердечного выброса. С учетом отсутствия необходимости в массивном диурезе подбор дозы петлевых диуретиков следует начинать с минимального уровня. По мере необходимости дозу повышают до достижения желаемого эффекта. Максимальная суточная доза для торасемида равняется 200 мг, фуросемида – 600 мг, хотя понятно, что в большинстве случаев достичь необходимого клинического эффекта удастся при существенно меньших дозах. У больных с СН диуретики следует использовать лишь в сочетании с нейрогормональными антагонистами, что, с одной стороны, будет предотвращать активацию симпатoadренальной и ренин-ангиотензиновой системы в ответ на мочегонное действие диуретиков, а с другой – препятствовать прогрессированию дисфункции сердца.

Избыточный диурез может приводить к снижению артериального давления и переносимости физической нагрузки, появлению слабости и нарушению функции почек. Гипотония обычно проходит после уменьшения дозы диуретика. Однако чаще всего гипотония и преренальная азотемия, возникающие на фоне приема диуретиков, протекают бессимптомно. В таких случаях необязательно уменьшать дозу диуретика, особенно если у больного имеются признаки задержки жидкости в организме. Более того, у больных с выраженной хронической СН небольшое повышение содержания креатинина и мочевины в крови обычно свидетельствует о полном устранении застойных явлений!

Торасемид как препарат выбора среди диуретиков при лечении СН

Основное предназначение диуретиков в условиях СН – уменьшение объема циркулирующей крови, в результате чего снижается давление наполнения и уменьшается выраженность симптомов. Однако, поскольку высокое давление наполнения у больных с СН (особенно с диастолической формой заболевания) связано с низкой податливостью ЛЖ, преимущество будут иметь диуретики, которые не только контролируют венозный возврат к сердцу, но и улучшают механические свойства миокарда (умень-

Рис. 2. Концепция высокого и низкого «потолка» действия диуретиков (адаптировано из [6]).



шают содержание коллагена). Из петлевых диуретиков подобным эффектом обладает торасемид. Первое косвенное клиническое подтверждение способности торасемида оказывать антифибротическое действие получили M.Yamato и соавт., которые выявили улучшение диастолической функции ЛЖ у больных с умеренной систолической СН [8]. Непосредственный же антифибротический эффект торасемида был продемонстрирован в исследовании V.Lopez и соавт., где препарат вызывал реверсию фиброза миокарда у больных с СН, что проявлялось в виде уменьшения объемной фракции коллагена в миокарде [9]. Способность торасемида уменьшать выраженность фиброза при СН была подтверждена и в ряде экспериментальных моделей, что достигалось за счет уменьшения выработки альдостерона – одного из основных эндогенных стимуляторов синтеза коллагена – и предотвращения его взаимодействия с соответствующими рецепторами [10–12]. Это может иметь принципиальное значение как раз в лечении больных с выраженной СН, при которой прогрессирование заболевания во многом связано с фиброзом миокарда.

То, что антифибротический эффект торасемида имеет самостоятельное клиническое значение, было показано в исследовании TORIC, где у больных с хронической СН торасемид превосходил фуросемид по влиянию на прогноз заболевания [13]. В этом исследовании 1377 больных с умеренной СН (II–III функционального класса – ФК по классификации Нью-Йоркской ассоциации по изучению сердечных заболеваний) в течение 1 года принимали торасемид 10 мг/сут (n=778), фуросемид – 40 мг/сут (n=527) или другие диуретики (n=72) в дополнение к средствам стандартной терапии по поводу СН. Хотя исследование изначально не рассматривалось как испытание по оценке влияния препаратов на смертность, прием торасемида ассоциировался с достоверным снижением риска смерти на 52% по сравнению с приемом фуросемида и других диуретиков (рис. 3, а). Кроме того, в группе приема торасемида у большего числа больных отмечалось снижение ФК СН по сравнению с группой фуросемида и других диуретиков (у 46 и 37% соответственно; $p<0,01$). В другом открытом рандомизированном исследовании, проведенном в США, 234 больных с систолической хронической СН, которым в поликлинике по месту жительства был выписан фуросемид, в течение 1 года продолжили прием фуросемида (n=113) или были переведены на прием торасемида (n=121). В группе приема торасемида реже возникала необходимость в госпитализации из-за обострения СН ($p=0,03$), ровно как и госпитализации из-за любого сердечно-сосудистого осложнения ($p=0,04$) [14].

Помимо способности оказывать антифибротическое действие торасемид обладает рядом других преимуществ

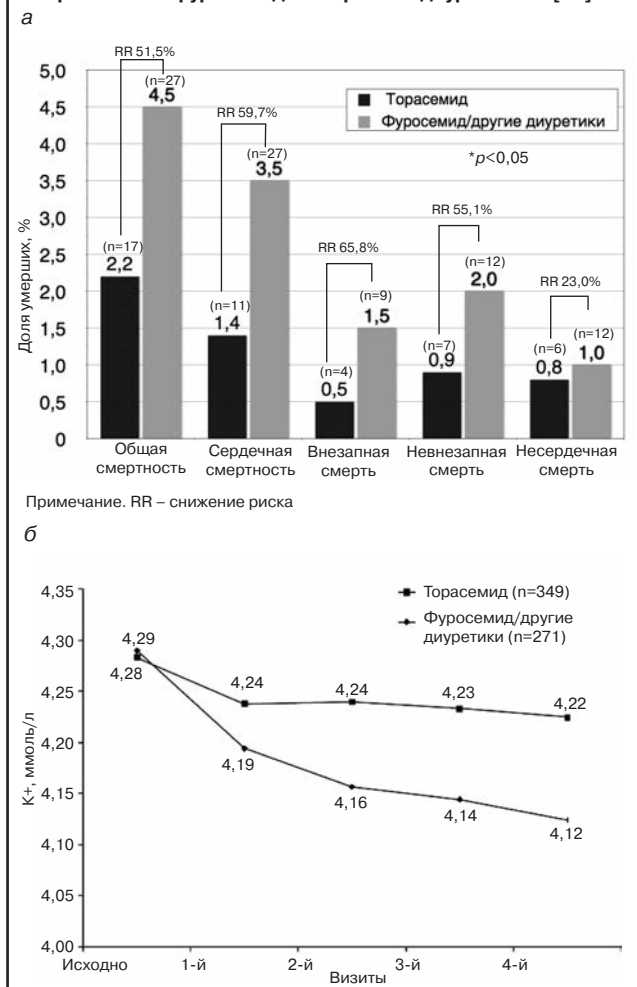
по сравнению с фуросемидом, что может иметь принципиальное значение именно у больных с СН.

Во-первых, торасемид при приеме внутрь имеет более высокую биодоступность (>80%) по сравнению с фуросемидом (от 40 до 70%). Это различие главным образом связано с высокой абсорбцией торасемида в кишечнике, которая составляет 80–100%. В отличие от этого абсорбция фуросемида носит менее предсказуемый характер и колеблется от 10 до 100%. Поэтому, назначая больному с СН фуросемид, всегда следует помнить об этой особенности препарата, из-за нее необходимый диуретический ответ может отсутствовать по причине элементарной невозможности препарата достичь точки своего приложения – толстого сегмента восходящей части петли Генле. У больных с СН всасываемость фуросемида страдает главным образом из-за отека слизистой оболочки кишечника, особенно на фоне высокого центрального венозного давления (тяжелой сердечной недостаточности) и правожелудочковой СН. Поэтому в таких случаях предпочтение следует отдавать торасемиду.

Во-вторых, торасемид действует на протяжении 12–16 ч, в то время как фуросемид – лишь на протяжении 6–8 ч, что диктует необходимость назначать препарат по меньшей мере дважды в день. В противном случае высок риск недостаточного диуретического ответа. Дело в том, что петлевыми диуретиками присуще внутреннее самоограничение, напрямую вытекающее из основного механизма их действия. После мочегонного действия диуретиков неминуемо снижается скорость клубочковой фильтрации, что активирует ряд механизмов, направленных на задержку ионов натрия и воды, – происходит постепенное снижение пикового натрийуреза (так называемый феномен торможения); рис. 4. В основе этого феномена лежит компенсаторное усиление реабсорбции натрия и воды в проксимальных отделах нефрона. Кроме того, уменьшение объема циркулирующей крови приводит к активации симпатoadреналовой системы (через барорефлекс) с последующим снижением почечного кровотока и стимуляцией выработки ренина и реабсорбцией ионов натрия на протяжении всего нефрона. При длительном приеме диуретиков возникает стойкий дефицит ионов натрия, однако со временем их выведению начинают препятствовать почечные компенсаторные механизмы, которые уравнивают выведение натрия с его потреблением. К ним относят активацию симпатической и ренин-ангиотензиновой системы, снижение артериального давления (приводит к уменьшению прессорного натрийуреза), гипертрофию клеток канальцевого эпителия и повышение образования белков-переносчиков, а также, возможно, изменения синтеза натрийуретических гормонов. Поэтому при приеме фуросемида вслед за периодом усиленного натрийуреза следует период усиленной постдиуретической задержки натрия, что в конечном счете сводит на нет натрийуретическое действие препарата. Постдиуретическая задержка натрия особенно выражена у больных, употребляющих большое количество соли. Для того чтобы преодолеть феномен торможения, необходимо назначать фуросемид в 2–3 приема или использовать торасемид как препарат с большей продолжительностью натрийуретического действия.

В-третьих, торасемид в меньшей степени, чем фуросемид, выводит из организма ионы кальция, магния и калия (по крайней мере на малых дозах). Так, в упомянутом исследовании TORIC торасемид реже вызывал гипокалиемию по сравнению с фуросемидом и другими диуретиками [13]. В группе торасемида реже отмечалось отклонение содержания калия в крови от нормы (ниже 3,5 или выше 5,0 ммоль/л) по сравнению с группой фуросемида и других диуретиков (соответственно у 13 и 18% больных; $p=0,013$). За время наблюдения в обеих группах отмеча-

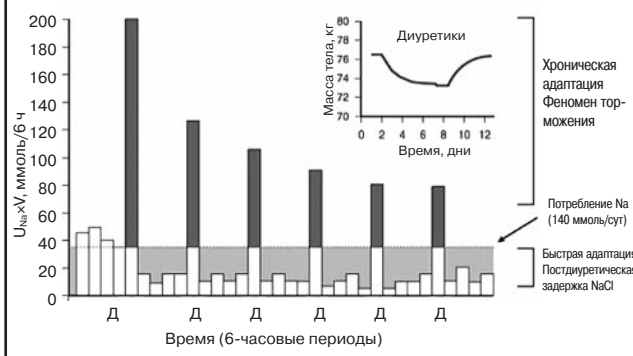
Рис. 3. Результаты исследования TORIC: прием торасемида сопровождался снижением смертности больных с хронической СН (а) и в меньшей степени влиял на уровень калия в крови (а) по сравнению с фуросемидом и прочими диуретиками [13].



лось достоверное снижение содержания калия в крови от исходной величины, однако в группе торасемида оно снизилось в меньшей степени (см. рис. 3, б), при этом калиевые добавки в группе торасемида назначали реже, чем в группе фуросемида и других диуретиков (соответственно в 3 и 30% случаев).

Итак, у больных с компенсированной СН повышение давления наполнения ЛЖ достигается за счет субклинической гиперволемии, представляющей собой компенсаторную реакцию организма в ответ на низкую податливость ЛЖ. В этих условиях наибольшего эффекта следует ожидать от торасемида как препарата, влияющего на оба этих процесса: торасемида устраняет гиперволемию (за счет диуретического эффекта) и одновременно с этим уменьшает жесткость миокарда (за счет своего антифибротического действия). В связи с этим мы провели исследование, в котором приняли участие 67 больных с компенсированной хронической СН и высоким давлением наполнения ЛЖ (псевдонормальным или рестриктивным типом наполнения по данным эхокардиографии), но без клинических признаков задержки жидкости в организме (без влажных хрипов в легких, отеков, асцита, увеличения печени). Нормальную фракцию выброса ЛЖ имели 58% больных. Пациенты были случайным образом распределены в группы приема петлевых диуретиков: торасемида – Диувер, фармацевтическая фирма «Тева» (n=35), или фуросемида – Лазикс, фармацевтическая фирма «Санофи-Авентис» (n=32). Препараты были назначены сроком на 6 мес в дополнение к средствам стандартной терапии по поводу СН. С учетом отсутствия необходимости в массивном диурезе подбор дозы петлевых диуретиков начинался с мини-

Рис. 4. Влияние фуросемида на экскрецию ионов натрия ($U_{Na} \times V$). Столбики отражают натрийурез через каждые 6 ч. Д – время приема диуретика. Пунктирная линия – количество натрия, потребляемого с пищей. Та часть столбика, которая превышает пунктирную линию (закрашенный участок), указывает на величину положительного баланса натрия (выведение натрия из организма превышает его поступление). Заштрихованная область ниже пунктирной линии указывает на величину отрицательного баланса натрия после прекращения мочевого эффекта диуретиков. Суммарный суточный баланс натрия – это разница между заштрихованной областью ниже пунктирной линии (постдиуретическая задержка натрия) и закрашенным участком выше пунктирной линии (натрийрез, связанный с приемом диуретика). Хроническая адаптация проявляется в виде уменьшения пика натрийуреза (феномен торможения) и постепенного смещения к нулевому балансу. На вставке показана динамика массы тела больного при приеме петлевого диуретика, по ней обычно судят о внеклеточном объеме жидкости. Уже через 6–8 дней постоянного приема петлевых диуретиков достигается состояние равновесия (адаптировано из [16]).



мального уровня: с 5 мг/сут в случае торасемида и 10 мг/сут – фуросемида. Повышение дозы осуществляли с шагом в 2 нед и прекращали в случае появления у больного чего-либо одного:

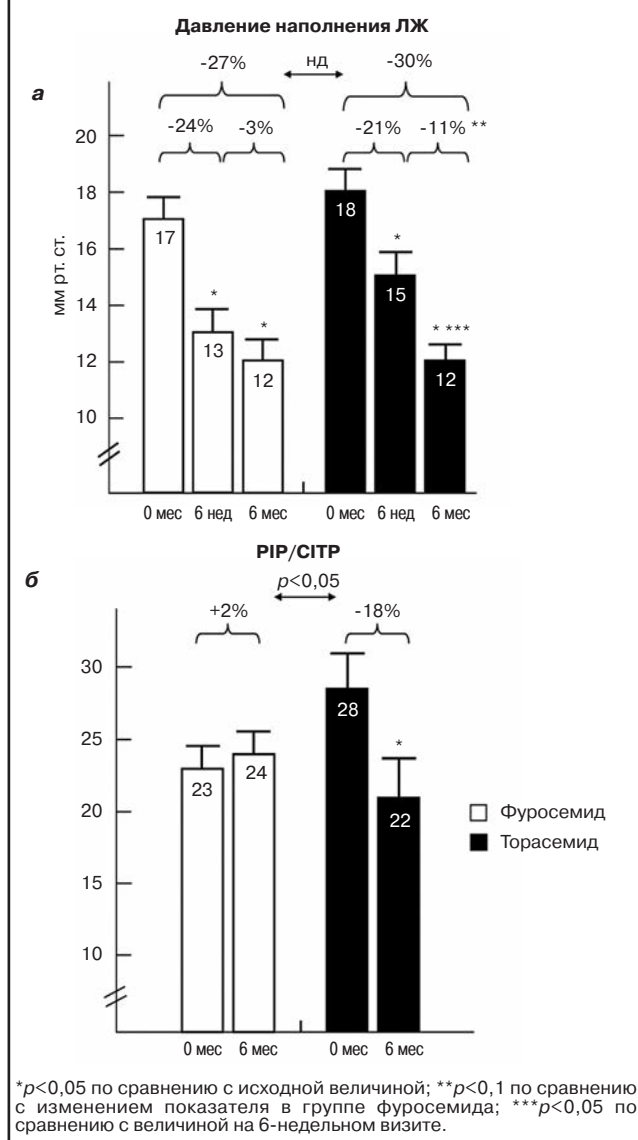
- признаков недостаточного наполнения ЛЖ (слабости, тахикардии, гипотонии, преренальной азотемии и др.);
- значимого уменьшения одышки (переход к I ФК СН);
- значимого снижения давления наполнения ЛЖ (изменение типа его наполнения от псевдонормального/рестриктивного к замедленному расслаблению).

Прием петлевых диуретиков у наших больных сопровождался достоверным снижением давления наполнения ЛЖ (рис. 5, а), что у большинства больных привело к снижению ФК СН (у 79% больных из группы торасемида и 73% – фуросемида) и улучшению типа наполнения ЛЖ (у 76% больных из группы торасемида и 70% – фуросемида). То, что именно снижение давления наполнения ЛЖ лежит в основе улучшения переносимости нагрузок у компенсированных больных с исходно высоким давлением наполнения, доказывается практически полным совпадением доли больных, у которых отмечалось снижение ФК, с долей больных, достигших улучшения типа наполнения ЛЖ.

Несмотря на то что снижение давления наполнения отмечалось в обеих группах, торасемид оказывал более выраженное влияние на этот показатель (см. рис. 5, а). С учетом сопоставимого диуретического ответа при использовании фуросемида и торасемида в эквивалентных дозах (средние дозы для торасемида и фуросемида в нашем исследовании составили соответственно 11,6 и 31,0 мг/сут, т.е. $\approx 1:3$) все эти различия можно объяснить наличием у торасемида дополнительного механизма влияния на функцию сердца, не связанного с его диуретическим действием, а именно антифибротического эффекта.

И действительно, лишь прием торасемида сопровождался снижением соотношения концентраций в крови маркера синтеза коллагена С-концевого пропептида проколлагена I типа (PIP) к маркеру распада коллагена С-концевого телопептида коллагена I типа (CITP), что свидетельствует о смещении баланса коллагена в сторону

Рис. 5. Снижение давления наполнения ЛЖ (а) и биохимического соотношения РІР/СІТР (б) при приеме петлевых диуретиков у больных с компенсированной СН и высоким давлением наполнения ЛЖ.



его разрушения. Считается, что это соотношение интегрирует в себе изменения скорости синтеза и распада коллагена (рис. 5, б). Интересно, что, изменяя содержание маркера синтеза коллагена РІР, торасемид практически не повлиял на содержание маркеров распада коллагена СИР. Это согласуется с общепринятым мнением, согласно которому антифибротический эффект торасемида реализуется главным образом через подавление синтеза коллагена [15].

Естественно, мочегонный и антифибротический эффекты торасемида проявляются в разные сроки лечения. Первый возникает сразу после приема начальной дозы, второй – гораздо позже (напомним, что обновление волокон коллагена происходит за 6–9 мес). В настоящем исследовании основные различия между препаратами по влиянию на давление наполнения ЛЖ пришлось на период нахождения больных на поддерживающей дозе диуретиков – период, в течение которого мы были вправе ожидать максимального антифибротического эффекта торасемида, для реализации которого, естественно, потребовалось определенное время (в нашем случае – 6 мес) и который мог быть обнаружен лишь тогда, когда основной эффект петлевых диуретиков – мочегонный – пошел на убыль (см. рис. 5, а).

Патофизиологические основы длительного приема диуретиков при СН

Считается, что основная сложность, с которой приходится сталкиваться при приеме петлевых диуретиков у больных с высоким давлением наполнения ЛЖ, – относительно узкий диапазон их терапевтического действия. Это связано с тем, что диастолическая порция кривой давление/объем неподатливого желудочка имеет крутой наклон и незначительное уменьшение объема наполнения приводит к существенному снижению давления наполнения. Снижение же давления наполнения больше требуемого чревато развитием синдрома фиксации сердечного выброса (или синдрома недостаточного наполнения желудочка). В легких случаях этот синдром проявляется в виде повышенной утомляемости, тахикардии и ортостатической гипотонии, а в более тяжелых – в виде артериальной гипотонии (АГ), олигурии (преренальной азотемии), задержки в организме воды и соли (за счет активации ренин-ангиотензиновой системы), развитием толерантности к диуретикам.

Чаще всего синдром фиксации возникает при избыточном диурезе, а также в ситуациях, когда повышение давления наполнения отсутствует или минимально (как у больных с незначительной СН) или, наоборот, когда высокое диастолическое давление имеет крайне важное значение для наполнения ЛЖ (как у больных с рестриктивным типом наполнения). Для минимизации риска развития этого синдрома мы использовали малые начальные дозы препаратов (торасемид с 5 мг, фуросемид с 20 мг), а также тактику медленного повышения дозы. И это принесло свои плоды: в исследовании не было зафиксировано ни одного случая артериальной гипотонии, и лишь у 3 больных из группы торасемида и 2 – фуросемида отмечалось повышение частоты сердечных сокращений более чем на 10 уд/мин по сравнению с исходной величиной. Отклонение уровня креатинина в сыворотке от нормы за период подбора дозы было выявлено лишь у 12% больных из группы торасемида и 17% – фуросемида.

Более того, тот факт, что у большинства наших больных снижение давления наполнения ЛЖ сопровождалось улучшением типа наполнения ЛЖ, сводит риск развития синдрома недостаточного наполнения желудочка практически до нуля. Дело в том, что улучшение типа наполнения ЛЖ при гемодинамической разгрузке сердца происходит за счет улучшения сократимости левого предсердия. При приеме диуретиков снижается как пред-, так и постнагрузка на левое предсердие (объем крови, притекающий по легочным венам, и уровень давления в желудочке в момент предсердной систолы соответственно), что способствует улучшению сократимости предсердия и повышению роли предсердной систолы в наполнении ЛЖ – происходит восстановление «предсердной подкачки». Именно об этом свидетельствует переход от псевдонормального и рестриктивного типов наполнения ЛЖ к типу с замедленным расслаблением. Поэтому снижение давления сопровождается активацией предсердной подкачки, которая в данном случае берет на себя основную роль в наполнении ЛЖ. Чем больше снижается давление наполнения, тем в большей степени активизируется предсердная подкачка и, наоборот, чем меньшего снижения давления наполнения удастся достичь, тем в меньшей степени восстанавливается сократимость предсердия. В результате при любом раскладе наполнение ЛЖ будет оставаться на одном и том же уровне. Поэтому если снижение давления наполнения сопровождается улучшением типа наполнения ЛЖ, риск синдрома недостаточного наполнения желудочка практически равен нулю. Если же по тем или иным причинам активации предсердной подкачки не происходит, как, например, у больных с мерцательной аритмией, то чуть

большее, чем необходимо, снижение давления наполнения чревато развитием синдрома недостаточного наполнения ЛЖ.

Таким образом, всем больным с компенсированной хронической СН (т.е. без признаков задержки жидкости в организме) и высоким давлением наполнения ЛЖ показан прием петлевых диуретиков в тщательно подобранной дозе. При этом предпочтение следует отдавать торасемиду (Диувер, «Тева») как диуретику, способному улучшать механические свойства миокарда за счет уникального антифибротического эффекта. Для того чтобы избежать возникновения синдрома недостаточного наполнения ЛЖ, необходимо использовать малую начальную дозу препарата (5 мг Диувера), а также тактику медленного повышения дозы.

Литература/References

1. Yancy C, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; 62: e147.
2. Faris R, Flather M, Purcell H et al. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003838.
3. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al, for the Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
4. Pitt B, Williams G, Remme W et al. The EPHEsus trial: eplerenone in patients with heart failure due to systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction. *Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Study. Cardiovasc Drugs Ther* 2001; 15: 79–87.
5. Meta-Analysis Research Group in Echocardiography (MeRGE) AMI Collaborators. Independent prognostic importance of a restrictive left ventricular filling pattern after myocardial infarction: an individual patient meta-analysis: Meta-Analysis Research Group in Echocardiography acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 2591–8.
6. Opie L, Kaplan N. Diuretics. In: L. Opie, B. Gersh (eds): *Drugs for the heart* (6th ed). Elsevier Saunders 2005; p. 80–103.
7. Азизова А.Г., Овчинников А.Г., Агеев Ф.Т. Сравнительное влияние торасемида и фуросемида на клинический статус и диастолическую функцию левого желудочка у больных с компенсированной сердечной недостаточностью и высоким давлением наполнения левого желудочка. *Сердечная недостаточность*. 2011; 12: 326–32. / Azizova A.G., Ovchinnikov A.G., Ageev F.T. Sravnitel'noe vliianie torasemida i furosemida na klinicheskii status i diastolicheskuiu funktsiiu levogo zheludochka u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu i vysokim davleniem napolneniia levogo zheludochka. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 12: 326–32. [in Russian]
8. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ J* 2003; 67: 384–90.
9. López B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2028–35.
10. Uchida T, Yamanaga K, Kido H et al. Diuretic and vasodilating actions of torasemide. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl. 2): 14–7.
11. Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al. Anti-aldosteronergic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 26: 145–50.
12. Goodfriend T, Ball D, Oelkers W, BKh V. Torsemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63: 45–50.
13. Cosin J, Díez J. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
14. Murray M et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513–20.
15. López B, González A, Beaumont J et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 859–67.
16. Ellison D. Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure. *Cardiology* 2001; 96: 132.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Овчинников Артем Германович – д-р мед. наук, НДО ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: artcardio@mail.ru

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»

115054, Россия, Москва, ул. Валовая, д. 35

Тел. +7 (495) 644-22-34 | Факс +7 (495) 644-22-35 | www.teva.ru

Пресс-релиз

FDA одобряет ивабрадин для пациентов с хронической сердечной недостаточностью

Первый пероральный препарат для лечения хронической сердечной недостаточности, одобренный FDA за последние 10 лет

Press release

FDA approves ivabradine to treat patients with chronic heart failure

Сюрен, Франция, 16 апреля 2015 г. Сегодня компания «Лаборатории Сервье» объявила о том, что компания «Амджен», обладатель коммерческих прав на ивабрадин (Прокоролан®) в США, вчера получила разрешение от Управления по контролю за продуктами питания и лекарствами (Food and Drug Administration – FDA) на реализацию продукта под торговым названием Корланор® для лечения хронической сердечной недостаточности (ХСН).

Это первое новое одобрение по ХСН в США за последнее десятилетие.

ХСН – состояние, от которого страдают 5,7 млн американцев, является серьезным медицинским и экономическим бременем.

В июле 2013 г. «Амджен» получила коммерческие права на ивабрадин компании «Лаборатории Сервье». По условиям соглашения компания «Лаборатории Сервье» также получила европейские права на продажу препарата омекамтив мекарбил компании «Амджен», сердечного активатора миозина, проходящего в настоящий момент вторую фазу исследования по показанию «сердечная недостаточность».

«Одобрение FDA ивабрадина знаменует важный шаг в общемировом признании данной молекулы, созданной в исследовательском центре «Сервье», чтобы обратить внимание на сердечно-сосудистые заболевания, которые все еще являются основными проблемами общественного здравоохранения», – заявил Эммануэль Канет, старший исполнительный вице-президент по исследованиям и развитию «Лаборатории Сервье».

«Регистрация ивабрадина в США была осуществлена на базе исследований, проведенных при поддержке компании «Лаборатории Сервье», в частности исследования SHIFT среди пациентов с сердечной недостаточностью. Исследование SHIFT было проведено в 37 странах мира, подтверждая способность сотрудников фармацевтической компании «Лаборатории Сервье» работать по всему миру в соответствии с высочайшими стандартами фармацевтической индустрии», – отметила Изабель Тюпинон Матье, директор центра инноваций сердечно-сосудистых заболеваний и метаболизма «Лаборатории Сервье», вице-президент по исследованиям и развитию.

Паскаль Тушон, старший исполнительный вице-президент по научным взаимодействиям и бизнес-развитию, подчеркнул: «...Мы гордимся тем, что наш партнер «Амджен» будет продавать продукт «Лаборатории Сервье», ивабрадин, уже зарегистрированный нашей компанией в 104 странах, помогая таким образом американским пациентам получать пользу от данной молекулы, появившейся благодаря французским исследованиям... Этот успех является заслуженной наградой за двухлетнее образцовое

сотрудничество с компанией «Амджен», при котором понятия комплементарности и создания совместных ценностей на пользу пациентов всегда были в центре внимания».

Об ивабрадине

Ивабрадин является инновационным лекарственным препаратом, который выборочно и особым образом тормозит If-ток синусно-предсердного узла. Ивабрадин снижает частоту сердечных сокращений (ЧСС), сохраняя при этом сократимость миокарда.

В 2012 г. ивабрадин был одобрен Европейской комиссией для лечения хронической сердечной недостаточности II–IV классов NYHA с систолической дисфункцией, у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС ≥ 75 уд/мин, в комбинации со стандартной терапией, включая терапию β-адреноблокаторами, или когда терапия β-адреноблокаторами противопоказана или плохо переносится. Решение о санкционировании назначения ивабрадина при сердечной недостаточности было следствием данных SHIFT – большого исследования с участием 6500 пациентов с ХСН, которое продемонстрировало преимущества ивабрадина в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений при сердечной недостаточности.

Ивабрадин также показан для симптоматического лечения хронической стабильной стенокардии при коронарной болезни сердца у взрослых с нормальным синусовым ритмом и ЧСС ≥ 70 уд/мин, у взрослых с противопоказаниями или непереносимостью β-адреноблокаторов или в комбинации с ними у пациентов, с недостаточным контролем ЧСС на оптимальной дозе β-адреноблокаторов.

Ивабрадин известен в мире под торговыми наименованиями: Прокоролан®, Коралан®, Кораксан®, Корлентор® и Корланор®.

О компании «Лаборатории Сервье»

«Лаборатории Сервье» – независимая французская фармацевтическая компания, один из мировых лидеров в области клинических исследований. Компания динамично развивается, создавая инновации в терапевтических сферах лечения сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических нарушений, болезней центральной нервной системы и психиатрических, костно-мышечной системы и онкологии.

Компания присутствует в 146 странах мира, 92% препаратов компании «Лаборатории Сервье» назначаются за пределами Франции. В 2014 г. 28% торгового оборота компании было инвестировано в исследования и развитие.

Больше информации доступно на сайте www.servier.ru

Практические аспекты купирования пароксизмов фибрилляции предсердий в амбулаторных и домашних условиях

А.В.Сыров✉

ГБУЗ Консультативно-диагностический центр №6 Департамента здравоохранения г. Москвы. 127474, Россия, Москва, Керамический пр., д. 49б

Обсуждены ключевые проблемы лечения фибрилляции предсердий (ФП), антитромботическая терапия и купирование пароксизмов ФП с использованием тактики «таблетка в кармане» на конкретном клиническом примере. Несмотря на убедительные данные клинических исследований, тактика «таблетка в кармане» с использованием пропafenона остается редко применяемой. Предложен протокол по купированию пароксизмов ФП для использования в амбулаторных условиях.

Ключевые слова: лечение фибрилляции предсердий, купирование приступов фибрилляции предсердий, «таблетка в кармане».

✉syman2002_1@yahoo.com

Для цитирования: Сыров А.В. Практические аспекты купирования пароксизмов фибрилляции предсердий в амбулаторных и домашних условиях. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 34–37.

Practical approaches to treatment of paroxysm of atrial fibrillation in ambulatory and home

A.V.Syrov✉

Advisory-diagnostic center №6 of the Department of Health of Moscow. 127474, Russian Federation, Moscow, Keramicheskii pr., d. 49b

Discussed key issues of the treatment of atrial fibrillation (AF), including antithrombotic therapy and pharmacological cardioversion of paroxysms of AF using tactics "pill in the pocket" on a specific clinical case. Despite the compelling data from clinical trials, the tactics "pill in the pocket" with propafenone is rarely used. Proposed protocol for interruption paroxysm of AF for use in the outpatient setting.

Key words: treatment of atrial fibrillation, paroxysm of atrial fibrillation, "pill in the pocket".

✉syman2002_1@yahoo.com

For citation: Syrov A.V. Practical approaches to treatment of paroxysm of atrial fibrillation in ambulatory and home. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 34–37.

Фибрилляция предсердий (ФП) является самым частым нарушением сердечного ритма, требующим лечения. Частота ФП составляет 0,5% в возрасте 40–50 лет, достигая 5–15% в 80 лет. Число больных с ФП в Европе достигает 6 млн человек и по прогнозам удвоится в ближайшие 50 лет [1, 2]. Развитие аритмии приводит к увеличению частоты госпитализаций и летальных исходов. Актуальным является вопрос восстановления синусового ритма.

Пациенты с ФП составили, по нашим собственным данным за 2013 и 2014 годы, 7,9% амбулаторных приемов врача-кардиолога. В случаях пароксизмальной ФП врач сталкивается с 3 основными проблемами: подбором плановой антиаритмической терапии, купированием пароксизмов и оценкой риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

Классификация ФП:

1. Впервые зарегистрированная форма.
2. Пароксизмальная форма.
3. Персистирующая форма.
4. Длительно персистирующая форма.
5. Постоянная форма.

ФП имеет тенденцию к прогрессированию от пароксизмальной формы, обычно проходящей самостоятельно в течение 2 сут, к персистирующей, для восстановления которой требуется медикаментозная или электрическая кардиоверсия, длительно персистирующей, длящейся более года, и постоянной форме. ФП считается постоянной, если восстановление синусового ритма невозможно или нецелесообразно [1].

Для определения тактики лечения, восстановления синусового ритма или пульсурежающей терапии используется индекс European Heart Rhythm Association – EHRA (табл. 1) [1, 2]. Индекс предполагает анализ только симптомов для определения тактики лечения на основании переносимости аритмии. При хорошем самочувствии требуется рассмотрение вопроса о сохранении ФП и проведении пульсурежающей терапии.

Независимо от формы ФП должна проводиться оценка риска тромбоэмболических осложнений (эмболического

инсульта) по шкале CHA2DS2 VASc (табл. 2) и геморрагических осложнений в случае проведения антикоагулянтной терапии – по шкале HAS BLED (табл. 3).

Для снижения риска тромбоэмболических осложнений, в первую очередь ишемического инсульта, назначаются препараты варфарин или «новые» антикоагулянты: дабигатрана этексилат, ривароксабан или апиксабан. Доза варфарина подбирается под контролем международного нормализованного отношения (МНО), показателя свертываемости крови, отражающего активность препарата. Целевой уровень МНО 2,0–3,0. Недостатком варфарина являются необходимость регулярного контроля МНО и выраженное влияние целого ряда продуктов питания и лекарственных препаратов на активность препарата. Преимуществом «новых» антикоагулянтов является удобство приема в фиксированной дозе без лабораторного контроля. Главным их недостатком являются высокая цена и невозможность использования у пациентов с протезированными клапанами сердца.

Крайне важным является вопрос восстановления синусового ритма при пароксизме ФП, так как это определяет и качество жизни пациента, и риск развития осложнений. Анализ данных нашего амбулаторного центра показал, что при пароксизме ФП традиционным является вызов скорой помощи пациентом или врачом амбулаторного звена. Если длительность пароксизма не превышает 48 ч или пациент принимает антикоагулянты в эффективной дозе, возможно восстановление синусового ритма. Брига-

Таблица 1. Индекс для оценки симптомов, связанных с ФП (EHRA) [1, 2]

Класс EHRA	Проявления
I	Симптомов нет
II	Легкие симптомы, не нарушающие повседневной активности
III	Выраженные симптомы, ограничивающие повседневную активность
IV	Тяжелая симптоматика. Нормальная повседневная активность невозможна

Таблица 2. Шкала CHA₂DS₂ VASc [1, 2]

	Фактор риска	Баллы
C	Хроническая сердечная недостаточность	1
H	АГ	1
A ₂	Возраст ≥75 лет	2
D	Сахарный диабет	1
S ₂	Инсульт, или транзиторная ишемическая атака, или тромбоэмболия в анамнезе	2
V	Сосудистые заболевания (острый инфаркт миокарда, атеросклероз артерий)	1
A	Возраст 65–74 года	1
Sc	Женский пол*	1
*Дополнительный фактор.		
Сумма баллов	Антикоагулянтная терапия	
0 баллов	Не показана	
1 балл*	Показана	
2 балла или больше	Показана	
*Новые рекомендации [5].		

дой скорой медицинской помощи внутривенно вводится прокаинамид, и если не восстанавливается синусовый ритм, пациента госпитализируют. В стационаре, по данным выписок наших пациентов, для восстановления синусового ритма используется внутривенная инфузия амиодарона, а при неэффективности – элетроимпульсная терапия. Таким образом, пациенты не информированы о возможности самостоятельного восстановления синусового ритма.

В действующих российских и международных рекомендациях по лечению мерцательной аритмии [1, 2, 4] описана тактика «таблетка в кармане» по купированию приступа ФП самостоятельно пациентом. В рамках этой тактики рекомендуются пропafenон и флекаинид. Однако флекаинид в России не зарегистрирован.

Таким образом, единственным реальным препаратом, рекомендованным как «таблетка в кармане», имеющимся у нас в арсенале, является пропafenон. Купирующий эффект препарата развивается уже через 3–4 ч после приема, что крайне удобно при использовании в амбулаторных и домашних условиях.

Таблица 3. Шкала HAS BLED [1, 2]

	Клиническая характеристика	Баллы
H	АГ	1
A	Нарушение функции печени или почек – по 1 баллу	1 или 2
S	Инсульт в анамнезе	1
B	Кровотечение в анамнезе или склонность к нему	1
L	Лабильное МНО	1
E	Возраст >65 лет	1
D	Прием некоторых лекарств/алкоголя – по 1 баллу	1 или 2
Примечание. Чем больше баллов, тем выше риск; 3 балла и выше – высокий риск, требуется решение вопроса о дополнительных действиях по снижению риска геморрагических осложнений.		

Дополнительным основанием для применения препарата являются результаты проведенных российских исследований с пропafenоном, подтвердивших высокую безопасность препарата при купировании пароксизмов ФП [5, 6]. В исследованиях использовался препарат Пропанорм®, производимый компанией PRO.MED.CS Praha a.s. Первое использование препарата рекомендовано под контролем врача [1]. В нашем центре мы приняли протокол по первому назначению пропafenона у пациентов с ФП.

Условиями для восстановления синусового ритма при пароксизме ФП в амбулаторном режиме с использованием пропafenона являются сроки мерцательной аритмии менее 48 ч или постоянный прием варфарина с МНО 2,0–3,0 или «новых» оральных антикоагулянтов дабигатрана этексилата, ривароксабана или апиксабана. Не должно быть неустраняемых причин ФП, например тиреотоксикоза, осложненного течения пароксизма. Наличие данных в пользу эффективности антиаритмической терапии при предыдущих восстановлениях синусового ритма является дополнительным аргументом в пользу прерывания пароксизма ФП [1, 2, 5].

По результатам российского исследования ПРОМЕТЕЙ [6] эффективность 600 мг препарата Пропанорм® при купировании пароксизмов ФП составила 84%. Высокая безопасность препарата у широкой категории пациентов была также показана в исследовании ПРОСТОР [5]. По данным, приведенным в Российских рекомендациях по лечению ФП [1], эффективность пропafenона по купированию ФП составляет от 41 до 91%. P.Alboni и соавт. [4] оценивают эффективность пропafenона в 94% при условии ран-

него начала использования препарата. В исследовании среднее время приема препарата после начала пароксизма ФП составило 36 мин.

Схема для купирования пароксизма ФП

В условиях поликлиники:

1. Электрокардиография для подтверждения ФП, оценка скорректированного интервала QT (QT_c) (<450 мс).
2. Пропафенон (Пропанорм®) 600 мг однократно при массе тела 70 кг и выше, если масса тела менее 70 кг – 450 мг [1, 5, 6].
3. Наблюдение в условиях дневного стационара в течение 4 ч.
4. При восстановлении синусового ритма – повторное снятие электрокардиограммы (ЭКГ), контроль артериального давления (АД).
5. Если пароксизм ФП не купирован, решение вопроса о дальнейшей тактике: госпитализации для восстановления синусового ритма в стационаре или назначении пульсурежающей терапии.
6. Оценка риска тромбоэмболических осложнений по шкале CHA₂DS₂ VASc. Назначение антикоагулянтов, если риск составляет 1 балл или более.
7. Оценка риска геморрагических осложнений по шкале HAS BLED. При риске в 3 балла или больше – коррекция тактики лечения, например назначение противоязвенной терапии или отмена препаратов, повышающих риск кровотечения.
8. При стабильном состоянии пациента отпускали домой и назначали повторную консультацию кардиолога на следующий день для решения вопроса о плановой антиаритмической и антикоагулянтной терапии.

В домашних условиях:

1. Строгий постельный режим в течение 6 ч.
2. Проконтролировать АД и пульс до приема препарата. При пульсе менее 70 в минуту и АД $<110/70$ мм рт. ст. прием препарата не рекомендуется.
3. Принять 300 мг пропафенона (Пропанорма).
4. Через час – контроль АД и пульса.
5. Если синусовый ритм не восстанавливался, а показатели АД и пульса соответствуют описанным критериям – прием еще 300 мг пропафенона.
6. Если пароксизм ФП не купирован в течение 6 ч – обращение к врачу для определения дальнейшего лечения.

7. При эффективности и хорошей переносимости препарата в дальнейшем рекомендовался однократный прием пропафенона (Пропанорма) в дозе 600 мг для купирования пароксизма ФП. Обращалось внимание на необходимость контроля АД и пульса и соблюдение постельного режима после приема препарата.

В приведенных ниже ситуациях показана обязательная госпитализации для прерывания пароксизма ФП в условиях стационара:

1. Впервые зарегистрированный пароксизм ФП.
2. Развитие осложнений (ангинозные боли, ишемия на ЭКГ, сердечная недостаточность).
3. Высокая частота сердечных сокращений (более 150 в минуту).

В остальных случаях возможно восстановление синусового ритма в амбулаторных условиях.

Использование пропафенона противопоказано [1, 5]:

1. При нарушении систолической функции левого желудочка (фракция выброса менее 40%).
2. Нестабильном течении ишемической болезни сердца.
3. Выраженной гипертрофии левого желудочка (более 14 мм).
4. Удлинении на ЭКГ скорректированного интервала $QT_c > 450$ мс.
5. Дисфункции синусового узла.
6. Нарушениях проводимости.
7. Бронхообструктивных заболеваниях.
8. Гликозидной интоксикации.

На клиническом примере разберем возможную тактику врача при пароксизме ФП.

Пациентка М. 64 лет направлена терапевтом на консультацию к кардиологу в связи с жалобами на периодическое ощущение перебоев в работе сердца. Предъявляет жалобы на появление перебоев в работе сердца, появившихся ночью накануне, слабость.

В анамнезе у пациентки – артериальная гипертензия (АГ) более 10 лет. Появление приступов сердцебиений – последние 6 мес. Трижды приступы ФП купировались по скорой медицинской помощи внутривенным введением прокаинамида. Еще 3 раза пациентку госпитализировали в различные стационары Москвы, где ФП была купирована внутривенной инфузией амиодарона и электроимпульсной терапией. Пациенткой

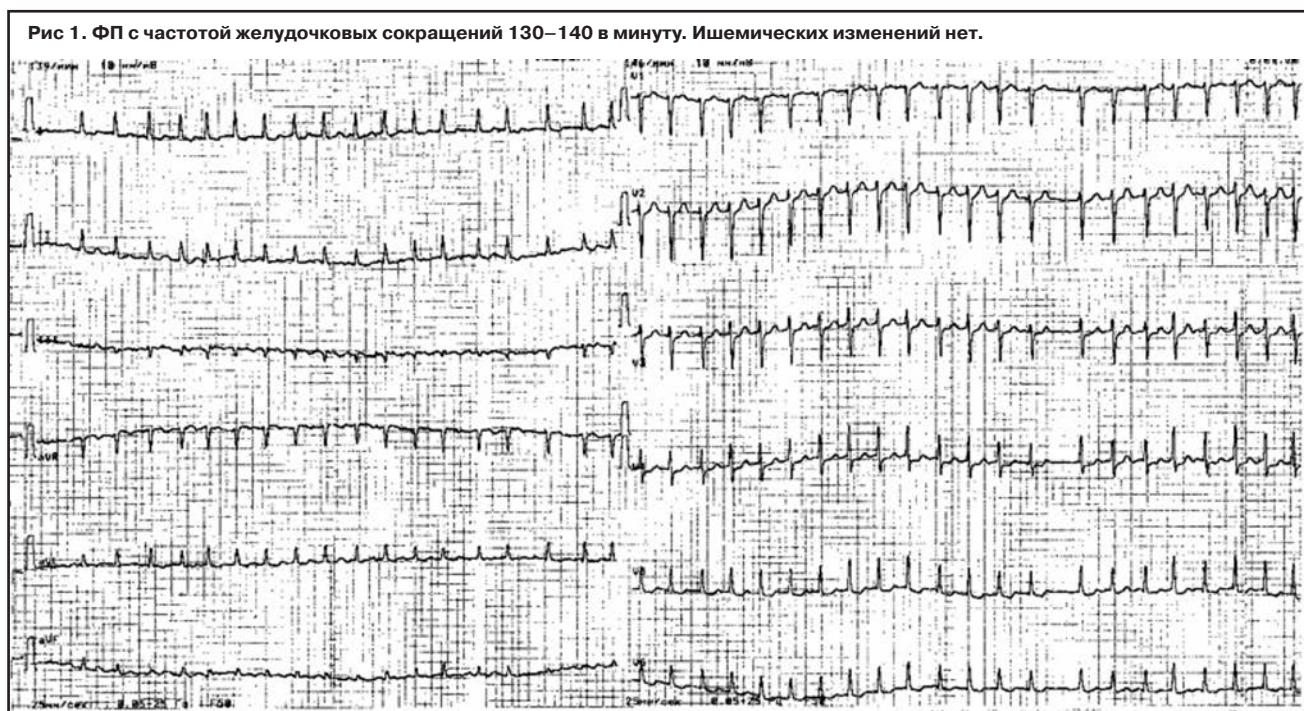
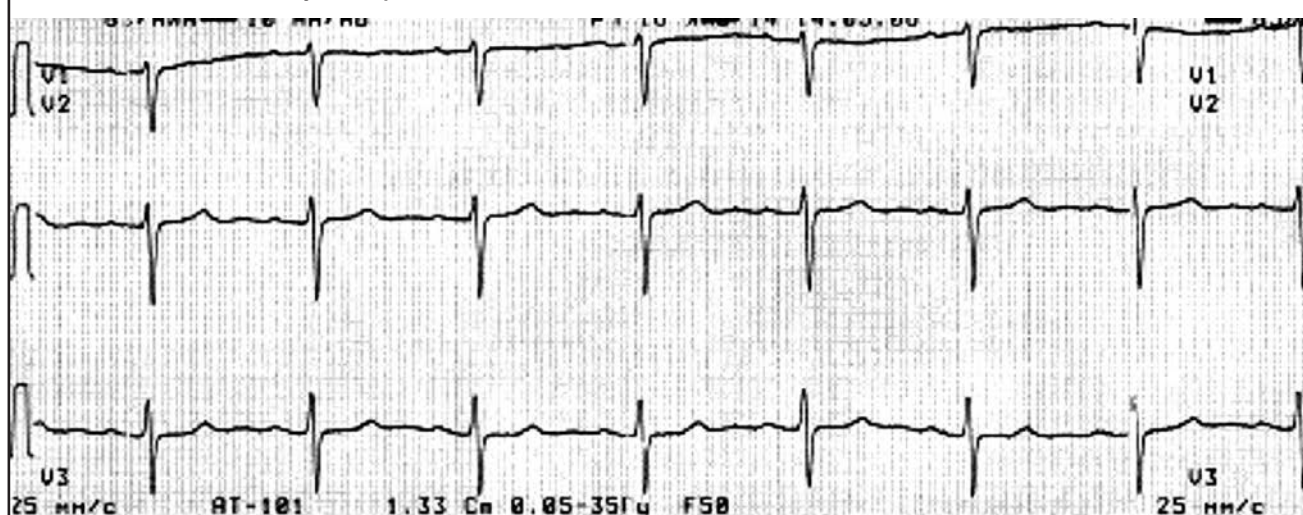


Рис. 2. Восстановление синусового ритма.



предоставлены выписки из стационаров, ЭКГ с пароксизмами ФП.

Получает плановую терапию: бисопролол 5 мг/сут, эналаприл 20 мг/сут, амлодипин 5 мг/сут, ацетилсалициловую кислоту 75 мг, аторвастатин 10 мг/сут. Со слов пациентки, при измерении вечером автоматическим тонометром АД 150/90 мм рт. ст., пульс 64 в минуту. Ночью на фоне выраженного сердцебиения АД 140/110 мм рт. ст., пульс 118 в минуту. На осмотре в поликлинике – удовлетворительное состояние. Отеков нет. Индекс массы тела 29 кг/м². Частота дыхания 14 в минуту, в легких хрипов нет. Тоны сердца аритмичные, частота сердечных сокращений 136 в минуту, АД 140/90 мм рт. ст. На ЭКГ – тахисистолическая форма ФП (рис. 1).

Пациентке назначен пропafenон (Пропанорм®) 600 мг однократно. Наблюдение в дневном стационаре. Через 3 ч отмечается восстановление синусового ритма (рис. 2). АД 130/80 мм рт. ст. Жалоб нет.

Планово назначен пропafenон в дозе 150 мг 3 раза в день. Проведена стратификация риска тромбоэмболических и геморрагических осложнений.

В связи с высоким риском тромбоэмболических осложнений – 3 балла (АГ, возраст, женский пол) – назначен варфарин с подбором дозы под контролем МНО. Рекомендованное целевое МНО 2,0–3,0. Риск геморрагических осложнений 1 балл подтверждает низкий риск геморрагических осложнений при проведении антикоагулянтной терапии. Пациентка в удовлетворительном состоянии отпущена домой.

Выводы

1. У большинства пациентов с пароксизмами ФП восстановление синусового ритма возможно в амбулаторных или домашних условиях.
2. При отсутствии противопоказаний пропafenон является эффективным и безопасным препаратом для восстановления синусового ритма как в амбулаторных, так и в домашних условиях.

Литература/References

1. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий. Рекомендации ВНОК, ВНОА и ACCX, 2012 г. http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibrilliyaci_predserdiy_2012 / Diagnostika i lechenie fibrillatsii predserdii. Rekomendatsii VNOK, VNOA i ASSKh, 2012 g. http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_fibrilliyaci_predserdiy_2012 [in Russian]
2. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2010; 31.
3. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Eur Heart J 2012; 33: 2719–47. doi:10.1093/eurheartj/ehs253
4. Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the «pill in pocket» approach. N Engl J Med 2004; 351: 2384–91.
5. Миллер О.Н., Старичков С.А., Поздняков Ю.М. и др. Эффективность и безопасность применения пропafenона (Пропанорма) и амиодарона (Кордарона) у больных с фибрилляцией предсердий на фоне артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности с сохраненной систолической функцией левого желудочка. Многоцентровое открытое рандомизированное, проспективное, сравнительное исследование PROCTOR. Рос. кардиол. журн. 2010; 4: 56–72. / Miller O.N., Starichkov S.A., Pozdnyakov Yu.M. i dr. Effektivnost' i bezopasnost' primeneniya propafenona (Propanorma) i amiodarona (Amiodarona) u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii na fone arterial'noi gipertonii, ishemicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti s sokhranennoi sistolicheskoi funktsiei levogo zheludochka. Mnogotsentrovoye otkrytoe randomizirovannoye, prospektivnoye, sravnitel'noye issledovaniye PROCTOR. Ros. kardiolog. zhurn. 2010; 4: 56–72. [in Russian]
6. Фомина И.Г., Тарзимова А.И., Вертлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2005; 4 (4): 66–9. / Fomina I.G., Tarzimanova A.I., Vertluzhskiy A.V. i dr. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruyushchei formoi fibrillatsii predserdii. «PROMETEY» – otkrytoe, multitsentrovoye, pilotnoye issledovaniye v Rossiiskoi Federatsii. Kardiolog. terapiya i profilaktika. 2005; 4 (4): 66–9. [in Russian]
7. 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. J Am Coll Cardiol 2014; 64 (21): e1–e76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Сыров Андрей Валентинович – канд. мед. наук, зав. кардиологическим отделением ГБУЗ КДЦ №6. E-mail: syrman2002_1@yahoo.com

Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор

О.В.Аверков✉

ФГАОУ ВО Российский университет дружбы народов. 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;
ГБУЗ Городская клиническая больница №15 им. О.М.Филатова Департамента здравоохранения г. Москвы. 111539, Россия, Москва, ул. Вешняковская, д. 23

В аналитической статье представлено современное состояние антитромбоцитарной профилактики у больных, перенесших инфаркт миокарда. За краткой исторической справкой следует подробное изложение замысла и результатов исследования PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54). По результатам этого исследования блокатор P2Y₁₂-рецепторов тромбоцитов тикагрелор претендует на основное место в длительной двойной антитромбоцитарной терапии у пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Окончательное решение о возможности использования тикагрелора по новому для него показанию – за разрешающими организациями и экспертными сообществами. Основания для выхода в клиническую практику есть у дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в день.

Ключевые слова: тикагрелор, инфаркт миокарда, антитромбоцитарные средства, вторичная профилактика.

✉ oleg.averkov@gmail.com

Для цитирования: Аверков О.В. Двойная антитромбоцитарная терапия как долгосрочное вмешательство в рамках вторичной профилактики после инфаркта миокарда: фокус на тикагрелор. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 38–43.

Dual antiplatelet therapy as a long-term action in secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor

О.В.Аверков✉

People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaia, d. 6;
O.M.Filatov City clinical hospital №15 of the Department of Health of Moscow. 111539, Russian Federation, Moscow, ul. Veshniakovskaia, d. 23

The analytical article realized the current status of antiplatelet prevention in patients with history of myocardial infarction. After brief historical information the design and results of the PEGASUS-TIMI 54 study (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with a Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54) particularly discussed. The results of the study showed that P2Y₁₂ platelet receptor inhibitor ticagrelor can be considered as basic element of long-term dual antiplatelet therapy in patients after myocardial infarction. The final decision concerning the possibility of ticagrelor application in a new indication should be given by the special allowing organizations and expert communities. The study results let us suppose that ticagrelor 60 mg twice daily can be used for discussed purpose in clinical practice in future.

Key words: ticagrelor, myocardial infarction, antiplatelet drug, secondary prevention.

✉ oleg.averkov@gmail.com

For citation: Averkov O.V. Dual antiplatelet therapy as a long-term action in secondary prevention after myocardial infarction: focus on ticagrelor. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 38–43.

Общепризнано, что угнетение активности тромбоцитов с использованием как минимум двух антиагрегантов (ацетилсалициловой кислоты – АСК и клопидогрела) эффективно снижает риск повторных ишемических событий [1] и даже смерти [2] у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ) при сравнении с изолированным применением АСК. Усиление сочетанного антитромбоцитарного вмешательства за счет добавления к АСК вместо клопидогрела более мощных средств позволяет добиться дополнительного снижения риска нефатальных [3, 4] и фатальных [4] событий. Доказанные возможности уменьшения риска с помощью двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) касаются сравнительно непродолжительного (от 2 нед [2] до 15 мес [3]) ее использования при условии, что начинается подобная терапия с первых часов ИМ. Большинство рекомендательных документов в качестве оптимальной продолжительности ДАТТ у лиц с ИМ указывают 12 мес [5–8], допуская ее меньшую длительность у больных с повышенным риском кровотечений. Действительно, риск повторного ишемического события у пациентов с ИМ особенно высок в первые месяцы после индексного события [9]. Однако риск повторных событий, несмотря на активную инвазивную терапию в острый период ИМ, продолжающийся прием АСК и другие общепризнанные вторично профилактические мероприятия, у больных, переживших ИМ, остается достаточно высоким в течение всей оставшейся жизни. Значительная доля пациентов (около 20%), переживших ИМ и не имевших его ре-

цидива в течение первого года наблюдения, в последующие три года переносят повторный ИМ, ишемический инсульт или умирают от заболевания сердца [10].

Попытки на долгое время уменьшить очевидный риск повторных событий у лиц с хроническими формами ишемической болезни сердца или цереброваскулярной болезни, как и у пациентов с документированным периферическим атеросклерозом, усилив действие АСК вторым антитромбоцитарным средством, сопряжены с непростым балансированием между желаемым снижением риска ишемических событий и неизбежным увеличением риска кровотечений. В крупном исследовании, проведенном по принципу «случай–контроль», показано отношение рисков для крупного желудочно-кишечного кровотечения при сравнении с отсутствием антитромбоцитарной терапии: у получающих клопидогрел – 1,1, АСК – 1,8, а их сочетание – 7,4 [11]. Похожее исследование, проведенное с поправками на другие факторы риска кровотечений, показало отношение рисков, взяв за единицу риск у больного без антитромбоцитарного лечения: 1,67 – для клопидогрела, 1,39 – для АСК и 3,90 – для сочетания АСК и клопидогрела [12]. Важно отметить, что эти расчеты касаются только крупных желудочно-кишечных кровотечений и не учитывают других крупных, в том числе внутричерепных, и более мелких, но гораздо чаще встречающихся кровотечений.

История изучения длительной (фактически многолетней) ДАТТ при хронической ишемической болезни серд-

ца, за исключением отдельной истории ДАТТ по поводу коронарного стентирования, насчитывает всего несколько попыток. Более ранние и достаточно спорные будут кратко представлены в данной публикации ниже. Последней формально успешной попыткой следует признать исследование PEGASUS-TIMI 54 (Prevention of Cardiovascular Events in Patients with Prior Heart Attack Using Ticagrelor Compared to Placebo on a Background of Aspirin-Thrombolysis in Myocardial Infarction 54 – Предотвращение сердечно-сосудистых событий у больных с предшествовавшими сердечными приступами, используя тикагрелор на фоне аспирина), основные результаты которого были представлены в марте 2015 г. на Конгрессе Американской коллегии кардиологов и одновременно опубликованы [13]. Обсуждению результатов этого исследования посвящена значительная часть данной статьи.

Исследования, предшествующие PEGASUS-TIMI 54

При обсуждении длительной ДАТТ в качестве предтечи PEGASUS-TIMI 54 чаще всего обсуждается крупное исследование CHARISMA (Clopidogrel for high Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization Management and Avoidance) [14]. В нем 15 603 пациентов с повышенным риском сердечно-сосудистых событий были рандомизированы к длительной (до 28 мес) терапии АСК или АСК в сочетании с клопидогрелом. Результаты исследования в целом расцениваются как отрицательные для ДАТТ: в достаточно разнородной популяции больных на уровне влияния на главную конечную точку (сумма сердечно-сосудистых смертей, ИМ и инсультов) не установлено преимуществ ДАТТ перед изолированным использованием АСК. При последующем дополнительном анализе данных этого исследования у 9478 больных с документированными до включения в исследование ИМ, ишемическим инсультом или периферическим атеросклерозом обнаружено преимущество ДАТТ. События главной конечной точки зарегистрированы у 8,8% лиц, получавших АСК, и у 7,3% больных, принимавших АСК и клопидогрел. Относительное снижение риска (ОСР) составило 17%, было статистически значимым и достигалось без значительной разницы между сравниваемыми группами в частоте кровотечений [15]. Польза ДАТТ в исследовании CHARISMA была особенно заметной на уровне 3846 больных с документированным ИМ. Частота главной конечной точки составила 6,6% у получавших ДАТТ и 8,3% – у принимавших АСК. ОСР составило 23% и было статистически значимым. Однако обнаружение подобного уменьшения риска ретроспективно и при анализе подгрупп не могло быть основанием для одобрения ДАТТ в виде сочетания АСК и клопидогрела после ИМ разрешительными структурами и экспертными сообществами. Одним из серьезных препятствий для дальнейшего внедрения длительной ДАТТ представлялось увеличение общей смертности у получавших ДАТТ в подгруппе «первичной профилактики», не нашедшее внятного объяснения и не имеющее четкой связи с избытком кровотечений. Подвергнутые уже после первой публикации серьезной критике, авторы, комментируя позитивные данные в подгруппе «вторичной профилактики», отметили, что «подобные больные могут получить пользу от усиления антитромботической терапии в дополнение к АСК – идея, которую следует проверить в будущих исследованиях» [15].

Наиболее значимыми, хотя и неоднозначными, результатами проверки этой идеи до появления результатов исследования PEGASUS-TIMI 54 стали данные исследования TRA 2 P-TIMI 50 (Thrombin Receptor Antagonist in Secondary Prevention of Atherothrombotic Ischemic Events), в котором пациенты (n=26 449), сходные с когортой вторичной профилактики исследования CHARISMA, т.е. имевшие в прошлом документированные ИМ, ишемический инсульт и периферический атеросклероз, были в соотношении 1:1 в

дополнение к стандартной антитромбоцитарной терапии рандомизированы к приему блокатора рецепторов тромбоцитов к тромбину ворапаксара или приему плацебо. В исследовании TRA 2P-TIMI 50 частота главной конечной точки, совпадавшей с таковой в исследовании CHARISMA, за 2,5 года вмешательства составила 9,3% в группе ворапаксара и 10,5% – в группе плацебо. Благодаря размеру исследования снижение риска на 1,2% в абсолютном значении и на 13% – относительно оказалось статистически значимым. Однако эти данные не стали основанием для одобрения использования ворапаксара у всех больных, соответствующих критериям исследования TRA 2 P-TIMI. Препятствием для этого стало значительно большее количество умеренных и крупных кровотечений в группе ворапаксара – 4,2% против 2,5% – в группе плацебо. Более того, главным аргументом против подобной ДАТТ в рамках широкой вторичной профилактики стало удвоение риска геморрагического инсульта при использовании ворапаксара: с 0,5% в группе плацебо до 1% в группе вмешательства [16]. Еще до окончания исследования выяснилось, что наиболее угрожаемыми по развитию внутричерепных кровотечений оказались пациенты с ранее перенесенным ишемическим инсультом. Таких больных с определенного срока исследования в него не включали.

Зная о результатах ретроспективного анализа в исследовании CHARISMA, реализаторы исследования TRA 2P-TIMI 50 предусмотрели возможность заранее предопределенного анализа в подгруппе больных, перенесших ИМ. В этом анализе, включавшем 17 779 пациентов, как и в анализе подгруппы подобных больных в исследовании CHARISMA, применение ДАТТ, включавшей как минимум АСК и ворапаксар, приводило к достоверному снижению частоты событий главной конечной точки почти на 20%: с 9,7% в группе плацебо до 8,1% в группе вмешательства [17]. Подобное уменьшение риска в сочетании с недостоверным увеличением риска геморрагического инсульта дало Управлению по контролю пищевых продуктов и лекарств в США (FDA – Food and Drug Administration) основания разрешить использование ворапаксара у лиц, перенесших ИМ. Это случилось, несмотря на то что удачное соотношение эффективности и безопасности для ворапаксара было зарегистрировано не в исследовании TRA 2 P-TIMI 50 в целом, а всего лишь в одной его подгруппе. Возможно, что дополнительным аргументом для одобрения было то, что указанные эффективность и безопасность зарегистрированы у пациентов, получавших не только АСК (98%), но и тиаенопиридины (78% на момент рандомизации), в основном – клопидогрел. По сути, в начале исследования большинство пациентов в группе ворапаксара получали тройную антитромбоцитарную терапию.

Таким образом, на основании оценки длительной ДАТТ в исследованиях CHARISMA и TRA 2 P-TIMI 50 была обозначена наиболее перспективная для дальнейшего изучения стратегии с длительной ДАТТ категория больных: пациенты, перенесшие ИМ. Фактически одновременно с этим стало очевидно, что наиболее угрожаемыми по геморрагическим осложнениям подобной терапии являются лица с перенесенным ранее ишемическим инсультом. Идея о целесообразности длительной ДАТТ с помощью АСК и тикагрелора у перенесших ИМ была проверена в исследовании PEGASUS-TIMI 54, где кроме прочего были предприняты дополнительные меры по снижению риска кровотечений, прежде всего внутричерепных. Главной мерой подобного рода было невключение в PEGASUS-TIMI 54 лиц с перенесенным ранее инсультом, внедренное на раннем этапе исследования.

Исследование PEGASUS-TIMI 54

В исследование за 2 года и 8 мес были рандомизированы 21 162 больных; 99,0% из них получили как минимум одну

дозу исследуемого препарата. Медиана времени с момента ИМ, послужившего основанием для включения в исследование, составляла 1,7 года.

Соответствующие критериям исследования пациенты были случайным образом распределены в соотношении 1:1:1 в три группы: получавшие тикагрелор 90 мг 2 раза в день, тикагрелор 60 мг 2 раза в день и плацебо 2 раза в день.

Основные критерии включения в исследование PEGASUS-TIMI 54

- Возраст старше 50 лет.
- Документированный, предположительно спонтанный (случившийся в результате разрыва атеросклеротической бляшки, а не в результате повышения потребности миокарда в кислороде) ИМ.
- Не менее 1 и не более 3 лет от даты этого ИМ.
- Как минимум 1 дополнительный фактор риска атеротромбоза:
 - возраст старше 65 лет;
 - сахарный диабет, требующий медикаментозной терапии;
 - еще один спонтанный ИМ в прошлом;
 - хроническое нетерминальное нарушение функции почек (клиренс креатинина, определенный по Кокрофту–Гоулту, менее 60 мл/мин);
 - многососудистое поражение коронарных артерий по данным ангиографии в прошлом.

Критерии исключения из исследования PEGASUS-TIMI 54

- Планируемое использование блокатора рецепторов аденозиндифосфата (клопидогрел, тиклопидин, празугрел) и других антиагрегантных средств (дипиридамола, цилостазола).
- Планируемая реваскуляризация сосудов головного мозга или периферических артерий.
- Необходимость в применении сильных ингибиторов цитохрома P450 3A (CYP3A), субстратов CYP3A с узкими терапевтическими индексами, сильных индукторов CYP3A. Среди них:
 - кетоконазол;
 - итраконазол;
 - вориконазол;
 - телитромицин;
 - кларитромицин (допускались эритромицин и азитромицин);
 - нефазодон;
 - ритонавир;
 - саквинавир;
 - нелфинавир;

- индинавир;
- атазнавир;
- циклоспорин;
- хинидин;
- симвастатин (в дозе более 40 мг);
- ловастатин (в дозе более 40 мг);
- рифампин/рифампицин;
- рифабутин;
- фенитоин;
- карбамазепин;
- фенобарбитал.

- Употребление более 1 л грейпфрутового сока в день.
- Хроническое лечение антикоагулянтами внутрь или низкомолекулярным гепарином (для терапии венозного тромбоза, но не в профилактической дозе).
- Известные геморрагический диатез и нарушения свертываемости крови.
- Внутречерепное кровоизлияние в прошлом.
- Опухоли центральной нервной системы.
- Внутречерепные сосудистые аномалии (аневризмы, артериовенозные мальформации).
- Внутречерепные операции или операции на спинном мозге в ближайшие 5 лет.
- Желудочно-кишечные кровотечения в ближайшие 6 мес.
- Крупное хирургическое вмешательство в ближайшие 30 дней.
- Ишемический инсульт в прошлом.
- Повышенный риск событий, вызванных брадикардией (синдром слабости синусового узла, атриовентрикулярная блокада 2 или 3-й степени) при отсутствии постоянного искусственного водителя ритма.
- Операция аортокоронарного шунтирования в ближайшие 5 лет (исключение – больные, перенесшие спонтанный ИМ после шунтирования).
- Известная болезнь печени (с асцитом или признаками коагулопатии).
- Почечная недостаточность, требующая диализа или с потенциальным диализом в период исследования.
- Ожидаемая продолжительность жизни менее года.
- Кормление грудью.
- Состояния, делающие участие в исследовании небезопасным или неподходящим (например, активная злокачественная опухоль).
- Алкогольная или наркотическая зависимость.
- Получение тикагрелора в рамках ранее проведенных исследований с этим препаратом.

Рис. 1. Основной итог исследования PEGASUS-TIMI 54: накопление событий, составляющих главную конечную точку (ИМ, инсульт и сердечно-сосудистая смерть) при сравнении двух дозировок тикагрелора и плацебо у больных, перенесших ИМ.

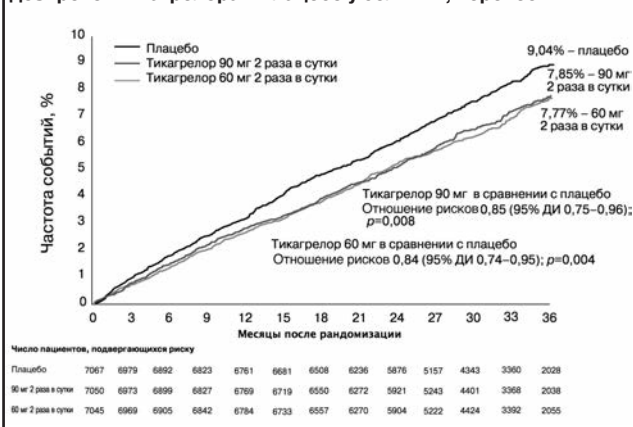


Рис. 2. Сравнение эффективности двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54.

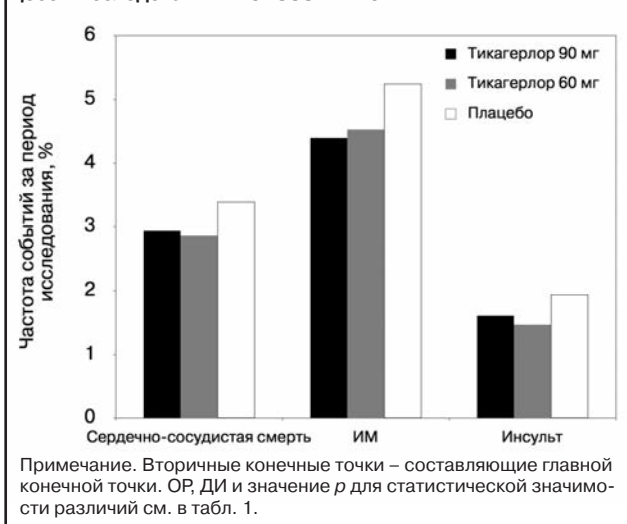


Таблица 1. Основные результаты сравнения эффективности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 раза в день (n=7050)		Тикагрелор 60 мг 2 раза в день (n=7045)		Плацебо (n=7067)		ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка при оценке эффективности								
Сердечно-сосудистая смерть, ИМ или инсульт	493	7,85	487	7,77	578	9,04	0,85 (0,75–0,96) <i>p</i> =0,008	0,84 (0,74–0,95) <i>p</i> =0,004
Вторичные конечные точки								
Сердечно-сосудистая смерть	182	2,94	174	2,86	210	3,39	0,87 (0,71–1,06) <i>p</i> =0,15	0,83 (0,68–1,01) <i>p</i> =0,07
Смерть от всех причин	326	5,15	289	4,69	326	5,16	1,00 (0,86–1,16) <i>p</i> =0,99	0,89 (0,76–1,04) <i>p</i> =0,14
Другие конечные точки при оценке эффективности								
ИМ	275	4,40	285	4,53	338	5,25	0,81 (0,69–0,95) <i>p</i> =0,01*	0,84 (0,72–0,98) <i>p</i> =0,03*
Все инсульты	100	1,61	91	1,47	122	1,94	0,82 (0,63–1,07) <i>p</i> =0,14*	0,75 (0,57–0,98) <i>p</i> =0,03*
Ишемический инсульт	88	1,41	78	1,28	103	1,65	0,85 (0,64–1,14) <i>p</i> =0,28*	0,76 (0,56–1,02) <i>p</i> =0,06*
*Указаны номинальные значения <i>p</i> ; <i>p</i> <0,026 в данном исследовании свидетельствует о статистической значимости.								

Таблица 2. Результаты сравнения геморрагической безопасности тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54

Конечная точка	Тикагрелор 90 мг 2 раза в день (n=6988)		Тикагрелор 60 мг 2 раза в день (n=6958)		Плацебо 2 раза в день (n=6996)		ОР (95% ДИ) Тикагрелор 90 мг 2 раза в день в сравнении с плацебо	ОР (95% ДИ) Тикагрелор 60 мг 2 раза в сутки в сравнении с плацебо
	абс.	%	абс.	%	абс.	%		
Первичная конечная точка безопасности								
Крупные кровотечения (по TIMI)	127	2,60	115	2,30	54	1,06	2,69 (1,96–3,70) <i>p</i> <0,001	2,32 (1,68–3,21) <i>p</i> <0,001
Вторичные конечные точки безопасности								
Внутричерепное кровоизлияние	29	0,56	28	0,61	23	0,47	1,44 (0,83–2,49) <i>p</i> =0,19	1,33 (0,77–2,31) <i>p</i> =0,31
Геморрагический инсульт	4	0,07	8	0,19	9	0,19	0,51 (0,16–1,64) <i>p</i> =0,26	0,97 (0,37–2,51) <i>p</i> =0,94
Фатальное кровотечение	6	0,11	11	0,25	12	0,26	0,58 (0,22–1,54) <i>p</i> =0,27	1,00 (0,44–2,27) <i>p</i> =1,00
Прочие кровотечения по определению TIMI	66	1,31	55	1,18	18	0,36	4,15 (2,47–7,00) <i>p</i> <0,001	3,31 (1,94–5,63) <i>p</i> <0,001
Кровотечение с необходи- мостью переливания крови	122	2,43	105	2,09	37	0,72	3,75 (2,59–5,42) <i>p</i> <0,001	3,08 (2,12–4,48) <i>p</i> <0,001
Кровотечение, приведшее к отмене исследуемого препарата	453	7,81	354	6,15	86	1,50	5,79 (4,60–7,29) <i>p</i> <0,001	4,40 (3,48–5,57) <i>p</i> <0,001
*Указаны номинальные значения <i>p</i> ; <i>p</i> <0,026 в данном исследовании свидетельствует о статистической значимости.								

Кроме того, среди заранее оговоренных ограничений, накладываемых на больных в период исследования, – воздержания от донорства (крови или костного мозга).

Амбулаторное наблюдение за больными продолжалось около 3 лет. Медиана длительности наблюдения составила 33 мес, минимум – 12, максимум – 48. Доля больных, досрочно прекративших прием исследуемого препарата, была существенно выше у пациентов, рандомизированных к лечению тикагрелором, где приближалась к 30%.

Результаты сравнения эффективности

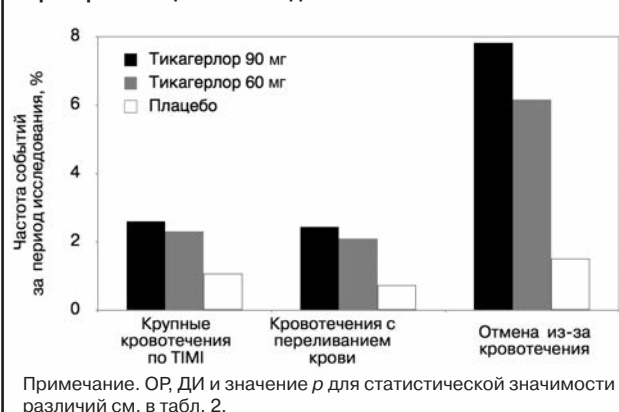
В исследовании достигнута основная цель в виде демонстрации преимущества тикагрелора перед плацебо на уровне главной конечной точки. Применение тикагрелора в любой из двух дозировок привело к значимому снижению частоты событий главной конечной точки (табл. 1; рис. 1).

Частота этих событий в период исследования составила 7,85% в группе тикагрелора в дозе 90 мг; 7,77% – в группе тикагрелора в дозе 60 мг и 9,04% – в группе плацебо (отношение рисков для тикагрелора 90 мг в сравнении с плацебо равно 0,85; 95% доверительный интервал –

ДИ 0,75–0,96); $p=0,008$. Отношение рисков для тикагрелора 60 мг в сравнении с плацебо составило 0,84; 95% ДИ 0,74–0,95 ($p=0,0043$). Достигалось это снижение в основном за счет убедительного влияния тикагрелора на вероятность повторного ИМ (рис. 2).

В группе меньшей дозы тикагрелора было отмечено еще и достоверное уменьшение риска инсульта (см. рис. 2). Снижение риска инсульта в сравнении с плацебо в группе большей дозы тикагрелора было статистически незначимым, как и уменьшение риска сердечно-сосудистой смерти в обеих группах активной терапии (см. рис. 2).

Результаты сравнения эффективности оказались достаточно однородными. Данные в отношении главной конечной точки эффективности для обеих дозировок тикагрелора в выделенных подгруппах по возрасту, полу, типу ИМ (с подъемом сегмента *ST* и без подъема сегмента *ST*), времени, прошедшему после индексного ИМ, наличию сахарного диабета, дозам АСК, присутствию в прошлом внутрикоронарных вмешательств и географической принадлежности согласуются с общими результатами всего исследования.

Рис. 3. Сравнение геморрагической безопасности двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54.

Результаты сравнения геморрагической безопасности

Вполне ожидаемо, что частота крупных кровотечений (по определению TIMI) была выше при использовании любой из двух дозировок тикагрелора при сравнении с частотой таких кровотечений в группе плацебо (табл. 2).

Соотношение частоты крупных кровотечений в исследуемых группах представлено на рис. 3.

В группе плацебо частота этой конечной точки за период наблюдения составила 1,06%, в группах большей и меньшей дозы тикагрелора – 2,6 и 2,3%. Относительный риск (ОР) для крупного кровотечения составил: для тикагрелора в дозе 90 мг в сравнении с плацебо – 2,69 (95% ДИ 1,96–3,70); $p < 0,001$; для тикагрелора в дозе 60 мг в сравнении с плацебо – 2,32 (95% ДИ 1,68–3,21); $p < 0,001$. Как и в случае с оценкой эффективности, анализ подгрупп не позволил выявить «неоднородность» в увеличении риска кровотечений. Существует вероятность, что применение других критериев кровотечений (GUSTO, PLATO, BARC) сделает оценку геморрагической безопасности тикагрелора в этом исследовании более благоприятной для него. При принятии решения о разрешении использования тикагре-

лора по данному показанию может оказаться решающим отсутствие увеличения риска смертельных и внутричерепных кровотечений при его использовании: частота смертельных кровотечений и геморрагических инсультов в каждой из двух групп активной терапии была номинально ниже, чем в группе плацебо (см. табл. 2). В этой связи, например, для FDA может оказаться важным, что ворапаксар получил одобрение на использование при количественно большей частоте внутричерепных кровотечений: 0,6% против 0,4% в группе плацебо. Справедливости ради следует сообщить, что эффекты ворапаксара были зарегистрированы у больных, многие из которых помимо обязательной АСК получали еще и тиенопиридин (в большинстве случаев – клопидогрел).

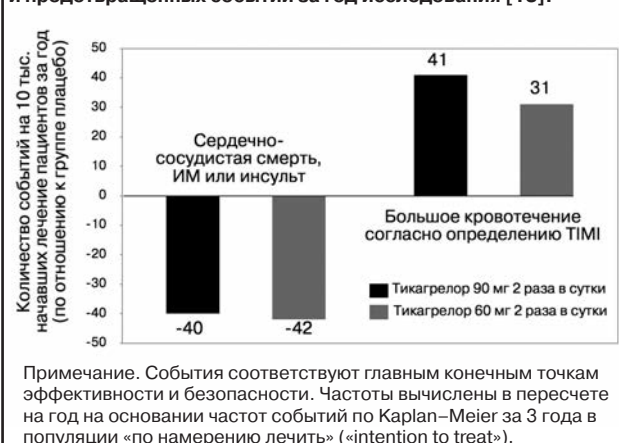
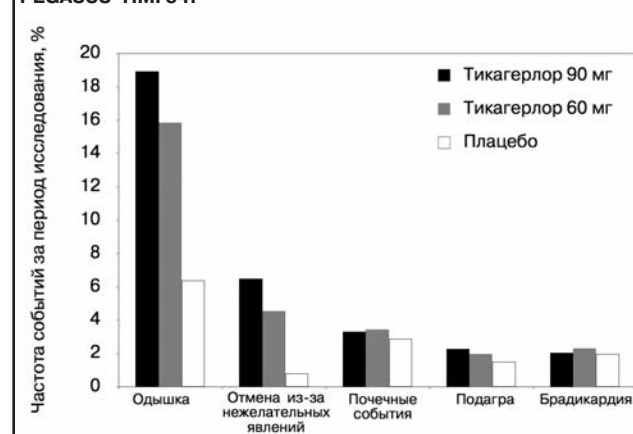
Отношение эффективности и безопасности на уровне главных конечных точек за год вмешательства для каждой из двух доз тикагрелора представлено на рис. 4.

Объединяющая оценка эффективности и безопасности в виде «суммарного клинического эффекта» (посчитанные вместе события главных конечных точек эффективности и безопасности) не выявила преимуществ любой из доз тикагрелора перед плацебо (табл. 3).

Сравнение суммы событий главной конечной точки, внутричерепных и смертельных кровотечений, расцененной как «необратимый вред», продемонстрировало достоверное снижение риска на 12% в группе тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в день и на 14% – в группе тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в день (см. табл. 3).

Результаты сравнения переносимости тикагрелора и плацебо

Как и ожидалось, исходя из ранее известной информации о переносимости тикагрелора, он в любой из двух изучавшихся дозировок значительно чаще, чем плацебо, вызывал у больных одышку. Отношение рисков, сравнивая с группой плацебо, составило 3,55 (3,16–3,98) с $p < 0,001$ для тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки и 2,81 (2,50–3,17) с $p < 0,001$ – для тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки. Кроме того, у больных, получавших тикагрелор, чаще регистрировались события, связанные с его способ-

Рис. 4. Результаты PEGASUS-TIMI 54. Соотношение вызванных и предотвращенных событий за год исследования [13].**Рис. 5. Негеморрагические нежелательные явления при сравнении двух доз тикагрелора и плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54.****Таблица 3. Объединенная оценка эффективности безопасности двух доз тикагрелора в сравнении с плацебо в исследовании PEGASUS-TIMI 54**

	Сравнение тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки с плацебо			Сравнение тикагрелора 60 мг 2 раза в сутки с плацебо		
	ОСР, %	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>	ОСР, %	ОР (95% ДИ)	<i>p</i>
Суммарный клинический эффект: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт или крупное кровотечение по TIMI	0	1,00 (0,90–1,22)	0,9563	5	0,95 (0,85–1,06)	0,3412
Необратимый вред: сердечно-сосудистая смерть, ИМ, инсульт, внутричерепное кровоизлияние и фатальное кровотечение	12	0,88 (0,78–0,99)	0,0372	14	0,86 (0,77–0,97)	0,0160

ностью увеличивать уровень мочевой кислоты. Как и развитие одышки, этот эффект имел заметную зависимость от дозы (рис. 5).

Отношение рисков, сравнивая с группой плацебо, составило 1,77 (1,32–2,37) с $p < 0,001$ для тикагрелора в дозе 90 мг 2 раза в сутки и 1,48 (1,10–2,00) с $p = 0,01$ – для тикагрелора в дозе 60 мг 2 раза в сутки. С другой стороны, результаты исследования PEGASUS-TIMI 54 не подтвердили опасения относительно других «ожидаемых» побочных действий. Не было заметной разницы между сравниваемыми группами пациентов по частоте проявлений брадикардии и событий, связанных с нарушенной функцией почек. Одышка наряду с кровотечениями стала основным поводом для досрочного прекращения приема исследуемого препарата.

Заключение

По результатам исследования PEGASUS-TIMI 54 тикагрелор всерьез претендует на место во вторичной профилактике ишемических событий и сердечно-сосудистой смерти у пациентов, перенесших ИМ. Эта претензия может быть ограничена данными по геморрагической безопасности и переносимости тикагрелора. Окончательное решение о возможности использования тикагрелора по новому для него показанию, как обычно, за разрешающими организациями и экспертными сообществами. Обнадеживающим для тикагрелора (и его производителя) является анонсированная в конце апреля 2015 г. информация о рассмотрении FDA нового показания к тикагрелору в ускоренном порядке. Это значит, что при благоприятном развитии событий есть вероятность получить одобрение FDA в конце III квартала 2015 г. Оснований для выхода в клиническую практику значительно больше у дозы тикагрелора 60 мг 2 раза в день, не уступавшей большей дозе по эффективности и выглядящей лучше, чем доза в 90 мг 2 раза в день, при оценке безопасности и переносимости (см. рис. 3; табл. 3).

Литература/References

1. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1179–89.
2. Chen ZM, Jiang LX, Chen YP et al. Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1607–21.
3. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001–15.
4. Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361. Doi: 10.1056/NEJMoa0904327.
5. Steg G, James DK, Atar D et al. Acute Myocardial Infarction in patients presenting with ST-segment elevation (Management of). *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
6. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013; published online before print December 17, 2012, 10.1161/CIR.0b013e3182742c84.
7. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999–3054.
8. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130 (25): 2354–94.
9. Fox KA, Anderson FA Jr, Goodman SG et al. Time course of events in acute coronary syndromes: implications for clinical practice from the GRACE registry. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5 (9): 580–9.
10. Rapsomaniki E, Thuresson M, Yang E et al. International comparison of outcomes among 140880 patients stable after acute MI; real world evidence from electronic health and administrative records. Presented at European Society of Cardiology Congress, Barcelona, Spain; 30 August – 3 September 2014.
11. Hallas J, Dall M, Andries A et al. Use of single and combined antithrombotic therapy and risk of serious upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 2006; 333: 726–30.
12. Delaney JA, Opatrny L, Brophy JM, Suissa S. Drug-drug interactions between antithrombotic medications and the risk of gastrointestinal bleeding. *CMAJ* 2007; 177: 347–51.
13. Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 2015; Doi: 10.156/NEJMoa1500857.
14. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006; 354: 1706–17.
15. Bhatt DL, Flather MD, Hacke W et al. Patients with prior myocardial infarction, stroke, or symptomatic peripheral arterial disease in the CHARISMA trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1982–8.
16. Morrow DA, Braunwald E, Bonaca MP et al. TRA 2P–TIMI 50 Steering Committee and Investigators (Apr 12, 2012). Vorapaxar in the secondary prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2012; 366 (15): 1404–13.
17. Scirica BM, Bonaca MP, Braunwald E et al. Vorapaxar for secondary prevention of thrombotic events for patients with previous myocardial infarction: a prespecified subgroup analysis of the TRA 2 P-TIMI 50 trial. *Lancet* 2012; 380: 1317–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Аверков Олег Валерьевич – д-р мед. наук, проф. каф. терапии фак-та повышения квалификации мед. работников ФГАОУ ВО РУДН, зам. глав. врача, рук. регионального сосудистого центра ГБУЗ ГКБ №15 им. О.М.Филатова. E-mail: oleg.averkov@gmail.com

Современные эндоваскулярные методики терапии венозных тромбозов и тромбоемболий

М.А.Масленников^{✉1}, Н.С.Синкевич², А.П.Савченко³

¹ГБУЗ Городская клиническая больница №1 им. Н.И.Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы. 119049, Россия, Москва, Ленинский пр-т, д. 10, корп. 5;

²ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15а;

³ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

Венозные тромбозы и тромбоемболии – часто встречающиеся тяжелые состояния, сопряженные с высокой степенью осложнений и летальности. В настоящее время развиваются и внедряются в практику эндоваскулярные методы лечения венозных тромбозов и тромбоемболий (ВТЭО) – эффективная и безопасная альтернатива стандартной терапии. Существует необходимость развития активных подходов к терапии ВТЭО в нашей стране, что позволит улучшить прогноз пациентов с тяжелой массивной тромбоемболией легочной артерии и тромбозом глубоких вен.

Ключевые слова: тромбоемболия легочной артерии, тромбоз глубоких вен, селективный тромболитизис, фармакомеханическая тромбэктомия.

✉cardiologyru@gmail.com

Для цитирования: Масленников М.А., Синкевич Н.С., Савченко А.П. Современные эндоваскулярные методики терапии венозных тромбозов и тромбоемболий. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 44–48.

Modern endovascular techniques using for venous thrombosis and thromboembolism treatment

M.A.Maslennikov^{✉1}, N.S.Sinkevich², A.P.Savchenko³

¹N.I.Pirogov City clinical hospital №1 of the Department of Health of Moscow. 119049, Russian Federation, Moscow, Leninskii pr-t, d. 10, korp. 5;

²Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russian Federation, Moscow, ul. 3-ia Cherpkovskaia, d. 15a;

³Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Venous thromboembolism is a common serious condition associated with high morbidity and mortality. Currently developing endovascular treatment approaches are effective and safe alternative to the standard conservative therapy. There is a great need to develop the early thrombus removal endovascular methods in our country, which would improve the prognosis and reduce mortality in patients with severe massive pulmonary embolism and deep vein thrombosis.

Key words: pulmonary embolism, deep vein thrombosis, catheter-directed thrombolysis, pharmacomechanical thrombectomy.

✉cardiologyru@gmail.com

For citation: Maslennikov M.A., Sinkevich N.S., Savchenko A.P. Modern endovascular techniques using for venous thrombosis and thromboembolism treatment. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 44–48.

Актуальность проблемы

Венозные тромбозы и тромбоемболии – часто встречающиеся тяжелые состояния, сопряженные с высокой степенью осложнений и летальности. В основе патогенеза венозных тромбозов и тромбоемболий лежит явление гиперкоагуляции, вызванной самыми разными причинами, в частности, генетическими дефектами факторов свертывания крови, заболеваниями сердечно-сосудистой системы, тяжелыми травмами и последующей иммобилизацией, ятрогенными поражениями и др. Согласно последним тенденциям тромбозы глубоких вен (ТГВ) и тромбоемболия легочной артерии (ТЭЛА) объединены понятием «венозные тромбозоэмболические осложнения» (ВТЭО).

По данным Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению венозных тромбозов и тромбоемболий от 2010 г., заболеваемость составляет 50–70 человек на 100 тыс. населения в год, в старшей возрастной группе эта цифра в несколько раз больше [1]. В Европейских рекомендациях по диагностике и лечению ТЭЛА заболеваемость ВТЭО составила до 200 случаев на 100 тыс. населения в год, заняв 3-е место в общей структуре сердечно-сосудистой заболеваемости [2]. В том же документе приведены данные о том, что среди 450 млн населения европейских стран – участниц исследования в 2004 г. от ТЭЛА погибли более 300 тыс. человек, 34% из них умерли внезапно. В более чем 1/2 случаев диагноз был установлен лишь посмертно [3].

В 2007 г. был опубликован регистр ENDORSE (Epidemiologic International Day for the Evaluation of Patients at Risk of Venous Thrombosis in Acute Hospital Care Setting), целью которого стали оценка частоты и профилактики риска развития венозных тромбозов и тромбоемболий. В регистр вошли данные о почти 70 тыс. пациентов, около 5 тыс. составили больные

российских клиник. По данным статистического анализа было установлено, что ВТЭО имеют 64% пациентов хирургического стационара и 42% – терапевтического; по данным субанализа российской группы, 52 и 37% соответственно. Адекватная профилактика тромбозоэмболических осложнений осуществлялась у 1/2 пациентов, а в России – лишь у 1/4 [4].

Острая ТЭЛА: современные подходы к лечению

Острую ТЭЛА можно условно классифицировать на 3 группы по степени тяжести течения заболевания: массивная, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики и высокой госпитальной летальностью, субмассивная – среднего риска, и ТЭЛА низкого риска с благоприятным прогнозом [5]. Согласно современным подходам к лечению, при подтвержденном диагнозе ТЭЛА и отсутствии противопоказаний назначается **антикоагулянтная терапия**, после чего тактика лечения зависит от степени тяжести заболевания [6]. Антикоагулянтная терапия начинается с парентерального введения нефракционированного гепарина, низкомолекулярного гепарина или фондапаринукса в лечебных дозировках в течение 5–10 дней, под контролем активированного частичного тромбопластинового времени в случае использования нефракционированного гепарина с последующим переходом на прием пероральных антикоагулянтов в течение минимум 3 мес (при отсутствии показаний для более длительного приема). Консервативная терапия рекомендована при ТЭЛА низкого и среднего риска, без существенных нарушений гемодинамики, более агрессивные виды терапии проходят под классом рекомендаций Ib. Напротив, при массивной ТЭЛА высокого риска под классом IIa, т.е. как рекомендованные к применению –

дополнительно к антикоагулянтной терапии проходят системный тромболитизис (уровень доказательности В), эндоваскулярные катетерные и хирургические техники (уровень доказательности С) [3].

Системный тромболитизис при ТЭЛА высокого риска имеет достаточную доказательную базу и рекомендован для лиц с массивной ТЭЛА при отсутствии стандартных противопоказаний к тромболитической терапии. Метод ассоциирован с быстрым восстановлением легочной перфузии, снижением давления в легочной артерии и легочного сосудистого сопротивления, как следствие – с более низкой госпитальной летальностью и более низкой частотой развития хронической посттромбоэмболической легочной гипертензии. Оптимальное время начала системной тромболитической терапии – в течение 48 ч от начала заболевания, однако в некоторых случаях может проводиться и в сроки до 14 дней. Системный тромболитизис тем не менее ассоциирован с высоким риском развития кровотечений, в отсутствие абсолютных противопоказаний к тромболитической терапии частота развития больших кровотечений, по данным некоторых авторов, достигает 20%, из них внутримозговых – до 5%.

Прямая хирургическая эмболектомия – альтернативный метод реперфузии при наличии противопоказаний к тромболитической терапии, по данным 2010 г., летальность – до 19%. Процедура может быть выполнена только в условиях высокоспециализированного центра, сопряжена с высоким риском в условиях нестабильной гемодинамики и длительным периодом реабилитации [7].

Обращает на себя внимание отказ от рутинного использования кавы-фильтров при ТЭЛА, имплантация фильтра показана при противопоказаниях к антикоагулянтной терапии (класс I с уровнем доказательности С) или неэффективности адекватной дозы антикоагулянтов (класс рекомендаций IIa, уровень доказательности С) [3].

Эндоваскулярные методы лечения ТЭЛА

В настоящее время бурно развиваются и внедряются в практику эндоваскулярные методы терапии ВТЭО.

Селективный катетерный тромболитизис при ТЭЛА представляет собой хорошую альтернативу существующим методам терапии массивной ТЭЛА: системному тромболитизису вследствие использования более низких доз тромболитика или вовсе отсутствия необходимости в его введении и хирургической эмболектомии. Селективный катетерный тромболитизис осуществляется путем длительного введения в тромб раствора тромболитика (альтеплаза, тенектеплаза) при помощи катетера 5F [8].

Разработка и быстрое развитие активных катетерных методик при ТЭЛА датируется 1990-ми годами. Одной из первых внедренных методик стала механическая фрагментация тромба при помощи катетера Pigtail или периферического баллонного катетера 6–7F, что позволяло уменьшить легочное сосудистое сопротивление и улучшить прогноз. Метод применяется и в наши дни, однако вследствие имеющегося риска развития эмболии фрагментами тромба комбинируется с рядом других техник, например селективным тромболитизисом и/или аспирацией.

Реолитическая тромбэктомия – эндоваскулярный метод элиминации тромба из ветвей легочной артерии с использованием специальных гидродинамических устройств типа AngioJet. Струя физиологического раствора под высоким давлением создает так называемый эффект Вентури – частный случай закона Бернулли для стабильно текущего потока жидкости, что позволяет выполнить фрагментацию тромба и эвакуацию его через специальный зонд [8].

В настоящее время также применяются **аспирационная тромбэктомия** при помощи широкопросветных катетеров 8–9F под отрицательным давлением, создающимся при помощи специального шприца, **ротационная тромбэктомия** при помощи устройства Aspirex с вращающейся винтовой осью и **фармакомеханический тромболитизис** – сочетание одного из механических методов с регионарной тромболитической терапией. Кроме того, высокоэффективен **ультразвуковой тромболитизис** с использованием катетера Ekosonic 6F. Метод основан на способности ультразвука вызывать дезагрегацию фибриновых волокон, увеличивая доставку тромболитика вглубь тромба [9]. Основные методы катетерных вмешательств при ТЭЛА представлены в табл. 1.

Эндоваскулярные методики лечения ТЭЛА – эффективная и безопасная альтернатива стандартной терапии. Недостаточно количество рандомизированных исследований не позволяет пока повысить класс рекомендаций или уровень доказательности, однако проводимые нерандомизированные исследования доказали высокую эффективность катетерных методик.

Эндоваскулярная терапия ТГВ

При ТГВ нижних конечностей помимо консервативной антикоагулянтной терапии и хирургического удаления тромботических масс также применяются эндоваскулярные методы, такие как **селективный катетерный тромболитизис** (стрептокиназа, урокиназа, тканевой активатор плазминогена, тенектеплаза) и **фармакомеханическая тромбэкстракция**. Устройства и принцип их действия

Таблица 1. Основные катетерные методики при ТЭЛА [8]

Вмешательства без регионарного тромболитизиса		Вмешательства с регионарным тромболитизисом	
Метод	Устройство	Метод	Устройство
Фрагментация тромба	Катетер Pigtail (5–6F)	Катетерный тромболитизис	UniFuse 5F, 10–20 см (AngioDynamics, Латам, Нью-Йорк), Cragg-McNamara 5F (Endovascular, Плимут, Миннесота)
	Периферический баллонный катетер (6–7F), диаметр баллона 5–10 мм		
	Amplatzer – устройство для тромбэктомии 7F (Bard-Microvena, Уайт-Бейер-Лейк, Миннесота)		
Реолитическая тромбэктомия	Катетер AngioJet 6F (MEDRAD, Миннесота)	Катетерный тромболитизис с ультразвуковым усилением	EkoSonic 6F, 12 см (EKOS, Ботелл, Вашингтон)
	Катетер Oasis (Boston Scientific, Голуэй, Ирландия)		
	Hydrolyzer 6–7F, (Cordis, Майами, Флорида)		
Аспирационная эмболектомия	Устройство 8–9F (Argon Medical Devices, Афины, Техас), многоцелевой направляющий катетер 8–9F и аспирационный шприц 60 мл	Реолитическая тромбэктомия и катетерный тромболитизис	AngioJet 6F – тромбэктомия с Power Pulse тромболитизисом (MEDRAD, Миннеаполис, Миннесота)
Ротационная тромбэктомия	Катетер Aspirex 8F, 10F (Straub Medical, Швейцария)		
Комбинированные техники	Pigtail (5F) + Aspirex 8F, 10F – фрагментация + тромбэктомия	Комбинированные техники	Pigtail (5F) + AngioJet 6F PE – фрагментация + тромбэктомия и тромболитическая терапия

Таблица 2. Основные катетерные методики при ТГВ

Катетерный тромболитик	Фармакомеханическая тромбэкстракция
Катетеры с множественными боковыми отверстиями: MTI-Unifuse, Cragg-McNamara	Ротационные катетеры: Trellis, Amplatz Thrombectomy Device (ATD), или Helix, Amplatz Thrombectomy Device (ATD), Straub Rotarex/Aspirex, Arrow-Trerotola Device
Ультразвуковые катетеры: EKOS	Реолитические катетеры: AngioJet

аналогичны применяемым при ТЭЛА и представлены в табл. 2.

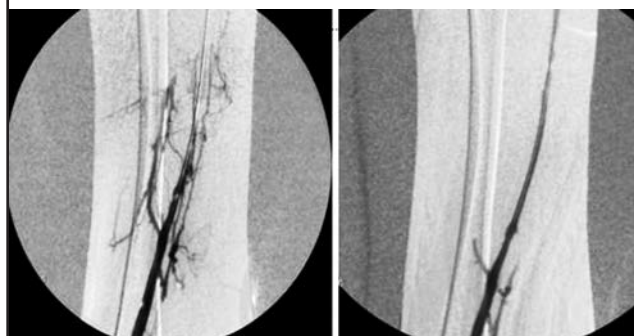
К преимуществам эндоваскулярной тромбэкстракции относятся быстрый клинический эффект и моментальное восстановление кровотока, снижение дозы тромболитика или отсутствие необходимости в его применении, уменьшение риска развития кровотечений, минимальное время пребывания в палате интенсивной терапии, значительное уменьшение койко-дня и инвалидизации, существенно более низкая частота развития посттромбофлебитического синдрома и связанных с ним осложнений. В крупном рандомизированном исследовании CaVenT (Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis: a randomised controlled trial) проводилось сравнение локального катетерного тромболитика со стандартной антикоагулянтной терапией у пациентов с первым в жизни эпизодом острого венозного тромбоза илеофemorального сегмента. В исследование были включены 209 больных в возрасте от 18 до 75 лет с длительностью симптомов менее 3 нед и низким риском кровотечений. Первичной конечной точкой являлись частота развития и тяжесть посттромбофлебитического синдрома, а также непосредственно связанная с ним проходимость сосуда в течение 6 мес и 2 лет. При анализе результатов выяснилось, что частота развития посттромботического синдрома через 6 мес в обеих группах достоверно не различалась в отличие от проходимости сосуда, где достоверное преимущество катетерного лизиса было показано уже при первом контрольном обследовании через полгода и сохранялось к концу периода наблюдения. Частота развития посттромботического синдрома в течение 2 лет в группе катетерной тромболитической терапии была достоверно ниже, как и частота рецидива венозного тромбоза [10].

Что касается побочных эффектов, различий по частоте развития ТЭЛА в обеих группах не наблюдалось, в группе тромболитической терапии достоверно чаще встречались геморрагические осложнения, в том числе 3 больших кровотечения.

В том же 2012 г. были опубликованы результаты исследования TORPEDO (Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion), включившего 183 пациента, рандомизированных на две группы – стандартной антикоагулянтной терапии и эндоваскулярного лечения. Из группы эндоваскулярной терапии 34 больных подверглись фармакомеханическому тромболитизису при помощи разных устройств, 33 – региональному катетерному тромболитизису, 85 – баллонной венопластике и стентированию, 47 – механической тромбаспирации. Всем пациентам группы катетерного лечения имплантировались кава-фильтры. Конечные точки – частота развития посттромботического синдрома и повторный тромбоз – оценивались через 30 мес. Опубликованные результаты исследования демонстрируют достоверное преимущество эндоваскулярной терапии по обоим конечным точкам, а также снижение продолжительности койко-дня минимум вдвое при отсутствии различий в частоте развития значимых кровотечений [5, 11].

По данным многоцентрового венозного регистра, включающего анализ 473 лиц с ТГВ, подвергнутых фармакомеханическому тромболитизису, геморрагические осложнения

Левая глубокая бедренная вена до и после фармакомеханического тромболитизиса (N.Purandare и соавт., 2009)



наблюдались в 11% случаев, из них 0,4% – большие кровотечения, 4% – гематомы места пункции и 1% – забрюшинные кровотечения. ТЭЛА наблюдалась в 1% случаев, летальность от всех причин составила 0,4% [12].

Подходы к ранней элиминации тромба при ТГВ

Данные крупных исследований и регистров позволили в 2012 г. составить и опубликовать рекомендации общества сосудистой хирургии и американского венозного форума по стратегиям ранней элиминации тромба при остром ТГВ [13].

Ранняя элиминация тромба показана и предпочтительнее стандартной терапии при первом в жизни эпизоде острого илеофemorального ТГВ с продолжительностью симптомов менее 14 дней, низким риском кровотечений, хорошим функциональным состоянием пациента и достаточной ожидаемой продолжительностью жизни. На рисунке представлены флебограммы левой глубокой бедренной вены до и после проведения фармакомеханического тромболитизиса.

Катетерные методы являются предпочтительными при угрожающей венозной ишемии при остром илеофemorальном тромбозе в сочетании с тромбозом бедренно-подколенного сегмента (синяя флегмазия).

При изолированном ТГВ бедренно-подколенного сегмента рекомендовано проведение консервативной антикоагулянтной терапии ввиду недостаточной доказательной базы эффективности катетерных вмешательств у данной группы пациентов. Рутинное использование кава-фильтров в сочетании с катетерными методами не рекомендуется. Риск развития ТЭЛА при катетерных вмешательствах не выше, чем при стандартной антикоагулянтной терапии – 0,9–1%. Однако имплантация кава-фильтра оправдана у лиц со сниженным функциональным статусом и кардиопульмональным резервом [13].

В нашей стране имплантация кава-фильтров пока еще сохраняет за собой ведущие позиции в профилактике ТЭЛА у пациентов с флотирующим тромбозом вен нижних конечностей и таза, что связано с недоразвитием современных эндоваскулярных методик лечения и несет за собой большие экономические потери.

Заключение

В настоящее время существует необходимость развития активных подходов к терапии ВТЭО в нашей стране, что

позволило бы уменьшить уровень госпитальной летальности пациентов с тяжелой массивной ТЭЛА и ТГВ и улучшить прогноз в целом, снизить койко-день и стоимость пребывания больного в стационаре, избежать имплантации дорогостоящих каво-фильтров и последующих расходов на их удаление.

Литература/References

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению венозных тромбозов и тромбоэмболий. Флебология. 2010; 1 (4). / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii. Flebologiya. 2010; 1 (4). [in Russian]
2. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (3): 370–2.
3. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–80.
4. Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet* 2008; 371 (9610): 387–94.
5. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C et al. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the TORPEDO trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 76 (3): 316–25.
6. Kucher N, Goldhaber SZ. Risk stratification of acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Hemost* 2006; 32 (8): 838–47.
7. Samoukovic G, Malas T, DeVarennes B. The role of pulmonary embolectomy in the treatment of acute pulmonary embolism: a literature review from 1968 to 2008. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2010; 11 (3): 265–70.
8. Engelberger RP, Kucher N. Catheter-Based Reperfusion Treatment of Pulmonary Embolism. *Circulation* 2011; 124: 2139–44.
9. Engelberger RP, Kucher N. Ultrasound-assisted thrombolysis for acute pulmonary embolism: a systematic review. *Eur Heart J* 2014; 35 (12): 758–64.
10. Ender T, Haig Y, Kløw NE et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379 (9810): 31–8.
11. Sharifi M, Bay C, Mehdipour M et al. Thrombus Obliteration by Rapid Percutaneous Endovenous Intervention in Deep Venous Occlusion (TORPEDO) trial: midterm results. *J Endovasc Ther* 2012; 19 (2): 273–80.
12. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH et al. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999; 213 (3): 930.
13. Meissner MH, Głowiczki P, Comerota AJ et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012; 55 (5): 1449–62.
14. Stein PD, Henry JW. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism stratified according to their presenting syndromes. *Chest* 1997; 112 (4): 974–9.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Масленников Михаил Андреевич – канд. мед. наук, зав. отд-нием рентгенохирургических методов диагностики и лечения №19 ГБУЗ ГКБ №1 им. Н.И.Пирогова. E-mail: cardiologym@gmail.com

Синкевич Надежда Сергеевна – аспирант отд. ангиологии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Савченко Анатолий Петрович – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ГБОУ ДПО РМАПО, гл. ред. журн. «Вестник рентгенологии и радиологии»

Подходы к рациональной антитромботической терапии у пациентов с острыми коронарными синдромами и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов, 2014)

О.Л.Барбараш[✉], В.В.Кашталап

ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний. 650002, Россия, Кемерово, Сосновый бульвар, д. 6;
ГБОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Минздрава России. 650029, Россия, Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а

В обзорной статье проанализированы современные представления о распространенности и клинической значимости фибрилляции предсердий у больных с острым коронарным синдромом. Описаны подходы к ведению этой группы пациентов с применением тройной схемы антитромботической терапии. На основе согласительных документов Европейского кардиологического общества 2014 г. определено место новых оральных антикоагулянтов в качестве альтернативы варфарину для пациентов с острыми коронарными синдромами и фибрилляцией предсердий. Показаны имеющиеся в настоящее время результаты клинических исследований и статистических субанализов, послужившие основой для рекомендации к использованию новых оральных антикоагулянтов в качестве компонента тройной антитромботической терапии, в том числе дабигатрана в дозировке 110 мг 2 раза в день.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, острый коронарный синдром, антитромботическая терапия, тройная антитромботическая терапия, дабигатран.

[✉]Olb61@mail.ru

Для цитирования: Барбараш О.Л., Кашталап В.В. Подходы к рациональной антитромботической терапии у пациентов с острыми коронарными синдромами и неклапанной фибрилляцией предсердий (по материалам Европейского конгресса кардиологов, 2014). Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 49–53.

Rational approaches to antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes and non-valvular atrial fibrillation (adapted from the European Congress of Cardiology 2014)

O.L.Barbarash[✉], V.V.Kashtalap

Scientific-Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Disease. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovyi bul., d. 6;
Kemerovo State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 650029, Russian Federation, Kemerovo, ul. Voroshilova, d. 22a

The article deals with the current understanding of the prevalence and clinical significance of atrial fibrillation in patients with acute coronary syndrome. We have described the approaches in the treatment of this group of patients using antithrombotic therapy. On the basis of consensus papers released by the European Society of Cardiology 2014 the special place was taken by the novel oral anticoagulants as an alternative to warfarin for patients with acute coronary syndrome and atrial fibrillation. We showed the results of clinical studies and statistical subanalysis, which could be used as the basis for application of novel oral anticoagulants as a part of triple antithrombotic therapy, including dabigatran 110 mg twice daily.

Key words: atrial fibrillation, acute coronary syndrome, antithrombotic therapy, triple antithrombotic therapy, dabigatran.

[✉]Olb61@mail.ru

For citation: Barbarash O.L., Kashtalap V.V. Rational approaches to antithrombotic therapy in patients with acute coronary syndromes and non-valvular atrial fibrillation (adapted from the European Congress of Cardiology 2014). Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 49–53.

Острый коронарный синдром (ОКС) продолжает оставаться основной причиной заболеваемости, инвалидизации и смертности в Российской Федерации [1]. Всего в России ежегодно регистрируется более 500 тыс. новых случаев ОКС, включая до 190 тыс. инфарктов миокарда [2]. Большая часть социально-экономических затрат на данную нозологию связана с высокой частотой повторных госпитализаций и смертностью в отдаленном периоде [3]. Современные клинические рекомендации по ведению пациентов с ОКС предполагают назначение двойной дезагрегантной терапии (ДАТ), включая ацетилсалициловую кислоту (АСК) и второй дезагрегант (клопидогрел, тикагрелор, прасутрел) [4]. Результаты многочисленных клинических исследований показали, что строгое соблюдение клинических рекомендаций по антитромбоцитарной терапии у пациентов с ОКС в условиях реальной клинической практики имеет приоритетное значение для снижения частоты повторных сердечно-сосудистых событий, госпитализации и смертности.

В настоящее время в условиях реальной клинической практики России не приходится говорить о соблюдении рекомендаций в полной мере ни врачами, ни пациентами. Результаты ряда регистровых исследований

(РЕКОРД-1, РЕКОРД-2) подтверждают низкий процент назначения двойной ДАТ у больных с ОКС. При этом в целевой группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска (пожилого возраста, с фибрилляцией предсердий – ФП, сахарным диабетом) о выборе компонента ДАТ врачи предпочитают «не вспоминать» более чем в 70% случаев [5]. К сожалению, достаточно низкой является частота приема второго компонента двойной ДАТ и в течение 12 мес после ОКС, частота снижается на 23% к концу первого года.

Одной из причин осторожности врачей при назначении ДАТ является переоценка риска развития кровотечений. Известно, что применение ДАТ может повышать риск развития геморрагических осложнений у пациентов с ОКС до 7% [6]. При этом развитие больших кровотечений с постгеморрагической анемией даже в случае своевременной компенсации с помощью гемотрансфузий может повышать риск госпитальной летальности до 11% по сравнению с больными с ОКС без геморрагических осложнений [7]. Механизмы такого влияния геморрагических осложнений на госпитальную летальность при ОКС активно дискутируются и включают ухудшение гемодинамики на фоне кровотечения, необходимость отмены деза-

грегантов и антикоагулянтов, что провоцирует рецидив коронарной недостаточности, активацию провоспалительного статуса на фоне гемотрансфузии и резорбции крови и др. [8].

Для оценки риска кровотечений у пациентов с разными типами ОКС можно использовать ряд шкал (CRUSADE, ACTION), не являющихся, однако, общепринятыми [9] и потому в практической деятельности врача в России используемыми довольно редко. Определение риска развития кровотечений у пациентов с ОКС необходимо для применения разных подходов к профилактике геморрагических осложнений. Так, при наличии у пациентов в анамнезе желудочно-кишечных кровотечений возможно применение с целью профилактики ингибиторов протонной помпы [10]. Еще одним подходом к минимизации риска кровотечений является и уменьшение времени применения ДАТ с 1 года приема до 1–6 мес [4] в зависимости от типа стента (обычный металлический или с лекарственным покрытием), а также снижение дозировок применяемых в стационаре антикоагулянтов (гепаринов, бивалирудина, фондапаринукса). Активное применение радиального доступа при проведении экстренной коронарографии, эффективность и безопасность которого при ОКС показана в исследовании RIVAL, также позволит снизить риск кровотечений [11].

Рациональный выбор врачом антитромботических препаратов и продолжительность терапии особо важны у пациентов с ОКС и неклапанной ФП, когда возникает необходимость сочетания ДАТ с непрямими антикоагулянтами. В связи с этим особую актуальность приобретает адекватная оценка риска кровотечений у таких пациентов, что в случае ФП несколько облегчает задачу практикующего врача, поскольку шкала HAS-BLED является общепринятой и не вызывает проблем при практическом использовании. По данным регистровых исследований, распространенность ФП у пациентов с ОКС составляет от 6 до 21% [12]. При этом наличие ФП у пациента с ОКС в 5 раз повышает риск госпитальной летальности по сравнению с больными ОКС без ФП [13]. По данным исследования HORISONS-AMI [14], у пациентов с ФП, развившейся как осложнение ОКС, частота повторных сердечно-сосудистых событий в течение 36 мес наблюдения в 1,8 раза превышала таковую у пациентов без ФП. Это, безусловно, диктует необходимость применения так называемой тройной антитромботической терапии, которая включает не прямые антикоагулянты, АСК и второй дезагрегант. Улучшение выживаемости пациентов с ишемической болезнью сердца и ФП, принимающих АСК и варфарин в течение нескольких лет наблюдения, по сравнению с пациентами на фоне монотерапии АСК или варфарином показано в клиническом исследовании WARIS-2 [15]. В качестве второго дезагреганта у таких пациентов с доказательных позиций не вызывает сомнения использование клопидогрела [16]. Позиции «новых» дезагрегантов (тикагрелор и прасугрел) у пациентов с ОКС и ФП в настоящее время не определены из-за отсутствия результатов многоцентровых исследований.

По результатам наблюдательного исследования Danish Registry [17] меньшая частота ишемических событий после инфаркта миокарда на фоне ФП выявлена в группах пациентов, принимающих тройную антитромботическую терапию и терапию варфарином с одним из дезагрегантов (20,1% и 19,4%), по сравнению с пациентами на фоне приема одного антитромботического препарата (38%). Однако в группе пациентов с тройной антитромботической терапией была выявлена максимальная частота фатальных и нефатальных кровотечений (14,2%).

Еще одной попыткой показать эффективность тройной антитромботической терапии в течение 12 мес после ОКС

на фоне ФП было исследование WOEST (What is the Optimal antiplatelet and anticoagulant therapy in patients with oral anticoagulation and coronary Stenting) [6]. Результаты его были озвучены на Европейском конгрессе кардиологов в 2013 г. в Амстердаме и признаны «провальными». Показано, что в группе пациентов на фоне приема варфарина, клопидогрела и АСК по сравнению с больными, принимающими варфарин и клопидогрел, было выявлено значимое повышение числа повторных ишемических событий в течение 12 мес наблюдения (17,7 и 11,3% соответственно, $p=0,025$), а также катастрофическое повышение общего числа кровотечений (44,9 и 19,5% соответственно, $p<0,001$) у пациентов с тройной терапией. Результаты клинического исследования WOEST поставили точку в попытках длительного применения тройной схемы антитромботической терапии для профилактики повторных ишемических сердечно-сосудистых событий. Это, однако, вызвало явное непонимание большинством практикующих врачей состава комбинации тройной антитромботической терапии, а также ее необходимости продолжительности для профилактики повторных ишемических событий без фатального повышения риска кровотечений. Результаты регистрового исследования EHRA Survey 2014 [18] только подтвердили, что врачи назначают разные схемы тройной антитромботической терапии разной продолжительности по своему усмотрению.

Еще больше вариантов ведения больных с ОКС и ФП сформировалось среди практикующих кардиологов после появления результатов рандомизированных клинических исследований, показавших преимущества новых оральных антикоагулянтов (дабигатрана, ривароксана, апиксана, эдоксана) над варфарином по безопасности и ряда препаратов (дабигатран в дозировке 150 мг 2 раза в день) – по эффективности в профилактике ишемических событий у пациентов с неклапанной ФП [19]. Сложилась парадоксальная ситуация, когда практикующие врачи в отсутствие клинических рекомендаций были предоставлены собственному опыту для подбора по составу и продолжительности оптимальных на их взгляд схем антитромботической терапии при ОКС и ФП.

Все сказанное инициировало выпуск объединенного консенсуса Рабочей группы по тромбозам Европейского общества кардиологов (ESC), Европейской ассоциации по нарушениям сердечного ритма (EHRA), Европейской ассоциации по чрескожным кардиоваскулярным вмешательствам (EAPCI) и Европейской ассоциации по неотложной помощи при заболеваниях сердца (ACCA) при поддержке Общества по нарушениям сердечного ритма (HRS) и Азиатско-тихоокеанского общества по нарушениям сердечного ритма (APHRS), который получил название «Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions» [20]. Позиции этого документа являются мнением экспертного сообщества, основанным на косвенных данных ряда клинических исследований, регистровых исследований и некоторых метаанализов, выделявших группу пациентов с показаниями для тройной антитромботической терапии.

По своей сути представленный документ не является клиническими рекомендациями, однако даже зафиксированное на бумаге мнение ведущих экспертов лучше, чем самостоятельность практикующего врача при принятии решений. С этой позиции значимость консенсусного документа трудно переоценить, поскольку направлен он на поддержку принятия врачебных решений практикующими специалистами. В документе представлен достаточно понятный алгоритм принятия решения о начале у пациента с ОКС и ФП тройной схемы антитромботической терапии.

Первый шаг предполагает индивидуальную оценку риска инсульта у пациента с ОКС и неклапанной ФП с помощью шкалы CHA₂DS₂-VASc. В случае, если пациент набирает 1 балл по шкале CHA₂DS₂-VASc, его индивидуальный риск развития ишемического инсульта оценивается как промежуточный, если он набирает от 2 и более баллов – риск оценивается как высокий.

Второй шаг предусматривает оценку риска развития кровотечений по шкале HAS-BLED. Риск может быть низким, если пациент набирает от 0 до 2 баллов, либо высоким (от 3 и более баллов).

Следующим, **третьим шагом** оценивается конкретная клиническая ситуация: наличие у пациента с неклапанной ФП стабильной ишемической болезни сердца или ОКС, а также необходимости в проведении чрескожного коронарного вмешательства.

Четвертый, завершающий шаг предусматривает подбор препаратов для антитромботической терапии и продолжительности непосредственно трехкомпонентной ее части.

Пациенты с неклапанной ФП и ОКС с высоким риском ишемического инсульта и низким риском кровотечений должны получать трехкомпонентную терапию (АСК в дозе до 100 мг + клопидогрел 75 мг + непрямой антикоагулянт) в течение 6 мес; затем до 12 мес назначается комбинация непрямого орального антикоагулянта и АСК или клопидогрела; затем пожизненно пациент оставляется на не прямых оральных антикоагулянтах. В случае наличия у пациента **с неклапанной ФП и ОКС высокого риска ишемического инсульта и высокого риска кровотечений** продолжительность трехкомпонентной комбинации сокращается до 1 мес (4 нед). Если **пациент с неклапанной ФП и ОКС по шкале CHA₂DS₂-VASc имеет 1 балл и характеризуется низким риском кровотечений**, то тройная схема назначается на 6 мес, двойная – до 12 мес и непрямой оральные антикоагулянты – пожизненно. В случае же наличия у обозначенного пациента **высокого риска кровотечений, оцененного по шкале HAS-BLED**, продолжительность трехкомпонентной терапии сокращается до 4 нед, при этом на усмотрение врача остается назначение АСК в дозе от 75 до 100 мг, таким образом, врач может предпочесть у таких пациентов с самого начала и двухкомпонентную антитромботическую терапию.

В согласительном документе Европейского кардиологического общества обозначается и то, что *в качестве перорального антикоагулянта для лечения пациентов с потребностью в тройной антитромботической терапии могут быть выбраны не только варфарин (с условием, что МНО будет находиться в пределах рекомендованных значений более 70% времени терапии), но и новые прямые оральные антикоагулянты в низких дозах* (дабигатран 110 мг 2 раза в сутки, ривароксабан 15 мг 1 раз в сутки, апиксабан 2,5 мг 2 раза в сутки). Такая либерализация экспертов в отношении расширения показаний для новых оральных антикоагулянтов в условиях отсутствия результатов крупных рандомизированных или регистровых исследований вполне понятна. Результаты всех ранее проведенных рандомизированных исследований с участием новых оральных антикоагулянтов однозначно показывают большую их безопасность в плане риска развития кровотечений. Тем более что в согласительном документе предлагается использовать их низкодозовые варианты.

Отсутствие итогов специально проведенных исследований условно может компенсироваться результатами субанализов подгрупп в уже проведенных трайлах. Так, в исследовании RE-LY 17% пациентов имели в анамнезе указания на инфаркт миокарда, и у них была потребность в приеме АСК; 40% пациентов на исходном этапе до включения в исследование принимали АСК; 38,4% пациентов по-

лучали в качестве сопутствующих препаратов АСК или клопидогрел, правда, применение других антиагрегантов на фоне терапии препаратом по исследованию было незначительным [21]. В этом смысле дабигатран характеризуется наличием хотя бы косвенных данных, позволяющих использовать его в дозировке 110 мг 2 раза в день с большей обоснованностью в такой клинически непростой ситуации, как неклапанная ФП и ОКС.

Таким образом, применение новых пероральных антикоагулянтов при ОКС и ФП в составе тройной терапии позволит повысить эффективность профилактики ишемических событий в этой группе пациентов высокого сердечно-сосудистого риска и снизить риск развития жизнеугрожающих кровотечений. При этом новые оральные антикоагулянты характеризуются большим удобством в использовании за счет отсутствия необходимости лабораторного контроля, контроля пищевого и лекарственного взаимодействия, что позволит повысить приверженность пациентов назначаемой антитромботической терапии.

Литература/References

1. Чазов Е.И. Пути снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. Терапевтический архив. 2008; 8: 11–6. / Chazov E.I. Puti snizheniya smernosti ot serdechno-sosudistikh zabolevanii. Terapevticheskii arkhiv. 2008; 8: 11–6. [in Russian]
2. Здравоохранение в России. 2009: статистический сборник. М.: Росстат, 2009. / Zdravookhranenie v Rossii. 2009: statisticheskii sbornik. M.: Rosstat, 2009. [in Russian]
3. Оганов Р.Г., Калинина А.М., Концевая А.В. Экономический ущерб от сердечно-сосудистых заболеваний в Российской Федерации. Кардиоваскуляр. терапия и профилактика. 2011; 4: 4–9. / Oganov R.G., Kalinina A.M., Kontsevaia A.V. Ekonomicheskii ushcherb ot serdechno-sosudistikh zabolevanii v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovaskuljar. terapiia i profilaktika. 2011; 4: 4–9. [in Russian]
4. Steg G, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) Eur Heart J 2012; 33: 2569–19.
5. Эрлих А.Д., Харченко М.С., Барбараш О.Л. и др. Степень приверженности к выполнению руководств по лечению острого коронарного синдрома в клинической практике российских стационаров и исходы в период госпитализации (данные регистра «РЕКОРД-2»). Кардиология. 2013; 1: 14–22. / Erlikh A.D., Kharchenko M.S., Barbarash O.L. i dr. Stepen' priverzhennosti k vypolneniiu rukovodstv po lecheniiu ostrogo koronarnogo sindroma v klinicheskoi praktike rossiiskikh statsionarov i iskhody v period hospitalizatsii (dannye registra «REKORD-2»). Kardiologiya. 2013; 1: 14–22. [in Russian]
6. Dewilde WJ, Oirbans T, Verheugt FW et al. WOEST study investigators. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: an open-label, randomised, controlled trial. Lancet 2013; 381 (9872): 1107–15. doi: 10.1016/S0140-6736(12) 62177-1.
7. Subherwal S, Bach RG et al. Baseline Risk of Major Bleeding in Non-ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2009; 119: 1873–882.
8. Затеишников Д.А., Исаева М.Ю. Вопросы организации лечения антикоагулянтами. Клин. практика. 2012; 3 (11): 51–62. / Zateishnikov D.A., Isaeva M.Yu. Voprosy organizatsii lecheniya antikoagulyantami. Klin. praktika. 2012; 3 (11): 51–62. [in Russian]
9. Abu-Assi E, Raposeiras-Roubin S, García-Acuña JM, González-Juanatey JR. Bleeding risk stratification in an era of aggressive management of acute coronary syndromes. World J Cardiol 2014; 6 (11): 1140–8.
10. Верткин А.Л., Вовк Е.И., Наумов А.В. и др. Лечение и профилактика поражений слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в терапевтической практике. Клин. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2009; 1: 35–41. / Vertkin A.L., Vovk E.I., Naumov A.V. i dr. Lechenie i profilaktika porazhenii slizistoi obochki zheludочно-kishechnogo trakta v terapevticheskoi praktike. Klin. perspektivy gastroenterologii, gepatologii. 2009; 1: 35–41. [in Russian]
11. Mehta SR et al. Effects of radial versus femoral artery access in patients with acute coronary syndromes with or without ST-segment elevation. J Am Coll Cardiol 2012; 60: 2490–9.

12. Schmitt J et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–45.
13. Rahman F, Kwan GF, Benjamin EJ. Global epidemiology of atrial fibrillation. *Nature Reviews Cardiology* 2014; 11: 639–54. doi:10.1038/nrcardio.2014.118.
14. Rene AG, GONoreux P, Ezekowitz M et al. Impact of atrial fibrillation in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention (from the HORIZONS-AMI [Harmonizing Outcomes With Revascularization and Stents in Acute Myocardial Infarction] trial). *Am J Cardiol* 2014; 113: 236–42.
15. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 347: 969–74.
16. Effect of Clopidogrel Added to Aspirin in Patients with Atrial Fibrillation. The ACTIVE Investigators. *N Engl J Med* 2009; 360: 2066–78.
17. Lamberts M et al. Bleeding After Initiation of Multiple Antithrombotic Drugs, Including Triple Therapy, in Atrial Fibrillation Patients Following Myocardial Infarction and Coronary Intervention *Circulation* 2012; 126: 1185–93.
18. Potpara TS, Lane DA, Lip GYH. Optimizing stroke prevention in atrial fibrillation: better adherence and compliance from patients and physicians leads to better outcomes. *Europace* 2015; 17 (4): 507–8.
19. Connolly SJ et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361 (12): 1139–51.
20. Lip G et al. Management of antithrombotic therapy in atrial fibrillation patients presenting with acute coronary syndrome and/or undergoing percutaneous coronary or valve interventions: a joint consensus document of the European Society of Cardiology Working Group on Thrombosis, European Heart Rhythm Association (EHRA), European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) and European Association of Acute Cardiac Care (ACCA) endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS) and Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) *Eur Heart J* 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu298.
21. Dans AL et al. Concomitant Use of Antiplatelet Therapy with Dabigatran or Warfarin in the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) Trial. *Circulation* 2013; 127: 634–40.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Барбараш Ольга Леонидовна – д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, зав. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: Olb61@mail.ru

Кашталап Василий Васильевич – канд. мед. наук, зав. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза ФГБНУ НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний, доц. каф. кардиологии и сердечно-сосудистой хирургии ГБОУ ВПО КемГМА. E-mail: v_kash@mail.ru

Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтиазем

В.С.Задюнченко¹, Г.Г.Шехян¹, А.А.Ялымов^{✉1}, А.М.Щикота¹, О.М.Шерстянникова², Э.У.Асымбекова²

¹ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

²ФГБНУ Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н.Бакулева. 121552, Россия, Москва, Рублевское ш., д. 135

В представленном обзоре дана характеристика гетерогенной группы лекарственных препаратов – блокаторов кальциевых каналов и, в частности, дилтиазема. Описаны основные механизмы действия блокаторов кальциевых каналов, а также эффективность и безопасность их применения при разных сердечно-сосудистых заболеваниях.

Ключевые слова: дилтиазем, фенилалкиламины, дигидропиридины, бензодиазепины, дифенилпиперазины, диариламинопропиламины, верапамил, циннаризин, бепридил, антагонисты кальция, блокаторы кальциевых каналов, предсердная тахикардия, вазоспастическая стенокардия, артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, гипертрофия левого желудочка.

✉ayalymov@gmail.com

Для цитирования: Задюнченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Применение блокаторов кальциевых каналов у пациентов с сердечно-сосудистой патологией: фокус на дилтиазем. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 54–62.

The application of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease: focus on the diltiazem

V.S.Zadionchenko¹, G.G.Shehyan¹, A.A.Yalymov^{✉1}, A.M.Schikota¹, O.M.Sherstyannikova², E.U.Asymbekova²

¹A.I.Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1;

²A.N.Bakulev Scientific Centre of Cardiovascular Surgery. 121552, Russian Federation, Moscow, Rublevskoe sh., d. 135

The review shows the characteristics of heterogeneous group of drugs – calcium channel blockers and, in particular, diltiazem. We indicate the basic mechanisms of action of calcium channel blockers, as well as the safety and efficacy of their usage in case of different cardiovascular diseases.

Key words: diltiazem, phenylalkylamines, dihydropyridines, benzodiazepines, diphenylpiperazines, diarilaminopropylamines, verapamil, cinnarizine, bepridil, calcium antagonists, calcium channel blockers, atrial tachycardia, vasospastic angina pectoris, arterial hypertension, ischemic heart disease, chronic cardiac failure, left ventricular hypertrophy.

✉ayalymov@gmail.com

For citation: Zadionchenko V.S., Shehyan G.G., Yalymov A.A. et al. The application of calcium channel blockers in patients with cardiovascular disease: focus on the diltiazem. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 54–62.

Введение

Блокаторы кальциевых каналов (БКК) широко применяются в практике кардиолога. Особенно большую популярность они приобрели в последнее десятилетие. Эти препараты привлекают внимание по многим причинам, прежде всего благодаря выраженной гипотензивной, антиишемической, антиаритмической активности, отсутствию действия на обменные процессы и благоприятному профилю побочных эффектов. В большинстве случаев БКК служат важными гипотензивными средствами, причем показания к их применению можно расширить, включив в них сосудистый спазм, диастолическую дисфункцию, некоторые формы аритмии и ишемической болезни сердца (ИБС), профилактику ангиопатий, идиопатическую легочную гипертензию, а также болезнь Рейно и другую некардиологическую патологию. В последних исследованиях уделяется большое внимание возможному защитному действию БКК на такие органы-мишени, как сердце и почки, что может привести к еще большему расширению сферы их применения [1–3].

В данной статье рассматриваются разнообразные эффекты, показания к применению и использование БКК в целом и дилтиазема в частности при сердечно-сосудистых заболеваниях.

БКК применяются в кардиологии более 50 лет, их широкому использованию в клинической практике способствовали высокая антиишемическая и антиангинальная эффективность, а также хорошая переносимость, установленные в ходе крупных клинических исследований. Приоритет открытия соединений, селективно блокирующих направленный внутрь клетки ток ионов кальция, принадлежит A.Fleckenstein (1964 г.). Им же впервые был предложен в 1969 г. термин «антагонисты кальция» для обозначения фармакологических свойств препаратов, которые обладали одновременно коронарным вазодилатирующим и отрицатель-

ным инотропным эффектом [4]. Действие этих препаратов на миокард очень напоминало признаки дефицита кальция, описанные Ringer в 1882 г. [4, 5]. Первый представитель БКК – верапамил был синтезирован 21 мая 1959 г. доктором F.Dengel. В 1963 г. начато использование верапамила в клинике для лечения стенокардии. В 1970-е годы были созданы и начали применяться в клинике два других представителя БКК – нифедипин и дилтиазем. С этого времени БКК заняли прочные позиции в кардиологической практике. В течение последних нескольких лет происходит активное увеличение арсенала применяемых препаратов этого класса. Совершенствуются формы существовавших ранее препаратов, синтезируются новые химические соединения, пересматриваются показания для их применения.

БКК представляют собой весьма неоднородную группу лекарственных средств. Они отличаются по химической структуре, клиническому действию, терапевтической эффективности, фармакологическому профилю при сердечно-сосудистых заболеваниях, характеру побочного действия и противопоказаниям к применению (табл. 1–6). С функциональной точки зрения БКК можно разделить на две группы: дигидропиридиновые и недигидропиридиновые блокаторы рецепторов. Дигидропиридины характеризуются выраженным избирательным действием на сосуды, тогда как недигидропиридиновые средства сильнее влияют на миокард и обладают уникальным ингибирующим действием на ткань синусового и атриовентрикулярного (АВ) узлов.

Механизм действия и клинические эффекты БКК

Широкое внедрение в клиническую практику БКК привело к детальному изучению кальциевого гомеостаза. Было выявлено, что ионизированный кальций принимает участие в регуляции большинства внутриклеточных процессов (автоматизм клеток синусового узла – СУ, сокращение и

расслабление миокарда, инкреция, деление и рост клеток), имеет связывающее значение между экзогенными факторами и регуляторными внутриклеточными механизмами.

В основе регуляции физиологического ответа клеток сердечно-сосудистой системы лежит разная проницаемость клеточных мембран для ионов натрия, калия, кальция. Мембрана контролирует перемещение этих ионов с помощью ионных насосов (например, для натрия, калия), ионного обмена (в частности, обмен натрия на ионы кальция) и селективных ионных каналов (для ионов натрия, калия или кальция). Последние открываются в ответ на трансмембранную разность потенциалов или при связывании агонистов с рецепторами. Кальциевые каналы имеют следующие особенности: каждый канал пропускает около 30 тыс. ионов кальция в 1 с; селективность каналов относительна, так как по ним поступают также ионы натрия, бария, стронция, водорода; диаметр пор каналов 0,3–0,5 нм; вход ионов кальция по каналам после деполяризации клеточной мембраны происходит медленнее, чем вход ионов натрия, поэтому потенциалзависимые кальциевые каналы называют медленными в отличие от быстрых натриевых каналов [6, 7]. Функция каналов изменяется под влиянием разных неорганических (ионы кобальта, марганца, никеля) и органических ингибиторов (лекарственные препараты – ингибиторы кальциевых каналов). Выделяют шесть типов потенциалзависимых кальциевых каналов [7]. Наиболее важными в сердечно-сосудистой системе являются L- и T-типы. Каналы T- и L-типов обнаружены в миокарде, гладкой мускулатуре сосудов. T-каналы быстро инактивируются, и ток кальция через них незначителен. L-каналы инактивируются медленно, через них в клетку проникает большая часть внеклеточного кальция. L-каналы чувствительны к действию БКК, T- и N-каналы не имеют рецепторов для антагонистов кальция.

Кальциевые каналы L-типа состоят из 5 субъединиц: $\alpha 1$ и 2, β , γ и σ [7–9]. Основное значение имеет субъединица, выполняющая функцию кальциевого канала. Другие субъединицы играют стабилизирующую роль. На поверхности субъединицы имеются рецепторы, с которыми взаимодействуют БКК.

Ток ионов кальция через L-каналы формирует плато потенциала действия [7]. В СУ ионы кальция принимают участие в обеспечении функции водителя ритма, в АВ-соединении регулируют проведение возбуждения [10]. В гладкомышечной ткани каналы L-типа необходимы для электромеханического сопряжения процессов возбуждения и сокращения [4]. Блокирование медленных каналов БКК препятствует поступлению ионов кальция в клетку и угнетает или полностью блокирует сокращение без существенного влияния на потенциал действия, т.е. возбуждение разобщается с сокращением [10].

В движении ионов кальция в возбудимых клетках различают два цикла: экстра- и интрацеллюлярный. В результате экстрацеллюлярного цикла ионы кальция попадают внутрь клетки, связываются с белком тропонином и запускают внутриклеточный кальциевый цикл, во время которого из саркоплазматического ретикула высвобождаются ионы кальция, необходимые для сопряжения процессов возбуждения и сокращения в сердце – индуцируемое кальцием высвобождение кальция [7–9]. В гладкомышечных клетках (ГМК) сокращение начинается после связывания кальция с кальмодулином [7]. В кардиомиоцитах деполяризация мембраны запускает быстрое фазовое сокращение, которое коррелирует с активностью L-каналов. В сосудистых же клетках деполяризация мембраны индуцируется каскадом внутриклеточных процессов, следующих за активацией мембранных рецепторов гормонами и нейротрансмиттерами, что приводит к медленно развивающемуся и длительному тоническому сокращению ГМК [9].

T-тип каналов обнаружен в ГМК сосудов, включая коронарные, почечные и мозговые, но практически отсутствует

в кардиомиоцитах взрослых. Т-каналы выявляются лишь при гипертрофии миокарда или пролиферации ГМК сосудистой стенки [6, 7, 10]. Т-тип кальциевых каналов был обнаружен и в таких возбудимых тканях, как нейросекреторные клетки, иннервирующие вазомоторные центры в стволе мозга, корковый и мозговой слой надпочечников, юкстагломерулярный аппарат почек [11]. Подобно L-типу, каналы Т-типа открываются при деполяризации мембраны. Однако величина мембранного потенциала, при которой открываются Т-каналы, значительно меньше, чем потенциал, открывающий L-каналы, они одинаково проницаемы для ионов кальция и бария и быстро инактивируются. В гладкой мускулатуре Т-каналы играют роль в поддержании сосудистого тонуса. Кроме того, Т-каналы играют важную роль в пейсмекерной активности СУ и проведении импульса [10].

Каналы N-типа есть только в мембранах нейронов. Кардиомиоциты и гладкомышечные клетки сосудов имеют малый запас кальция в саркоплазматическом ретикулуме, поэтому будут особенно чувствительными к блокаде трансмембранного тока кальция.

Количество кальция и кинетика его проникновения в цитозольное пространство обуславливают скорость и силу сокращения кардиомиоцитов, а кинетика диссоциации кальция с регуляторными белками – скорость расслабления в диастолу. В терапевтических дозах БКК не вызывают полной блокады кальциевых каналов, так как это несовместимо с жизнью, а только нормализуют трансмембранный ток кальция, который увеличен при патологических состояниях. БКК блокируют поступление кальция в клетку, снижая превращение связанной с фосфатами энергии в механическую работу, и уменьшают таким образом способность мышечного волокна (миокардиального или в сосудах) развивать механическое напряжение. Результатом перечисленного является расслабление мышечного волокна, что обуславливает появление на органном уровне целого ряда явлений. Так, действие БКК на стенку коронарных артерий ведет к их расширению (вазодилатационный эффект), а влияние на периферические артерии – к снижению системного артериального давления – АД (за счет уменьшения периферического сопротивления). Перегрузка кардиомиоцитов ионами кальция в значительной степени ответственна за повреждение митохондрий в ишемизированном миокарде. Снижение количества кальция, поступающего к сократительной системе, приводит к уменьшению расщепления аденозинтрифосфата (АТФ), расхода энергии на сокращение и потребности миокарда в кислороде. В условиях ишемии и гипоксии БКК, предотвращая перегрузку кальцием, оказывают защитное действие на миокард – предупреждают функциональные и структурные повреждения кардиомиоцитов. Эти свойства БКК уменьшают неблагоприятные последствия ишемии миокарда, восстанавливают нарушенный баланс между потребностью миокарда в кислороде и

его доставкой. Блокирование кальциевого поступления в тромбоциты угнетает их агрегацию. Имеются также данные и об антиатеросклеротическом действии БКК. Другие экстракардиальные эффекты БКК – снижение давления в легочной артерии в сочетании с дилатацией бронхов, воздействие на мозговое кровообращение; несколько особняком стоят антиаритмические свойства.

Классификация БКК

БКК делятся на 4 основные группы с несколько различающимися гемодинамическими эффектами, внутри этих групп выделяются препараты I и II поколения. У последних больше продолжительность действия (их принимают не 3–4, как препараты I поколения, а только 1–2 раза в сутки), они действуют на разные органы более специфично и дают меньше побочных эффектов.

Производные фенилалкиламина (группа верапамила). У препаратов данной группы (см. табл. 1) сильно выражено влияние на проводящую систему сердца, а именно на СУ, где деполяризация клеточных мембран зависит от входа ионов кальция, и на АВ-соединение, в котором для развития потенциала действия имеет значение вход ионов кальция и натрия. Они практически не влияют на проводящую систему желудочков, где деполяризация обусловлена входом ионов натрия. БКК данной группы отчетливо уменьшают частоту сердечных сокращений (ЧСС), а действие на сосуды у них выражено гораздо слабее. Создан препарат верапамила замедленного действия – верапамил SR (Sustained Release).

Производные бензодиазепина (группа дилтиазема). Эти препараты (см. табл. 2) примерно в равной мере влияют на сердце и сосуды, но несколько слабее, чем группа нифедипина. Создан препарат дилтиазема замедленного действия – дилтиазем SR.

Производные дигидропиридина (группа нифедипина). У этих препаратов, номенклатура которых представлена в табл. 3, преобладает влияние на гладкие мышцы сосудов, они меньше влияют на проводящую систему сердца и сократимость миокарда – СМ; нимодипин отличается тем, что оказывает преимущественное расширяющее влияние на сосуды головного мозга и применяется при нарушениях мозгового кровообращения. В последнее время созданы препараты нифедипина длительного действия – нифедипин ретард и нифедипин GITS (Gastrointestinal Therapeutic System).

Производные дифенилпиперазина (группа циннаризина). В терапевтических дозах препараты данной группы (см. табл. 4) оказывают расширяющее действие преимущественно на сосуды головного мозга, поэтому применяются в основном при нарушениях мозгового кровообращения, мигрени, вестибулярных расстройствах. Влияние рассматриваемых БКК на сосуды других бассейнов, а также на сердце незначительно и существенного клинического значения не имеет.

В 1996 г. Т.Тою-Ока и W.Nayler рекомендовали классификацию БКК, в которой была отображена **эволюция создания этих лекарственных препаратов** (см. табл. 5). В основу данной классификации положены: химическая структура, от которой зависят фармакологические эффекты препарата, а также фармакокинетика БКК [2, 11, 12].

Лекарственные формы БКК пролонгированного действия подразделяются на две подгруппы: к подгруппе Ia относят препараты, продление эффекта которых осуществляется за счет помещения препарата в специальную таблетку или капсулу, обеспечивающую замедленное высвобождение препарата. К подгруппе Ib относят препараты, продление эффекта которых осуществляется за счет способности более длительно циркулировать в крови [13].

В 1997 г. Б.А.Сидоренко и соавт. [14] рекомендовали современную классификацию БКК, в которой учитывались возможность этих препаратов влиять на L-, T- и R-типы

Таблица 1. Производные фенилалкиламина

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Верапамил	Изоптин, Финоптин, Веракард, Веранорм
II	Галлопамил	Прокурор

Таблица 2. Производные бензодиазепина

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Дилтиазем	Дилтиазем Ланнахер, Дилзем, Дильрен, Кардил
II	Клентиазем	

кальциевых каналов и наличие дополнительных свойств (см. табл. 6).

Очень важной для клинициста является классификация БКК, разделяющая все препараты на две большие подгруппы, исходя из их влияния на тонус симпатической нервной системы. Первая подгруппа – так называемые **замедляющие пульс БКК** (или недигидропиридиновые антагонисты кальция). К ним фактически относятся два препарата – верапамил и дилтиазем. Вторая подгруппа – **увеличивающие пульс БКК**, или дигидропиридины [13, 15].

Общая характеристика БКК

К **I поколению БКК** относятся нифедипин, верапамил и дилтиазем. Все эти препараты были получены в 1960-х годах и сохраняют свое значение до настоящего времени. Три основных препарата этой группы существенно отличаются по химическому строению, местам связывания на кальциевых каналах, а также по тканевой сосудистой специфичности.

Так, избирательность дигидропиридиновых БКК нифедипина и амлодипина в отношении сосудов в 10, фелодипина и исрадипина – в 100, а нисолдипина – в 1000 раз больше, чем в отношении миокарда, по сравнению с верапамилом и дилтиаземом [1, 2]. Дигидропиридиновые БКК обладают менее выраженным кардиодепрессивным действием и не влияют на СУ и АВ-узел. Снижение постнагрузки и коронарная вазодилатация наиболее выражены в этой группе. Короткодействующий нифедипин используется сегодня в основном для купирования гипертонических кризов, в то время как другие пролонгированные формы нифедипина в числе других БКК рекомендуются для длительного лечения больных с ИБС и артериальной гипертензией (АГ).

Производные дифенилалкиламина (группа верапамила) и бензодиазепина (группа дилтиазема) оказывают влияние как на сосуды, так и на сердце. Они угнетают автоматизм СУ, удлиняют АВ-проводимость, повышают рефрактерность АВ-соединения, снижают СМ, уменьшают периферическое сосудистое сопротивление и предупреждают спазм коронарных артерий. Препараты этих групп снижают ЧСС, для верапамила и дилтиазема более характерен отрицательный инотропный эффект [15]. Недигидропиридиновые БКК описываются как обладающие частотнозависимым эффектом: чем более часто открываются кальциевые каналы, тем лучше проникновение недигидропиридиновых БКК к местам связывания [3, 15]. Это объясняет их влияние на ткани АВ-узла при пароксизмальных тахикардиях. Таким образом, БКК группы верапамила и дилтиазема обладают антиангинальным, антиаритмическим и гипотензивным действием.

Однако кратковременность действия препаратов I поколения требовала многократного их приема в течение суток, что создавало неудобства пациентам. Прием БКК короткого действия сопровождался большим размахом терапевтической концентрации препаратов в плазме, вызывающим «пики» и «спады», что приводило к неустойчивости вазодилатирующего эффекта и сопровождалось рефлекторной нейругморальной активацией. В результате наблюдалось повышение вариабельности АД и ЧСС, а суточная кривая АД напоминала зубья пилы. Эти моменты заслуживают особого внимания, так как тахикардия и вариабельность АД являются независимыми факторами риска прогрессирования осложнений АГ. Кроме того, при применении БКК I поколения у пожилых пациентов может реализоваться их прямое отрицательное инотропное действие с последующим угнетением функции миокарда [11].

Вероятно, эти обстоятельства и обусловили поиски возможностей создания препаратов пролонгированного действия, что могло бы привести к однократному, максимум двукратному приему препарата. Это стремление привело к созданию в 1980-х годах **БКК II поколения**, которые обладают большей продолжительностью действия, хорошей пе-

реносимостью, тканевой специфичностью, селективностью.

Препараты II поколения представляют собой разные лекарственные формы:

- 1) с замедленным высвобождением – retard или slow-release (в виде таблеток и капсул);
- 2) с двухфазным высвобождением (rapid-retard);
- 3) терапевтические системы 24-часового действия (система GITS).

БКК II поколения отличаются улучшенным фармакокинетическим профилем и более высокой вазоселективностью. По сравнению с препаратами I поколения для них характерны более продолжительный период полувыведения – $T_{1/2}$ (для БКК I поколения составляет 4–6 ч, II поколения – 12–24 ч), большая продолжительность действия, более плавное нарастание концентрации препарата в плазме крови (отсутствие пикообразного изменения концентрации), более отсроченное начало действия и время появления максимального эффекта. В практическом плане это обуславливает тот факт, что БКК II поколения лишены многих побочных эффектов препаратов I поколения, прежде всего связанных с рефлекторной активацией симпатoadренальной системы, а также имеют более удобный для пациента режим дозирования (1–2 раза в сутки). Препараты дилтиазема пролонгированного действия расширяют коронарные артерии и артериолы (в том числе в ишемизированных участках миокарда) и предотвращают развитие спазма коронарных артерий. Таким образом, препараты дилтиазема улучшают снабжение миокарда кислородом при уменьшении потребности в нем, что позволяет применять их при лечении стенокардии [1–3, 11, 12].

Новые БКК имеют лучшие свойства, чем БКК I поколения. Так, галлопамил имеет более продолжительное действие, чем верапамил. Производный бензодиазепина клентиазем в 4 раза сильнее, чем дилтиазем, и его антиангинальный эффект более длительный. Более выраженная вазоселективность выявлена среди дигидропиридиновых производных (фелодипин → амлодипин → нифедипин). Препарат нимодипин имеет более высокую чувствительность к мозговым артериям, нисолдипин – к коронарным артериям, фелодипин одинаково воздействует на коронарные сосуды и периферические артерии. Среди БКК с другой химической структурой заслуживает внимания монотепил, поскольку

Таблица 3. Производные дигидропиридины

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Нифедипин	Коринфар, Фенигидин, Адалат, Кордафен, Кордипин, Кордафлекс
	Амлодипин	Норваск, Нормодипин, Стамло, Амловас, Амлодис, Амлодин
	Исрадипин	Ломир
	Лацидипин	Лаципил
II	Фелодипин	Плендил
	Никардипин	Нердипин, Локсен
	Нитрендипин	Нитрепин, Байпресс, Люсопресс
	Риодипин	Форидон
	Нисолдипин	Сискор
	Нимодипин	Нимотоп, Дилцерен

Таблица 4. Производные дифенилпиперазина

Поколение	Международное непатентованное наименование	Торговые наименования
I	Циннаризин	Стугерон
II	Флунаризин	Номигрейн

Таблица 5. Классификация БКК (Т.Тойо-Ока, W.Nayler)

Препарат	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин GITS Фелодипин ER Никардипин ER	Фелодипин Нисолдипин Исрадипин Нимодипин	Амлодипин Лацидипин Лерканидипин S-амлодипин
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	Галлопамил Анипамил Тиапамил	
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	Клентиазем	

Примечание. ER – Extended Release.

этот препарат имеет свойства α_1 -адреноблокатора (АБ) с выраженными вазодилатирующими эффектами и четким гиполипидемическим и антисклеротическим действием. К положительным характеристикам БКК II поколения относят и новые дополнительные свойства, например антиагрегантную активность в отношении тромбоцитов (трапидил).

Несмотря на то что с появлением БКК II поколения связан несомненный прогресс в эффективности и безопасности, актуальной проблемой было создание более совершенных препаратов. Требованием к **БКК III поколения** стало равномерное высвобождение активного вещества на фоне равномерно выраженного (включая ранние утренние часы) и более продолжительного действия. При разработке новых препаратов стояли задачи улучшения органопротективных характеристик, а также безопасности в группе высокого риска и при взаимодействии с другими широко применяемыми препаратами.

В настоящее время в группу БКК III поколения входят три препарата из группы производных дигидропиридина – амлодипин, лацидипин и лерканидипин (см. табл. 5). От других представителей класса они отличаются уникальным способом взаимодействия с высокоаффинными специфическими связывающими участками в комплексах кальциевых каналов и большой продолжительностью действия. Эталонным препаратом дигидропиридиновых БКК III поколения абсолютное большинство исследователей считают амлодипин, который отличается высокой эффективностью, минимальным для представителей своего класса количеством побочных эффектов, сверхдлительным действием (на протяжении более 24 ч).

Синтезирован единственный левовращающий изомер амлодипина – S-амлодипин, который сохраняет все позитивные эффекты на сердечно-сосудистую систему рацемической формы амлодипина, но в очень незначительном числе случаев вызывает неблагоприятные побочные эффекты в виде периферических отеков. Кроме этого, имеется еще один позитивный эффект препарата в виде меньшей метаболической нагрузки на печень, потому что нет необходимости метаболизировать ненужный R-изомер. Было показано, что новая форма препарата обладает высокой клинической эффективностью при половинной дозе в сравнении с рацемической формой амлодипина.

Фармакокинетика и фармакодинамика БКК

БКК активно связываются с белками и в разной степени подвергаются эффекту первого прохождения. Их биодоступность варьирует в широких пределах – от 20 до 90% [11]. Данные о фармакокинетике БКК разных групп приведены в табл. 7.

Новые лекарственные формы обеспечивают постоянную концентрацию препарата в крови и длительное действие. Фармакокинетика некоторых БКК зависит от возраста больных и сопутствующей патологии. Клиренс нифедипина, верапамила, дилтиазема, амлодипина и фелодипина может снижаться у лиц старших возрастных групп [11].

Основные фармакологические эффекты БКК представлены в табл. 8. Все БКК уменьшают постнагрузку, снижение системного сосудистого сопротивления и среднего давления в аорте после приема нифедипина выражено значительно больше, чем после верапамила и дилтиазема, и сопровождается существенным увеличением ЧСС. Соответственно степени уменьшения постнагрузки увеличиваются фракция изгнания, сердечный и ударный индекс левого желудочка.

БКК отчетливо улучшают диастолическую функцию левого желудочка, особенно связанную с ишемией миокарда [6]. Существует несколько гипотез, объясняющих предупреждение дисфункции левого желудочка у больных с ИБС под влиянием дилтиазема. Эти БКК могут уменьшать распространенность хронической ишемии миокарда, увеличивая коронарный кровоток (КК) за счет прямого влияния на гладкую мускулатуру сосудистой стенки или усиления коллатерального кровотока. Такой механизм наиболее вероятен у тех больных, у которых ишемия в большей степени связана с вазоконстрикторными реакциями сосудов, чем с фиксированной обструкцией.

Другим механизмом предупреждения ишемической дисфункции левого желудочка является улучшение фазы релаксации за счет уменьшения постнагрузки. Это приводит к снижению напряжения миокарда и уменьшению потребности его в кислороде. Наконец, прямой эффект БКК при улучшении диастолической функции может быть обеспечен за счет подавления сократительной активности миокарда и, таким образом, сохранения АТФ в сердечной мышце. Уменьшение потребности в АТФ прямо коррелирует со снижением тока кальция через медленные каналы в ранних ста-

Таблица 6. Классификация БКК (Б.А.Сидоренко и соавт.)

Химическая группа	Без дополнительных свойств	С дополнительными свойствами
Фенилалкиламины	Верапамил, галлопамил, анипамил	Тиапамил (блокатор Na-каналов), фалипамил (ингибитор СУ)
Бензодиазепины	Дилтиазем, клентиазем	
Дигидропиридины	Нифедипин, исрадипин*, лацидипин, нимодипин, фелодипин	Нигульдипин (открывает К-каналы)
Другая химическая структура	Дипротевин, мибефрадил**	Бепридил (блокатор Na-K-каналов), монатебил (α_1 -АБ)

*Обладает свойствами блокировать кальциевые каналы R-типа, действуя на выделение эндотелийрасслабляющего фактора и эндотелина-1;

**обладает свойством блокировать кальциевые каналы R-типа, действуя на СУ и АВ-проводимость.

Таблица 7. Фармакокинетика разных групп БКК

Показатели	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин	Мибефрадил
T _{1/2} , ч	4,5–12	5–7 (SR)	4–7	17–25
Биодоступность, %	20–30	40	35	90
Метаболизм	В печени активные метаболиты	В печени активные метаболиты	В печени неактивные метаболиты	В печени неактивные метаболиты
Экскреция	Почки	Почки	Почки	Печень (75%)
Эффект пищи	Биодоступность снижается	Биодоступность снижается	Нет влияния	Нет влияния
Возраст	T _{1/2} может возрастать	T _{1/2} может возрастать	T _{1/2} может возрастать	Нет влияния

дних ишемии миокарда. Такая возможность предполагается лишь для верапамила и дилтиазема [3].

Следовательно, БКК обладают кардиопротекторным эффектом, который реализуется через улучшение перфузии миокарда, уменьшение потребности миокарда в кислороде, уменьшение образования свободных радикалов и перегрузки кардиомиоцитов ионами кальция, что приводит к регрессированию гипертрофии и клинического повреждения миокарда левого желудочка.

Показания к применению БКК при сердечно-сосудистых заболеваниях

Бессимптомная ишемия

Все антагонисты кальция оказывают благотворное терапевтическое действие, устраняя эпизоды бессимптомной ишемии миокарда. В сравнительных исследованиях продемонстрирована более высокая, чем у дигидропиридинов, эффективность недигидропиридиновых препаратов (дилтиазем) [1, 3]. Дилтиазем оказался более эффективным при лечении бессимптомной ишемии, что, по всей вероятности, обусловлено двойным антиишемическим действием: за счет урежения ЧСС (уменьшение потребности миокарда в кислороде) и коронарной вазодилатации (увеличение коронарного кровотока).

В исследовании ACIP (Asymptomatic Cardiac Ischemia Pilot) было установлено, что медленно высвобождающийся нифедипин с атенололом и дилтиазем с динитратом изосорбида подавляют бессимптомную ишемию [3, 15].

Вазоспастическая стенокардия

Все антагонисты кальция, и особенно дилтиазем, имеют важное значение в терапии нарушений вазомоторной функции коронарных сосудов, особенно при вариантной стенокардии, или стенокардии Принцметала [3]. Дилтиазем снижает количество и длительность ишемических приступов при вариантной стенокардии. Дилтиазем также эффективен у пациентов со стабильной стенокардией, в основе которой лежат вазомоторные нарушения [3, 11, 15]. Кроме того, большинство кардиологов при проведении инвазивных методов используют БКК для предупреждения спазма сосудов до, во время и после коронарной ангиопластики. Все более широкое применение находит внутривенное введение

верапамила при манипуляциях на коронарных сосудах, в частности при ротационной атерэктомии.

Стабильная стенокардия

Все БКК, включая дилтиазем, дают хороший эффект при назначении больным со стабильной стенокардией. Они не только снижают тяжесть клинической симптоматики, но и улучшают объективные показатели ишемии при тестировании на беговой дорожке, уменьшают изменения сегмента ST при ЭКГ-мониторировании, усиливают кровоток в коронарных артериях и улучшают нарушенную вследствие ишемии функцию желудочков [2, 3, 11, 14], а при использовании недигидропиридиновых препаратов снижают ЧСС. Для устранения ишемических симптомов редко используется монотерапия. Сравнительная эффективность БКК при стабильной стенокардии оценивалась в исследованиях TIBET и APSIS (Angina Prognosis Study in Stockholm) [3]. В исследовании TIBET проводилось сопоставление эффективности длительно действующей формы нифедипина и атенолола при терапии в течение 6 нед. В исследовании APSIS верапамил сравнивали с метопрололом при длительности наблюдения на протяжении более 3 лет. В обоих случаях эффективность, безопасность и переносимость БКК и β-АБ оказались одинаковыми. В исследовании TIBET не наблюдалось сколько-нибудь выраженного синергетического действия использовавшихся препаратов. Ни одно из исследований по изучению БКК или β-АБ в лечении стабильной стенокардии не выявило их заметного влияния на смертность больных, как и на другие оценивавшиеся конечные точки наблюдения, такие как бессимптомная ишемия, так же как и не определило преимуществ той или иной формы медикаментозной терапии [8, 15].

Нестабильная стенокардия

Исследования БКК при нестабильной стенокардии дали противоречивые результаты [3, 8]. Большинство антагонистов кальция, в том числе нифедипин, дилтиазем, верапамил, амлодипин и фелодипин, оказались эффективными средствами лечения нестабильной стенокардии. Muller и соавт. показали, что терапия нифедипином не имеет преимуществ перед другими обычными способами лечения нестабильной стенокардии. В исследовании методом двойного

Таблица 8. Фармакологические эффекты БКК

Препарат	ЧСС		Проведение		СМ	ПВ	СВ	КК	MVO ₂
	Острый эффект	Хронический эффект	СА	AB					
Дилтиазем	↓↔	↓	↓	↓	↓	↑	V	↑	↓
Дилтиазем SR	↓	↓	↓	↓	↓	↑	V	↑	↓
Верапамил	↓	↓	↓	↓	↓↓	↑	V	↑	↓↓
Верапамил SR	↓	↓	↓	↓	↓↓	↑	V	↑	↓↓
Нифедипин	↑↑	↑	↔	↔	↓	↑↑	↑↔	↑	↓
Нифедипин GITS	↑↔	↔	↔	↔	↓	↑↑	↔	↑	↓
Амлодипин	↑↔	↔	↔	↔	↔	↑	↑	↑	↓
Фелодипин	↑↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↑	↑	↓
Мибефрадил	↓	↓	↓	↓	↔	↑	↔	↑	↓

Примечание. СА – синоатриальное проведение, ПВ – периферическая вазодилатация, СВ – сердечный выброс, MVO₂ – потребность миокарда в кислороде, ↑ – повышение, ↓ – снижение, ↔ – без изменений, V – вариабельные.

слепого контроля с использованием плацебо, которое проводилось Gersteinblith и соавт., было отмечено меньше случаев внезапной смерти, инфаркта миокарда и хирургических операций аортокоронарного шунтирования у больных с нестабильной стенокардией, которые получали нифедипин в сочетании с β -АБ и нитратами [3].

Точно так же комбинация β -АБ и нифедипина уменьшала вероятность инфаркта миокарда и рецидивирующей ишемии в крупномасштабном исследовании больных, поступивших в клинику с диагнозом «нестабильная стенокардия». В то же время есть сведения, что монотерапия нифедипином повышает риск острого инфаркта миокарда. Еще два небольших исследования показали, что монотерапия дилтиаземом или пропранололом оказывает одинаковое действие, проявляющееся в уменьшении частоты неприятных ощущений в области грудины у больных с нестабильной стенокардией [8, 9]. Применение сочетанной терапии (β -АБ с антагонистами кальция или нитратами) оказалось вполне оправданным, так как позволяет достигнуть желаемого терапевтического результата при нестабильной стенокардии, а именно: уменьшить тяжесть клинических симптомов и предотвратить дальнейшее прогрессирование ишемии миокарда.

Инфаркт миокарда

Результаты применения БКК после перенесенного инфаркта миокарда зависят от типа того или иного препарата, сроков его введения и типа инфаркта миокарда. БКК относительно противопоказаны при остром инфаркте миокарда, и их следует назначать только при наличии определенных показаний к применению (например, для контроля ЧСС при мерцательной аритмии дилтиаземом).

В исследованиях MDPIT (Multicenter Diltiazem Post-Infarction Trial) и DAVIT II (The Danish Verapamil Infarction Trial II) лечение больных, перенесших инфаркт миокарда при отсутствии сердечной недостаточности, недигидропиридиновыми препаратами (дилтиазем и верапамил) позволило снизить частоту смертности и нефатальных повторных инфарктов.

Gibson и соавт. установили, что раннее лечение дилтиаземом в течение 3 дней после инфаркта миокарда без изменения зубца Q на 51% понижало частоту ранних инфарктов и на 50% – частоту постинфарктной стенокардии. В другом исследовании частота смерти и повторных нефатальных инфарктов в течение года после начала терапии дилтиаземом уменьшалась на 40%. Более целенаправленное исследование CRIS не выявило существенных различий в уровне общей смертности и частоте повторных инфарктов между контрольной группой и группой, получавшей лечение верапамилом на протяжении двухлетнего периода наблюдения [3, 14].

Артериальная гипертензия

Многочисленные исследования показали, что БКК обладают гипотензивной активностью и не вызывают многие побочные эффекты, которыми сопровождается действие диуретиков и β -АБ. Тесная связь между АГ и гипертрофией желудочков, а также последствия этих расстройств (инфаркт миокарда и сердечная недостаточность) объясняют упорные попытки снизить систолическое и диастолическое АД и заставляют рассматривать если не устранение, то стабилизацию гипертрофии левого желудочка как конечную цель терапии. Все используемые в настоящее время БКК понижают систолическое и диастолическое АД. Кроме того, при применении на протяжении достаточно длительного периода эти препараты уменьшают массу миокарда левого желудочка [2, 3].

Все длительно действующие препараты, такие как дилтиазем, нифедипин, верапамил, амлодипин, фелодипин и мибеградил, успешно применяются для снижения АД [2, 3, 14, 15]. Предназначенные для однократного приема, они

Таблица 9. Кардиотропные эффекты БКК

Эффект	Нифедипин	Дилтиазем	Верапамил
Коронарные сосуды:			
Тонус	–	–	–
Просвет	+++	++	++
Дилатация периферических сосудов	+++	+	++
ЧСС	++	–	–
Сократимость	0/+	0/–	0/–
АВ-проводимость	0	–	–
Эффективный рефрактерный период АВ-соединения	0	–	–
Примечание: «+» – увеличение, «–» – уменьшение, 0 – отсутствие влияния.			

всегда действуют лучше других гипотензивных средств. Как дигидропиридиновые, так и недигидропиридиновые соединения превосходят диуретики, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и β -АБ по эффективности контроля кровяного давления, низкой частоте побочных эффектов и простоте выполнения больными предписанного режима терапии. Эти свойства способствовали расширению сферы их применения: они показаны пациентам с нарушенной функцией левого желудочка и ИБС.

Суправентрикулярные нарушения ритма сердца

У больных с суправентрикулярными тахикардиями (АВ-узловые реципрокные, ортодромные тахикардии) верапамил и дилтиазем являются препаратами выбора для купирования пароксизмов (90% эффективности). У больных с фибрилляцией и трепетанием предсердий эти БКК влияют на АВ-проводимость, уменьшают ЧСС, что оказывает позитивное действие на сердечную гемодинамику [1, 11].

Нарушение диастолической функции

Поток ионов кальция через клетки миокарда может играть роль в ухудшении наполнения в фазе диастолы, изменениях чувствительности и расслаблении левого желудочка у пациентов с ИБС. Наибольшей эффективностью при лечении нарушений диастолической функции обладают верапамил и дилтиазем благодаря их отрицательному инотропному и хронотропному действию. Больные с тяжелыми формами диастолической дисфункции, которая имеет место, например, при гипертрофической кардиомиопатии, реагируют на терапию дилтиаземом в сочетании с дизопирамидом и β -АБ. Дилтиазем в значительно большей степени, чем нифедипин, улучшает показатели диастолического наполнения левого желудочка у больных со стабильной стенокардией [12, 14, 15].

Нарушения систолической функции

Дигидропиридины I поколения не оказывают видимого благотворного действия при сердечной недостаточности. С другой стороны, больным с умеренной и тяжелой формами сердечной недостаточности противопоказаны недигидропиридиновые препараты, а дилтиазем усугубляет состояние больных с сердечной недостаточностью после перенесенного инфаркта миокарда. В то же время исследование DiDi показало, что терапия дилтиаземом на протяжении 24 мес не оказывала отрицательного действия на выживаемость больных, одновременно улучшала функции сердца, переносимость физических нагрузок и субъективное состояние пациентов по сравнению с больными контрольной группы. В настоящее время проводится оценка терапевтической эффективности и влияния на смертность БКК II поколения.

Результаты исследования PRAISE (Prospective Randomized Amlodipine Survival Evaluation Study) свидетельствуют, что

Таблица 10. Основные показания к применению БКК

Заболевания/состояния	Верапамил	Нифедипин	Дилтиазем
Вазоспастическая стенокардия	+++	+++	+++
Пароксизмальная суправентрикулярная тахикардия	+++	–	++
Мерцательная аритмия	++	–	++
АГ		+++	+

Примечание: «+» – применяется, «–» – не используется.

амлодипин уменьшает частоту внезапной смерти, а также частоту летальных исходов у больных с нарушением насосной функции сердца при ишемической кардиомиопатии, но не оказывает существенного положительного или отрицательного действия у больных с ИБС [2, 12].

В исследовании DiDi только дилтиазем не вызывал нежелательного усиления нейрогуморальной активации в сравнении с плацебо-группой [1, 15]. Результаты достаточно продолжительных наблюдений свидетельствуют о безопасности применения дилтиазема у больных с хронической сердечной недостаточностью. Однако до сих пор не разработаны строгие показания к применению этих лекарственных средств для сердечной недостаточности (табл. 9).

Дополнительные показания к применению БКК

Первичная легочная гипертензия

Терапия вазодилататорами с целью снижения давления в легочной артерии и уменьшения резистентности легочных сосудов составляет основу лечения первичной легочной гипертензии и служит подготовительным этапом к пересадке сердца и легких. Высокие дозы дилтиазема значительно уменьшают тяжесть клинической симптоматики и повышают выживаемость больных. У больных, отреагировавших на терапию высокими дозами этих лекарственных средств, вероятность выживания на протяжении 5 лет составила 95% [15].

Реноваскулярная гемодинамика

БКК улучшают почечное кровообращение, несмотря на снижение перфузионного давления в результате нормализации АД. Этот эффект реализуется путем прямого действия на сосудистый тонус и непрямого – блокирование вазоконстрикторного действия эндотелина-1 и ангиотензина II. БКК улучшают натрийурез, практически не изменяют уровень калия и магния плазмы крови [1, 3, 11, 14].

Некоторым БКК свойственно антисклеротическое действие на почечную паренхиму. Этот эффект реализуется путем торможения влияния фактора роста, уменьшения пролиферации фибробластов. Среди БКК антисклеротическим действием обладают лерканидипин, фелодипин и дилтиазем. Продолжительное применение дилтиазема уменьшает протеинурию. Установлено, что производные бензодиазепина длительного действия обнаруживают больший антипротеинурический эффект, чем дигидропиридиновые производные. Дилтиазем успешно используется у диализных больных, особенно в сочетании с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента. Применение дилтиазема может продлить выживание трансплантированной почки [3].

Липидный обмен и атеросклероз

Применение нифедипина, верапамила, дилтиазема и фелодипина на холестериневой модели атеросклероза у лабораторных животных сопровождалось подавлением образования атеросклеротических бляшек [1–3, 11, 12, 14]. В исследовании INTACT было четко показано, что у больных с ИБС, получавших нифедипин, вероятность развития новых стенозов была ниже, чем при использовании нитратов или β-АБ. В ходе двухлетнего наблюдения за больными, перенесшими пересадку сердца, было установлено, что дилтиазем предотвращает развитие ИБС.

Установлено также благоприятное действие БКК при наличии процессов рестенозирования после хирургического вмешательства на коронарных сосудах. Обобщенные данные 5 исследований с использованием плацебо (в 3 из них применялся дилтиазем, в 1 – нифедипин и еще в 1 – верапамил) свидетельствуют о благоприятной тенденции в изменении состояния больных в 4 изученных группах. Метаанализ 5 указанных работ свидетельствует о значительном уменьшении риска рестенозирования у больных, получавших БКК, по сравнению с пациентами контрольной группы [15].

Показания к назначению БКК (табл. 10)

Дилтиазем назначают при терапии:

- 1) АГ;
- 2) изолированной систолической гипертензии у лиц преклонного возраста;
- 3) АГ и наличии сопутствующих состояний (сахарный диабет, бронхиальная астма, заболевание почек, подагра, дислипидопроteinемия);
- 4) ИБС: стабильная стенокардия напряжения, вазоспастическая стенокардия;
- 5) ИБС с наджелудочковыми нарушениями ритма;
- 6) инфаркте миокарда без зубца Q;
- 7) ИБС при наличии сопутствующих состояний (сахарный диабет, бронхиальная астма, подагра, язвенная болезнь желудка, дислипидопроteinемия);
- 8) ИБС в комбинации с АГ;
- 9) купировании пароксизмов суправентрикулярных тахикардий (тахикардии с узким QRS-комплексом менее 0,12 с);
- 10) уменьшении ЧСС при пароксизмах фибрилляции и трепетания предсердий;
- 11) наличии противопоказаний или плохой переносимости β-АБ – БКК как альтернативная терапия.

Взаимодействие БКК с препаратами других групп

Нерациональные и опасные комбинации: нельзя сочетать БКК с хинидином, новокаиномидом и сердечными гликозидами (прежде всего это касается группы верапамила и дилтиазема), поскольку резко снижается ЧСС, возрастает риск АВ-блокады. Не следует комбинировать верапамил или дилтиазем с β-АБ (пропранололом, пиндололом, окспренололом и др.), особенно при внутривенном введении, так как возможно резкое угнетение работы сердца. Другие БКК,

Таблица 11. Побочные эффекты БКК

Побочный эффект	Верапамил	Дилтиазем	Нифедипин
Головная боль	+	+	++
Головокружение	+	+	++
Сердцебиение	–	–	++
Покраснение кожи	–	–	++
Гипотензия	+	+	++
Отек ног	–	–	++
Брадикардия	+	+	–
Нарушение АВ-проводимости	+	+	–
Запор	++	–/+	–

Таблица 12. Противопоказания к назначению БКК

Заболевание/состояние	Дилтиазем	Нифедипин	Верапамил
Аортальный стеноз	+	+	+
Нарушения АВ-проводимости	+	–	+
Синдром Вольфа–Паркинсона–Уайта	+	–	+
Недостаточность кровообращения	+	+	+
Гипотензия	+	+	+
Синдром слабости СУ	+	–	+
Синусовая брадикардия	+	–	+

особенно препараты группы нифедипина, при введении внутрь можно сочетать с β -АБ в малых дозах. Верапамил усиливает токсическое влияние карбамазепина на центральную нервную систему. Вследствие ускорения разрушения в печени снижается эффект БКК при одновременном назначении фенотропидина, рифампицина. Концентрация свободной фракции разных БКК в крови повышается при сочетании с нестероидными противовоспалительными препаратами, сульфаниламидными препаратами, диазепамом. Это фармакокинетическое взаимодействие может привести к усилению нежелательных эффектов БКК. Во время лечения БКК нельзя употреблять алкоголь.

Рациональные комбинации: дилтиазем хорошо сочетается с диуретиками, апрессинном, ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента, блокаторами ангиотензиновых рецепторов, нитратами, противодиабетическими препаратами.

Побочные эффекты

Частота проявления побочных эффектов (табл. 11) наибольшая при лечении нифедипином (приблизительно 20%) и значительно меньше при использовании дилтиазема и верапамила (у 5–8% больных).

Из всей группы побочных действий при приеме БКК следует особо выделить появление отеков лодыжек и нижней части голени (эта симптоматика более выражена, если пациент преклонного возраста находился долго в вертикальном положении, были какие-либо травмы нижних конечностей или имеется патология вен). Этот побочный эффект тяжело переносится пациентами, что может вызывать уменьшение дозы препарата, а в некоторых случаях и прекращение эффективного гипотензивного лечения (9,3% больных). Отмена проведения гипотензивной терапии в дальнейшем проявляется повышением заболеваемости и смертности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Побочные эффекты неселективных, или ритмозамедляющих, БКК (верапамил и дилтиазем) проявляются в виде некоторого снижения сократительной функции миокарда, замедления сердечного ритма и АВ-проводимости.

Противопоказания к назначению БКК

Абсолютные: беременность (I триместр) и грудное вскармливание, артериальная гипотензия (систолическое АД < 90 мм рт. ст.), острый инфаркт миокарда (первые 1–2 нед), систолическая дисфункция левого желудочка (клинические и рентгенологические признаки застоя в легких, фракция выброса левого желудочка менее 35–40%), тя-

желый аортальный стеноз, синдром слабости СУ, АВ-блокада II–III стадии, фибрилляция предсердий при синдроме Вольфа–Паркинсона–Уайта с антероградным проведением по дополнительным путям, геморрагический инсульт у больных с подозрением на нарушение гемостаза.

Относительные: для верапамила и дилтиазема – беременность (поздние сроки), цирроз печени, синусовая брадикардия (меньше 50 уд/мин), комбинация с β -АБ (особенно при внутривенном введении), амиодароном, хинидином, дизопирамидом, этацизином, пропafenоном, празозином, магния сульфатом и др. Для дигидропиридиновых БКК – беременность (поздние сроки), цирроз печени, нестабильная стенокардия, гипертрофическая кардиомиопатия с выраженной обструкцией, комбинация с празозином, нитратами, магния сульфатом и др. (табл. 12).

Заключение

Принимая во внимание рассмотренные в настоящем обзоре данные, а также чрезвычайно высокую эффективность дилтиазема при лечении АГ, ИБС и суправентрикулярных нарушений сердечного ритма, практикующие врачи и их пациенты могут быть уверены в безопасности применения дилтиазема для лечения сердечно-сосудистых заболеваний.

Литература/References

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В. Антагонисты кальция пролонгированного действия и сердечно-сосудистая заболеваемость: Новые данные доказательной медицины. Кардиология. 2001; 4: 87–93. / Belousov Yu.B., Leonova M.V. Antagonists of calcium prolonged action and cardiovascular morbidity: New evidence of evidence-based medicine. Kardiologiia. 2001; 4: 87–93. [in Russian]
2. Задонченко В.С., Шехян Г.Г., Тимофеева Н.Ю. и др. Амлодипин: лидер врачебных рекомендаций в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2011; 19 (4): 217–22. / Zadionchenko V.S., Shekhan G.G., Timofeeva N.Yu. i dr. Amlodipine: leader of medical recommendations in the treatment of cardiovascular diseases. Rus. med. zhurn. 2011; 19 (4): 217–22. [in Russian]
3. Марцевич С.Ю. Роль антагонистов кальция в современном лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Рус. мед. журн. 2003; 11: 539–41. / Martsevich S.Yu. Role of calcium antagonists in the modern treatment of cardiovascular diseases. Rus. med. zhurn. 2003; 11: 539–41. [in Russian]
4. Fleckenstein A., Tritthart H., Fleckenstein B et al. Eine neue Gruppe kompetitiver Ca^{++} -Antagonisten (Proveratril, D6000, Prenylamin) mit starken Hemeffekten auf die elektromechanische Koppelung im Warmbluter-myocard. Pflügers Arch 1969; 307: R25.
5. Ялымов А.А., Шехян Г.Г., Щикота А.М. и др. Антагонисты кальция в терапии сердечно-сосудистых заболеваний. Участковый терапевт. 2012; 5: 7. / Ialymov A.A., Shekhan G.G., Shchikota A.M. i dr. Calcium antagonists in the treatment of cardiovascular diseases. Uchastkovy terapevt. 2012; 5: 7. [in Russian]
6. Catterall W.A. Structure and function of voltage-sensitive ion channel. Science 1988; 242: 50–60.
7. Hermsmeider K., Mishra S., Miyagawa K., Minshall R. Physiologic relevance of T-type calcium-ion channels: potential indications for T-type calcium antagonists. Clin Ther 1997; 19 (Suppl. A): 18–26.
8. Katz A. Calcium channel diversity in the cardiovascular system. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 522–9.
9. Nargeot J., Lory P., Richard S. Molecular basis on the diversity of calcium channels in cardiovascular tissues. Eur J Cardiol 1997; 18 (Suppl. A): A15–A26.
10. Zhou Z., Lipsius S. T-type calcium current in latent pacemaker cells isolated from rat right atrium. J Mol Cell Cardiol 1994; 26: 1211–9.
11. Кузнецов В.П., Фисенко В.П. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов. М.: Ремедиум, 2003. / Kuznetsov V.P., Fisenko V.P. Klinicheskaya farmakologiya blokatorov medlennykh kal'tsiyevykh kanalov. M.: Remedium, 2003. [in Russian]
12. Лупанов В.П. Антагонисты кальция в лечении больных хронической ИБС. Лечащий врач. 2006; 9. / Lupanov V.P. Antagonists of calcium in the treatment of patients with chronic coronary artery disease. Lechashchii vrach. 2006; 9. [in Russian]
13. Opie L.N. Eur J Cardiol 1997; 18 (Suppl. A): A71–79.
14. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Антагонисты кальция. М.: АОЗТ «Информатик», 1999. / Sidorenko B.A., Preobrazhenskii D.V. Antagonists of calcium. M.: AOZT «Informatik», 1999. [in Russian]
15. Epstein M. Calcium antagonists in clinical medicine. Lipincot. 1998.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Задонченко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф., каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова, заслуженный деятель науки РФ
Шехян Грант Георгиевич – канд. мед. наук, доц. каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Ялымов Анатолий Александрович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: ayalymov@gmail.com
Щикота Алексей Михайлович – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова
Шерстянникова Ольга Михайловна – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева
Асымбекова Эльмира Уметовна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. ФГБНУ НЦССХ им. А.Н.Бакулева

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: сомнительное прошлое и перспективное настоящее

Д.А.Напалков✉

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

В обзорной статье анализируются имеющиеся в литературе данные по применению антагонистов минералокортикоидных рецепторов, представленных на российском рынке, – спиронолактона и эплеренона – при разных нозологиях, включая первичный гиперальдостеронизм, артериальную гипертензию, сердечную недостаточность, инфаркт миокарда, хроническую болезнь почек. Особый акцент сделан на вопросах переносимости и безопасности. Предпринята попытка дифференциального подхода к выбору спиронолактона и эплеренона в разных подгруппах больных.

✉dminap@mail.ru

Для цитирования: Напалков Д.А. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов: сомнительное прошлое и перспективное настоящее. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 63–67.

Mineralocorticoid receptor antagonists: a dubious past and advanced future

D.A.Napalkov✉

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaya, d. 8, str. 2

The review article shows the literature data concerning the usage of mineralocorticoid receptor antagonists of the Russian market, – spironolactone and eplerenone in different groups of patient, including primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction, chronic kidney disease. The special attention is paid to the questions of tolerance of the drug and safety. We made an attempt to use differential approaches in the choice of spironolactone and eplerenone application in different subgroups of patients.

Key words: mineralocorticoid receptor antagonists, spironolactone, eplerenone, primary hyperaldosteronism, arterial hypertension, heart failure, myocardial infarction, chronic kidney disease.

✉dminap@mail.ru

For citation: Napalkov D.A. Mineralocorticoid receptor antagonists: a dubious past and advanced future. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 63–67.

На протяжении десятилетий использование антагонистов альдостерона было связано с достаточно узкой клинической ситуацией, а именно первичным гиперальдостеронизмом (ПГ). И только много лет спустя открытие альдостероновых рецепторов других локализаций вовлекло данную группу препаратов в современные схемы лечения таких состояний, как артериальная гипертензия (АГ), сердечная недостаточность (СН), хроническая болезнь почек (ХБП) и даже метаболический синдром [1].

Еще в 1953 г. альдостерон был выделен из коры надпочечников, и к середине 1990-х сложилось четкое понимание того, что он действует на эпителиальные клетки дистальных почечных канальцев. Это приводит к задержке в организме натрия и воды и усиленному выведению калия. Все подобные эффекты опосредуются связыванием альдостерона с минералокортикоидными рецепторами почек, но, как выяснилось позднее, данные рецепторы обнаруживаются также в эндотелии и гладкой мускулатуре сосудов, сердечной мышце и головном мозге [2–5]. В результате многочисленных исследований *in vitro* было показано, что альдостерон вследствие опосредованных минералокортикоидными рецепторами и альтернативных механизмов не только влияет на электролитный и водный обмен, но и также играет ключевую роль в поражении органов-мишеней при разных сердечно-сосудистых заболеваниях (см. рисунок).

В настоящее время на фармацевтическом рынке Российской Федерации представлены 2 антагониста минералокортикоидных рецепторов (АМР) – спиронолактон и эплеренон (препарат Инспра® компании «Пфайзер»), которые по-разному взаимодействуют с рецепторами. Спиронолактон ведет себя как «пассивный» антагонист, связываясь с рецепторами и меняя их активную конформацию на неактивную [6, 7]. Эплеренон действует как антагонист на уже активированные альдостероном минералокортикоидные рецепторы и в дозозависимой манере блокирует взаи-

модействие между альдостероном и коактиваторными пептидами [8].

Фармакокинетические свойства

Спиронолактон быстро всасывается, но имеет короткий период полувыведения – $T_{1/2}$ (1,4 ч), поскольку он бы-

Патофизиологические эффекты альдостерона (адаптировано по Н. Tamargo и соавт., 2014) [1].



стро метаболизируется с образованием 3 активных метаболитов (7- α -тиометилспиронолактон, 6- β -гидрокси-7- α -тиометилспиронолактон и канренон с $T_{1/2}$ 12–35 ч). Именно наличие этих метаболитов обуславливает замедленное начало действия – пиковая концентрация в крови накапливается через 48 ч, а устойчивая концентрация – через 6 нед терапии. У пациентов с СН и асцитом на фоне цирроза $T_{1/2}$ спиронолактона может увеличиваться до 24–58 ч. **Эплеренон** имеет меньший $T_{1/2}$, поскольку он быстро метаболизируется через печень и у него отсутствуют активные метаболиты, с чем связывают более мягкий калийуретический эффект данного препарата [9, 10]. Спиронолактон и его метаболиты имеют высокую (>90%) связь с белками плазмы, в то время как эплеренон только на 50% связывается α_1 -ацидгликопротеином. Именно поэтому концентрация несвязанного препарата в крови получается довольно высокой, так что даже меньшая аффинность эплеренона в сравнении со спиронолактоном к рецепторам не влияет на суммирующее более мощное действие. Кроме того, доза эплеренона не требует коррекции у пожилых пациентов и лиц с легкой и умеренной степенью нарушения функции печени, поскольку его метаболиты сбалансированно выводятся с желчью и мочой.

А теперь давайте рассмотрим имеющиеся данные по сравнительной эффективности и переносимости терапии спиронолактоном и эплереном в разных когортах пациентов.

Первичный гиперальдостеронизм

ПГ, проявляющийся у ряда пациентов гипокалиемией, в настоящее время считается одной из частых причин развития резистентной АГ. У лиц с ПГ имеются высокие риски сердечно-сосудистых осложнений и прогрессирующего поражения почек, сопровождающиеся значительным уровнем сердечно-сосудистой смертности [11]. Сравнение спиронолактона и эплеренона привело к противоречивым результатам. В одном открытом исследовании спиронолактон (50–400 мг/сут) и эплеренон (50–200 мг/сут) приводили к аналогичному снижению уровня артериального давления (АД) у пациентов с ПГ [12], в то время как в другом двойном слепом исследовании антигипертензивный эффект спиронолактона 75–225 мг/сут оказался более выраженным, чем у эплеренона 100–300 мг/сут [13]. При этом достоверно у большего числа больных на спиронолактоне было отмечено развитие гинекомастии. Таким образом, и спиронолактон, и эплеренон могут успешно применяться у лиц с ПГ, при этом переносимость эплеренона оказалась лучше.

Артериальная гипертензия

Включение АМР в рекомендации по лечению АГ в качестве препаратов резерва связано с их способностью оказывать ингибирующий эффект по принципу обратной связи на начальное звено ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). В ряде работ уже была продемонстрирована связь между повышенной концентрацией альдостерона в плазме, низким уровнем ренина и развитием АГ у лиц белой расы среднего возраста [14, 15]. АМР показала себя достаточно эффективными в комплексной терапии АГ, но наибольший гипотензивный эффект при их применении был отмечен у пациентов с резистентной АГ, сопровождающейся низким уровнем ренина.

Метаанализ 5 исследований продемонстрировал антигипертензивную эффективность спиронолактона у пациентов с АГ в дозе 100–500 мг/сут: систолическое АД снижалось в среднем на 20 мм рт. ст., диастолическое АД – на 6,7 мм рт. ст. Гораздо больший антигипертензивный эффект при назначении спиронолактона в существенно меньших дозах (12,5–25 мг/сут) был отмечен у лиц с ре-

зистентной АГ: при его добавлении к комбинированной терапии, включавшей диуретик и блокатор РААС (ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ или сартан), через 6 нед было отмечено дополнительное снижение АД на 21/10 мм рт. ст., а через 6 мес – на 25/12 мм рт. ст. [16]. В хорошо известном исследовании ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) спиронолактон в средней дозе 25 мг/сут уменьшал уровень АД у пациентов с неконтролируемой АГ на дополнительные 21,9/9,5 мм рт. ст. вне зависимости от возраста, пола и наличия/отсутствия сахарного диабета. В то же время 6% больных, получавших спиронолактон, досрочно прервали свое участие в исследовании вследствие развития побочных эффектов – гиперкалиемии и гинекомастии [17].

Эплеренон также оказался эффективным антигипертензивным препаратом. Так, он оказался эффективнее лозартана у больных низкорениновой формой АГ: достоверно меньшему числу пациентов на эплереноне (32,5% vs 55,6%) потребовалось для усиления терапии добавлять гидрохлоротиазид [18]. В исследовании 4Е эплеренон 200 мг/сут оказался сопоставим с эналаприлом 40 мг/сут по антигипертензивному действию и влиянию на обратное развитие гипертрофии левого желудочка [19]. Эплеренон также изучался у пациентов с резистентной АГ, снижая в дозе 50–100 мг/сут уровень офисного АД на 17,6/7,9 мм рт. ст., а среднесуточного АД – на 12,2/6,0 мм рт. ст. [20].

Таким образом, эплеренон и спиронолактон могут применяться в качестве дополнительного компонента антигипертензивной терапии у пациентов с резистентной АГ. При этом следует отметить, что, во-первых, у эплеренона в России не зарегистрировано показание к применению «резистентная АГ», а во-вторых, и по эплеренону, и по спиронолактону отсутствуют данные по их влиянию на прогноз у данной группы пациентов.

Сердечная недостаточность и инфаркт миокарда

Доклинические исследования убедительно показали, что гиперактивация минералокортикоидных рецепторов играет ключевую роль в патогенезе ремоделирования сердца у пациентов с хронической СН (ХСН) и после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). При ХСН уровень альдостерона плазмы и биосинтез альдостерона в сердечной мышце увеличиваются вследствие повышения экспрессии альдостеронсинтазы; при этом отмечается четкая взаимосвязь между уровнем альдостерона плазмы и смертностью у лиц с СН, а также ремоделированием левого желудочка у больных, перенесших ИМ [21, 22].

В последних обновленных американских рекомендациях по СН АМР присутствуют в качестве обязательной терапии у следующих категорий пациентов (см. таблицу) [23].

АМР должны назначать в дополнение к терапии ИАПФ/сартанами в сочетании с β -адреноблокаторами. При этом если у пациентов с ХСН изучались как спиронолактон, так и эплеренон, показавшие сходные позитивные результаты, то рекомендация по их применению в ближайший период после перенесенного ИМ основана лишь на одном исследовании EPHEUS (Eplerenone Post-AMI Heart Failure Efficacy and Survival Trial), в котором изучался эплеренон.

Нарушения ритма сердца

Повышенные концентрации альдостерона плазмы приводят к замедлению проводимости нервных волокон, а также ремоделированию сердца (гипертрофия, дилатация, развитие фиброза), следствием чего становится возникновение разных аритмий. Было показано, что фибрилляция предсердий (ФП) чаще встречается у пациентов с АГ и ПГ, чем у лиц с АГ и нормальным уровнем альдостерона плазмы (7,3% vs 0,6%) [24]. Кроме того, у лиц с острым коронар-

НИ Т И
Т

Современные рекомендации по лечению лиц с СН и перенесенным ИМ

Рекомендации	Класс, уровень доказанности
АМР при отсутствии противопоказаний к применению рекомендованы пациентам с II–IV функциональным классом ХСН по NYHA, имеющим фракцию выброса левого желудочка 35% и менее , для снижения заболеваемости и смертности. Пациентам с II функциональным классом по NYHA назначать данный класс препаратов целесообразно при наличии в прошлом госпитализаций вследствие сердечно-сосудистой патологии или повышения уровня мозгового натрийуретического пептида в анамнезе. Уровень креатинина должен быть 2,5 мг/дл и менее у мужчин и 2,0 мг/дл и менее у женщин, СКФ ≥ 30 мл/мин, а уровень калия 5,0 мэкв/л и менее	IA
АМР при отсутствии противопоказаний к применению рекомендованы для исследования заболеваемости и смертности пациентам после перенесенного ИМ, имеющим фракцию выброса левого желудочка 40% и менее , с симптомами СН или сахарным диабетом	IB

ным синдромом с подъемом сегмента *ST* при высоком уровне альдостерона отмечалась достоверно большая частота серьезных внутрибольничных событий, включая смерть, внезапную остановку сердца, возникновение жизнеугрожающих аритмий и декомпенсации СН [25].

АМР могут обладать опосредованным антиаритмическим действием. Так, в исследовании EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure) добавление к терапии ИАПФ или сартанов эплеренона у пациентов с ХСН приводило к достоверному снижению количества случаев впервые выявленной ФП (2,7% vs 4,5% в группе плацебо) [26].

Хроническая болезнь почек

Вплоть до недавнего времени АМР редко использовались у лиц с ХБП из-за высокого риска возникновения гиперкалиемии. Спиронолактон и эплеренон уменьшают альдостерониндуцированное повреждение почек и выраженность протеинурии у пациентов с ХБП. По данному эффекту эплеренон превосходит амлодипин, эналаприл и лозартан [27, 28]. Таким образом, можно говорить о наличии у АМР нефропротективных свойств. Их добавление к ИАПФ или сартанам приводит к большему антиальбуминурическому эффекту у больных с ХБП, диабетической нефропатией и нефропатиями иной этиологии [28, 29].

Побочные эффекты

Основными побочными эффектами АМР становятся гиперкалиемия и ухудшение почечной функции. Кроме того, спиронолактон ухудшает также прогестогенными и антиандрогенными свойствами, вызывая гинекомастию, импотенцию, снижение либидо, дисменорею и боли в грудной (молочной) железе [9, 30]. Здесь препараты существенным образом расходятся по такому показателю, как переносимость.

Гинекомастия на фоне приема спиронолактона возникает у 6,9% мужчин при приеме дозы 25–50 мг/сут, а при использовании доз, превышающих 150 мг/сут, данный побочный эффект обнаруживается уже в 52,2% (!) случаев [31]. Несмотря на минимальную дозу спиронолактона – 25 мг/сут, назначавшуюся в исследовании RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study), у 10% мужчин в ходе исследования была обнаружена гинекомастия или возникли боли в грудной железе [32]. По сравнению с этими данными гораздо более оптимистичной кажется частота регистрации этих нежелательных явлений при назначении эплеренона в исследованиях EPHEUS и EMPHASIS-HF (у 0,5 и 0,7% мужчин соответственно) [33, 34].

Гиперкалиемия (уровень калия более 6 ммоль/л) и как следствие – потенциальный проаритмогенный эффект в рандомизированных клинических исследованиях возникали у 2–5,5% больных, получавших АМР, однако к настоящему времени не существует взаимосвязи между этим побочным эффектом и смертностью. Более того, в исследовании EPHEUS с эплереноном было четко показано отсутствие корреляции уровня калия в крови с общей смертностью [35]. Отслеживание развития гиперкалиемии рекомендуется при добавлении АМР к ИАПФ или сартанам, особенно у пациентов с ХБП III–IV стадии.

Еще один значимый побочный эффект – это ухудшение почечной функции. В одном из систематических обзоров, в который было включено 19 рандомизированных клинических исследований (4 – у пациентов с ИМ, 15 – с ХСН), ухудшение функции почек было отмечено у 8,9% лиц, получавших АМР, в сравнении с 1,6% на плацебо [36]. В этом вопросе более убедительны позиции эплеренона, который не теряет своей эффективности в отношении влияния на конечные точки в «уязвимых» когортах больных. Так, в исследовании EMPHASIS-HF у больных 75 лет и старше, а также имеющих сахарный диабет, ХБП III–IV стадии (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–60 мл/мин; при СКФ < 30 мл/мин эплеренон противопоказан) и тенденцию к исходной гипотонии (среднее систолическое АД до начала терапии менее 123 мм рт. ст.), сохранялись все преимущества блокады минералокортикоидных рецепторов, выражающиеся в виде улучшения показателей сердечно-сосудистой смертности и количества повторных госпитализаций по поводу ухудшения ХСН в отсутствие повышения риска развития значимой гиперкалиемии или выраженного прогрессирования почечной функции [37].

Эплеренон vs спиронолактон: эффективность и безопасность

При выборе в разных клинических ситуациях того или иного препарата приходится сталкиваться с вопросом: всегда ли дешевый аналогичный препарат (спиронолактон) может быть доступной заменой более дорогого, инновационного (эплеренон)? Пожалуй, с учетом имеющихся данных по **эффективности** этого класса препаратов нет доказательств того, что какой-либо препарат превзошел по эффективности другой. Единственное отличие – отсутствие исследований по спиронолактону у лиц с систолической дисфункцией левого желудочка, развившейся на фоне перенесенного ИМ, у которых единственным на сегодня изученным препаратом является эплеренон. В то же время с формальной стороны вопроса в рекомендациях не указаны данные различия и допускается применение любого из представителей этого класса. Размышляя на предмет **безопасности и переносимости** терапии АМР, которая должна проводиться долгие годы, из представленных данных можно выделить следующие группы, которые могут получить преимущество от выбора в пользу эплеренона, в первую очередь, с позиции приверженности терапии:

- **мужчины** (на эплереноне достоверно реже, чем на спиронолактоне, возникают гинекомастия и боли в грудной железе);
- **возраст 75 лет и старше, сахарный диабет, ХБП** (СКФ 30–60 мл/мин) разной этиологии (у этих групп пациентов имеются данные о преимуществах лечения и отсутствии значимых его недостатков именно по эплеренону).

Литература/References

1. Tamargo H, Solini A, Ruilope LM. Comparison of agents that affect aldosterone action. *Semin Nephrol* 2014; 34: 285–306.
2. Messaoudi S, Jaisser F. Aldosterone and the mineralocorticoid receptor. *Eur Heart J Suppl* 2011; 13: B4–B9.

3. Brown NJ. Contribution of aldosterone to cardiovascular and renal inflammation and fibrosis. *Nat Rev Nephrol* 2013; 9: 459–69.
4. Williams JS, Williams GH. 50th anniversary of aldosterone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 2364–72.
5. Messaoudi S, Azibani F, Delcayre C et al. Aldosterone, mineralocorticoid receptor, and heart failure. *Moll Cell Endocrinol* 2012; 350: 266–72.
6. Bledsoe RK, Madauss KP, Holt JA et al. A ligand-mediated hydrogen bond network required for the activation of the mineralocorticoid receptors. *J Biol Chem* 2005; 280 (31): 283–93.
7. Fagart J, Huyet J, Pinon GM et al. Crystal structure of a mutant mineralocorticoid receptor responsible for hypertension. *Nat Struct Mol Biol* 2005; 12: 554–5.
8. Hultman ML, Krasnopetrova NV, Li S et al. The ligand-dependent interaction of mineralocorticoid receptor with coactivator and corepressor peptides suggests multiple activation mechanisms. *Mol Endocrinol* 2005; 19: 1460–73.
9. Sica DA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of mineralocorticoid blocking agents and their effects on potassium homeostasis. *Heart Fail Rev* 2005; 10: 23–9.
10. Garthwaite SM, McMahon EG. The evolution of aldosterone antagonists. *Moll Cell Endocrinol* 2004; 217: 27–31.
11. Rossi GP. A comprehensive review of the clinical aspects of primary aldosteronism. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 7: 485–95.
12. Karagiannis A, Tziomalos K, Papageorgiou A et al. Spironolactone vs. eplerenone for the treatment of idiopathic hyperaldosteronism. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9: 509–15.
13. Parthasarathy HK, Menard J, White WB et al. A double-blind randomized study comparing the antihypertensive effect of eplerenone and spironolactone in patients with hypertension and evidence of primary aldosteronism. *J Hypertens* 2011; 29: 980–90.
14. Newton-Cheh C, Guo SY, Gona P et al. Clinical and genetic correlates of aldosterone of aldosterone-to-renin ratio and relations to blood pressure in a community sample. *Hypertension* 2007; 49: 846–56.
15. Meneton P, Galan P, Bertrais S et al. High plasma aldosterone and low renin predict blood pressure increase and hypertension in middle-aged Caucasian populations. *J Hum Hypertens* 2008; 22: 550–8.
16. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens* 2003; 16: 925–30.
17. Chapman N, Dobson J, Wilson S et al. Anglo-Scandinavian Outcomes Trial Investigators. Effects of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2007; 49: 839–45.
18. Weinberger MH, White WB, Ruilope LM et al. Effects of eplerenone versus losartan in patients with low-renin hypertension. *Am Heart J* 2005; 150: 426–33.
19. Pitt B, Reichek N, Willenbrock R et al. Effects of eplerenone, enalapril and eplerenone/enalapril in patients with essential hypertension and left ventricle hypertrophy: the 4E-left ventricular hypertrophy study. *Circulation* 2003; 108: 1831–8.
20. Calhoun DA, White WB. Effectiveness of the selective aldosterone blocker, eplerenone, in patients with resistant hypertension. *J Am Soc Hypertens* 2008; 2: 462–8.
21. Zannad F, Gattis Stough W, Rossignol P et al. Mineralocorticoid receptor antagonists for heart failure with reduced ejection fraction: integrating evidence in clinical practice. *Eur Heart J* 2012; 33: 2782–95.
22. Swedberg K, Eneroth P, Kjeksus J et al. Hormones regulating cardiovascular function in patients with severe congestive heart failure and their relation to mortality. CONSENSUS trial study Group. *Circulation* 1990; 82: 1730–6.
23. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (16): e147–e239.
24. Milliez P, Deangelis N, Rucker-Martin C et al. Spironolactone reduces fibrosis of dilated atria during heart failure in rats with myocardial infarction. *Eur Heart J* 2005; 26: 2193–9.
25. Beygui F, Labbe JP, Cayla G et al. Early mineralocorticoid receptor blockade in primary percutaneous coronary intervention for ST-elevation myocardial infarction is associated with a reduction of life-threatening ventricular arrhythmia. *Int J Cardiol* 2013; 167: 73–9.
26. Swedberg K, Zannad F, McMurray JJ et al. Eplerenone and atrial fibrillation in mild systolic heart failure: results from the EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1598–603.
27. McManus F, McInnes GT, Connell JM. Drug insight: eplerenone, a mineralocorticoid receptor antagonist. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4: 44–52.
28. Epstein M, Williams GH, Weinberger M et al. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 940–51.
29. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR et al. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Kidney Dis* 2009; 4: 542–51.
30. Gulmez SE, Lassen AT, Aalykke C et al. Spironolactone use and the risk of upper gastrointestinal bleeding: a population-based case-control study. *Br J Clin Pharmacol* 2008; 66: 294–99.
31. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.
32. Pitt B, Zannad F, Remme WJ 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; 341: 709–17.
33. Pitt B, Remme W, Zannad F et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
34. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al. for the EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
35. Pitt B, Bakris G, Ruilope LM et al. Serum potassium and clinical outcomes in the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS). *Circulation* 2008; 118: 1643–50.
36. Ezekowitz JA, McAlister FA. Aldosterone blockade and left ventricular dysfunction: a systematic review of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 2009; 30: 469–77.
37. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K et al. EMPHASIS-HF Investigators. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalizations And Survival Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: 1585–93.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Напалков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. факультетской терапии №1 ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dminap@mail.ru

Компенсация сахарного диабета и самоконтроль гликемии

С.В.Недогода, И.Н.Барыкина, А.С.Саласюк[✉], В.О.Смирнова, Е.А.Попова

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Эффективная терапия сахарного диабета невозможна без активного участия пациента. Причем важно, чтобы больные были соответствующим образом обучены постоянному контролю своего заболевания и имели в своем распоряжении современные, отвечающие международным стандартам и простые в управлении глюкометры. Изменения в национальных рекомендациях последнего пересмотра отражают важность самоконтроля в управлении заболеванием. В данной статье отражены существующие на сегодняшний день требования к приборам для контроля гликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль, контроль гликемии, гипогликемия, гипергликемия, глюкометр.

[✉]solarheart7@gmail.com

Для цитирования: Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. и др. Компенсация сахарного диабета и самоконтроль гликемии. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 68–72.

Compensation of diabetes mellitus and self-monitoring blood glucose levels and glycemic control

S.V.Nedogoda, I.N.Barikina, A.S.Salasiuk[✉], V.O.Smirnova, E.A.Popova

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

The effective therapy of diabetes mellitus is impossible without active participation of the patient. And it is very important for the patients to be appropriately trained to control the disease and they should have at their disposal modern glucometers, which are in compliance with international standards and easy in management. Changes of the last version of national recommendations indicate the importance of self-monitoring in the disease control. This article reflects the current accuracy requirements for devices for analyzing blood glucose data.

Key words: diabetes mellitus, self-monitoring, glycemic control, hypoglycemia, hyperglycemia, glucometer.

[✉]solarheart7@gmail.com

For citation: Nedogoda S.V., Barikina I.N., Salasiuk A.S. et al. Compensation of diabetes mellitus and self-monitoring blood glucose levels and glycemic control. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 68–72.

Сахарный диабет (СД) повсеместно признан опаснейшим вызовом мировому сообществу. Он стал первым неинфекционным заболеванием, всемирная угроза которого побудила ООН в 2006 г. принять резолюцию, призывающую все страны объединиться в борьбе против диабета, и в том числе «создавать национальные программы по предупреждению, лечению и профилактике СД и его осложнений и включать их в состав государственных программ по здравоохранению».

За последние 30 лет отмечен резкий рост заболеваемости СД, прежде всего в возрастных группах старше 40 лет. Каждые 10–15 лет число больных СД удваивается. В настоящее время, по данным IDF (International Diabetes Federation), во всех странах мира насчитываются около 400 млн больных СД. Экспертная оценка распространенности этого заболевания позволяет считать, что к 2035 г. будет уже 592 млн, причем 80–90% пациентов – с СД типа 2 [1].

В Российской Федерации также отмечаются высокие темпы роста заболеваемости СД. По данным Государственного регистра больных СД на январь 2013 г. в РФ по обращаемости в лечебные учреждения насчитывались 3,779 млн пациентов с этим заболеванием. Но при этом эпидемиологические исследования, проведенные ФГБУ ЭНЦ в период с 2002 по 2010 г., показали, что истинная численность больных СД в России приблизительно в 3–4 раза больше официально зарегистрированной и достигает 9–10 млн человек, что составляет около 7% населения [2]. Россия находится на 5-м месте в мире и на 1-м – в Европе по числу пациентов с СД [1].

Большая социальная значимость СД состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации и летальности, которая обусловлена наличием поздних сосудистых осложнений диабета: микроангиопатии (ретинопатия и нефропатия), макроангиопатии (инфаркт миокарда, инсульт, гангрена нижних конечностей), нейропатии. Диабетическая ретинопатия является наиболее частой причиной слепоты, встречающейся у взрослых пациентов [3]. У больных СД наиболее велик риск развития сердечно-сосудистых заболеваний. При этом смертность увеличивается в 2–3 раза,

риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда – более чем в 2 раза, хронической болезни почек – в 17 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз, артериальной гипертензии – более чем в 3 раза. Основными причинами смерти больных СД являются сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, обусловленные атеросклерозом, – 65,9%, и инфекции – 11,1%. Более 40% не обусловленных травмой ампутаций нижних конечностей проводится в связи с синдромом диабетической стопы и гангренной нижних конечностей. Дистальная полинейропатия и автономная нейропатия являются причинами низкого качества жизни, снижения трудоспособности и инвалидизации многих больных СД [1, 3].

Известно, что управление СД требует эффективного врачебного участия, а также грамотного самоконтроля со стороны самого больного.

Оно включает в себя не только достижение строгого гликемического контроля, но и нормализацию артериального давления, липидного спектра крови. Современное понимание компенсации СД пополнилось новыми задачами – достижения более раннего и более жесткого гликемического контроля, снижения частоты постпрандиальных пиков и гипогликемических эпизодов, нормализации вариабельности гликемического профиля. Следует помнить, что СД относится к тем хроническим заболеваниям, течение и прогноз которых во многом зависят от участия больного в лечении, от умения пациента грамотно контролировать и, при необходимости, модифицировать назначенное лечение. Известно, что основная задача, которую врач и пациент с СД решают вместе изо дня в день, состоит в достижении нормального уровня глюкозы крови. Хорошая компенсация диабета достигается только в том случае, если пациент следует рекомендациям врача: правильно и своевременно вводит инсулин или принимает сахароснижающие препараты, соблюдает диету, занимается физкультурой. Для того чтобы все это делать правильно, пациент должен пройти обучение. Он должен научиться контролировать себя, принимать своевременные решения по коррекции терапии и своего поведения. Одним словом,

Таблица 1. Преимущества регулярного самоконтроля гликемии для врача и пациента

Для больного	Для врача
- Самостоятельная активность больного - Материал для совместного обсуждения проблем с врачом - Собственный опыт (как положительный, так и отрицательный) - Основа для формирования большей уверенности в себе и управлении заболеванием	- Возможность выявления проблем как медицинского, так и психологического характера - Материал для обсуждения с больным - Обучение больного на основе его собственного опыта - Фундамент организации длительного наблюдения

обучение – это исключительно важный аспект в лечении пациента с диабетом.

Самоконтроль – это самостоятельное регулярное измерение уровня сахара в крови и поддержание этого уровня в пределах, максимально близких к норме или показателям, которые определил врач [2]. Самоконтроль можно рассматривать в широком смысле – это учет больными СД, прошедшими обучение, субъективных ощущений, гликемии и других показателей, а также режима питания, физических нагрузок с целью принятия самостоятельных терапевтических решений, в узком смысле – лишь для обозначения самоконтроля уровня глюкозы крови. Самоконтроль – это вклад больного в лечебный процесс, его самостоятельная активность, материал для совместного обсуждения проблем с врачом, собственный опыт (как положительный, так и отрицательный), основа для формирования большей уверенности в себе и управлении заболеванием [4], возможность выявления проблем как медицинского, так и психологического характера. Самоконтроль со стороны врача – это материал для обсуждения с больным, обучение больного на основе его собственного опыта, фундамент организации длительного наблюдения [5]. В табл. 1 представлены основные преимущества, предоставляемые регулярным самоконтролем гликемии врачу и пациенту.

Интенсивный гликемический контроль снижает риск осложнений СД: пролиферативной ретинопатии – на 50–70%, клинически выраженной нефропатии – на 60%, выраженной нейропатии – на 80%, поражения коронарных и периферических артерий – на 40%. Ранний интенсивный контроль имеет преимущество с точки зрения долгосрочности положительного эффекта [6].

Контроль глюкозы крови можно разделить на срочные тесты (проводятся в любой момент времени при изменении самочувствия, чаще всего для ответа на вопрос: «Это начало гипогликемии?») и рутинные тесты (проводятся регулярно для внесения изменений в дозы инсулина, еду или другие действия). Самоконтроль гликемии проводят в разное время суток: натощак, перед едой, через 1,5 ч после еды, перед сном, до и после физической нагрузки, при подозрении на гипогликемию, при сопутствующих острых заболеваниях [7].

Дополнительный самоконтроль необходим в следующих ситуациях: острые заболевания, изменения в терапии, пациенты с частыми гипогликемиями или эпизодами бессимптомной гипогликемии, беременность, ухудшение

значений гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), стресс, изменение в диете, физических нагрузках [2].

Самоконтроль гликемии при СД не самоцель, а инструмент для улучшения течения заболевания и повышения качества жизни больного [8].

Современные российские рекомендации 2015 г. акцентируют внимание на необходимости регулярного контроля гликемии для пациентов с СД типа 1 и 2, причем частота рекомендуемых измерений увеличена по сравнению с прошлой версией алгоритмов – 6-й выпуск от 2013 г. [2, 9]; табл. 2.

Кроме того, в последнее время активно обсуждается возможность внедрения структурированного самоконтроля для пациентов с СД типа 2 [10].

Структурированная программа самоконтроля в исследовании STeP привела к значительному улучшению контроля гликемии и облегчила наиболее своевременные/агрессивные изменения в лечении у пациентов с СД типа 2 – без получения инсулина и без снижения общего состояния здоровья [11].

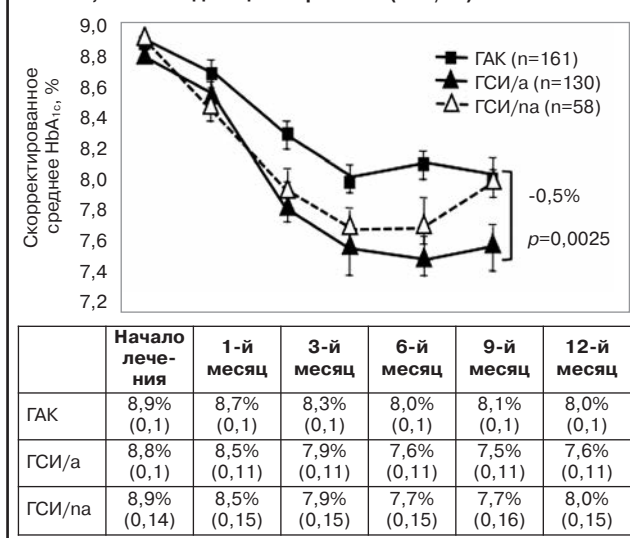
Данное 12-месячное проспективное кластерно-рандомизированное многоцентровое исследование включало 483 пациента с плохо контролируемым СД типа 2 ($HbA_{1c} \geq 7,5\%$), не получающих инсулин, из 34 центров первой медицинской помощи, находящихся в США. Центры были рандомизированы следующим образом: группа активного контроля (ГАК) с расширенным обычным уходом и группа структурированного испытания (ГСИ) с расширенным обычным уходом и как минимум ежеквартальным использованием структурированного самоконтроля уровня глюкозы в крови. Пациенты из группы ГСИ и доктора были обучены использовать специальные бумажные формы записи/интерпретации 7-точечных профилей глюкозы крови в течение 3 последовательных дней. Конечная точка была представлена уровнем HbA_{1c} , измеренным по истечении 12 мес (рис. 1).

Двенадцатимесячный анализ всех подвергнутых лечению пациентов (ГАК, $n=227$; ГСИ, $n=256$) показал существенно большие снижения средних показателей (СО) в группе ГСИ в сравнении с группой ГАК: $-1,2\%$ (0,09) в сравнении с $-0,9\%$ (0,10); $\Delta=-0,3\%$; $p=0,04$. Анализ протоколов (ГАК, $n=161$; ГСИ, $n=130$) выявил даже большие снижения СО уровня HbA_{1c} в группе ГСИ в сравнении с группой ГАК: $-1,3\%$ (0,11) в сравнении с $-0,8\%$ (0,11); $\Delta=-0,5\%$; $p=0,003$. Значительно большее число пациентов из группы

Таблица 2. Алгоритм контроля гликемии

6-й выпуск	7-й выпуск
<i>СД типа 1 без осложнений</i>	
Не менее 4 раз ежедневно	Не менее 4 раз ежедневно
<i>СД типа 2 без осложнений</i>	
В дебюте заболевания и при декомпенсации – ежедневно несколько раз в сутки	
На ПССТ и/или агонистах ГПП-1 и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю	На ПССТ и/или агонистах ГПП-1 и/или базальном инсулине – не менее 1 раза в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
На готовых смесях инсулина не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 3 раз в сутки) в неделю	На готовых смесях инсулина не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 раз в сутки) в неделю
На интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно	На интенсифицированной инсулинотерапии: не менее 4 раз ежедневно
На диетотерапии – 1 раз в неделю в разное время суток	
Примечание. ПССТ – пероральная сахароснижающая терапия; ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1.	

Рис. 1. Анализ в соответствии с протоколом: среднее ($\pm$ CO) значение HbA_{1c} в течение 12 мес у пациентов с СД типа 2 при сравнении пациентов из группы ГАК с пациентами из группы ГСИ, соблюдающими протокол (ГСИ/а), и пациентами из группы ГСИ, не соблюдающими протокол (ГСИ/на).



ГСИ получили рекомендации по изменению лечения на приеме-консультации по прошествии 1 мес в сравнении с пациентами из группы ГАК, независимо от исходного уровня HbA_{1c} у пациентов: 179 (75,5%) в сравнении с 61 (28,0%); $p < 0,0001$. У пациентов из групп ГСИ и ГАК были выявлены значительные ($p < 0,0001$) улучшения общего состояния здоровья.

Таким образом, очевидна важность проведения самоконтроля в терапии пациентов с СД. Однако для систематического выполнения этих измерений необходима, в первую очередь, осознанная мотивация, базирующаяся на хорошей осведомленности больного, а также обеспечение больного СД современными приборами-глюкометрами и тест-полосками.

Выбор качественного глюкометра определяется удобством работы прибора, доступностью тест-полосок, легкостью получения результата и достоверностью полученных данных исследования. Опасными могут оказаться ситуации с ложно-завышенными и ложно-нормальными результатами, особенно если содержание глюкозы в крови было на самом деле низким. Тогда гипогликемическое состояние может остаться нераспознанным, и своевременная коррекция не будет проведена [12].

В таких случаях пациент может даже не узнать о своем низком уровне глюкозы, если только не будет ярких клинических симптомов. Более того, может проводиться неверная титрация лекарственных препаратов, интенсифи-

Рис. 2. Глюкометр Контур ТС («Байер»).



Таблица 3. Требования Международного стандарта DIN EN ISO 15197: 2013

Уровень глюкозы <4,2 ммоль/л	Уровень глюкозы >4,2 ммоль/л
≥95% результатов измерений должны укладываться в $\pm 0,83$ ммоль/л от эталонного значения	≥95% результатов измерений должны укладываться в $\pm 15\%$ от эталонного значения

кация терапии, что может усугублять декомпенсацию СД. Если же из-за ложно-высокого результата экспресс-анализа пациент с СД введет себе слишком много инсулина, это может привести к патологическому снижению содержания сахара в крови и стать непосредственной причиной гипогликемии, неврологических расстройств, комы и даже смерти [13].

Глюкометр должен соответствовать Международному стандарту DIN EN ISO 15197, предназначенному для глюкометров, целями которого являются установление требований, позволяющих достичь приемлемого функционирования глюкометров, а также методов для определения соответствия этих систем данному стандарту [14]; табл. 3.

Лучше использовать приборы с тест-полосками, характеризующимися капиллярным принципом заполнения, которые самостоятельно «забирают» достаточную для анализа маленькую каплю крови. Результат измерения, как правило, появляется на дисплее через 5 с. Автоматическое удаление тест-полоски из прибора исключает контакт с использованной тест-полоской.

Современные глюкометры обладают высокой точностью измерений [15], что позволяет лечащему врачу свободно опираться на результаты самоконтроля пациента в принятии решений по тактике терапии.

Самая частая ошибка в самоконтроле – неправильное кодирование глюкометра [16]. Многие глюкометры требуют кодировать каждый раз, когда пациентом используется новая упаковка тест-полосок. Было посчитано, что 16% всех пациентов кодируют свой глюкометр неверно и измеряют уровень глюкозы в крови, получая неправильный результат. Успех самоконтроля зависит от точности измерений уровня глюкозы в крови. Неправильно закодированный глюкометр может привести к существенным ошибкам в измерении уровня глюкозы в крови. Более чем 90% результатов глюкозы, полученных на неверно закодированных глюкометрах, влияли на клинические мероприятия [17].

Подразделение компании Bayer Diabetes Care (Отдел диабетической продукции компании «Байер») является одним из крупнейших производителей средств для самоконтроля в мире и представлено более чем в 100 странах мира. 40-летний путь компании «Байер» на мировом рынке ознаменовался целым рядом инноваций, коренным образом изменивших жизнь больных СД. Достаточно сказать, что компания «Байер» впервые предложила миру глюкометр для измерения уровня сахара в крови. Это было в 1969 г. Он использовался в стационарах и весил чуть больше 1 кг. В 1981 г. «Байер» первым вывел портативный глюкометр для самоконтроля пациентов в домашних условиях. Затем в 1985 г. выпустили первый глюкометр с функцией памяти, а в 1993 г. – также впервые в глюкометре Элит была предложена функция капиллярного всасывания крови. С 1997 г. «Байер» начал выпускать первые глюкометры с технологией «Без кодирования», а в 2007 г. в России появилась модернизированная модель глюкометра «Без кодирования» Контур ТС (рис. 2).

Основными преимуществами модели Контур ТС являются простота в освоении и удобство использования:

1. Не требует кодирования. Код вводить не нужно – он содержится в каждой тест-полоске, и глюкометр автоматически распознает этот код.
2. Удобное меню.
3. Память на 250 тестов.
4. Расчет среднего значения за 14 дней.

5. Время измерения 8 с.
6. Минимальный размер капли крови – 0,6 мкл с детекцией «недозаполнения».
7. Технология «капиллярного всасывания» крови тест-полоской.
8. Возможность взятия крови из альтернативных мест.
9. Возможность использования всех видов крови (артериальная, венозная, капиллярная).
10. Срок годности тест-полосок после вскрытия упаковки – до окончания срока годности, указанного на упаковке.
11. Автоматическая маркировка контрольных значений – они выключены из расчета средних значений.

Высокая точность измерений:

1. Не требует кодирования – исключается риск ошибки при вводе неправильного кода.
2. Результат теста – по плазме крови, как и в клинической лаборатории.
3. Подавление внешних интерферирующих влияний:
 - подавление взаимодействия с кислородом;
 - использует фермент FAD-GDH, который практически не реагирует с мальтозой и галактозой;
 - высокая устойчивость к другим агентам (витамин С, парацетамол, мочевая кислота).
4. Коррекция результатов в зависимости от уровня гематокрита.
5. Надежность в широких климатических условиях:
 - рабочий диапазон температур 5–45°C;
 - при уровне влажности 10–93%;
 - высота над уровнем моря в пределах 3048 м не оказывает влияния на результаты.
6. Соответствует требованиям ISO 15197.

Таким образом, глюкометр Контур ТС отвечает современным требованиям, предъявляемым к устройствам для самоконтроля СД, и позволяет пациентам оптимизировать данный процесс.

Для оценки удовлетворенности конечного потребителя глюкометрами Контур ТС в период с 2013 по 2015 г. проведено многоцентровое неинтервенционное исследование по использованию глюкометра Контур ТС для мониторинга уровня глюкозы в крови (российская наблюдательная программа RUSCON) с участием 227 врачей-эндокринологов и более 3 тыс. пациентов, целью которого являлось получение реальной картины практики повседневного использования глюкометра Контур ТС. Результаты программы будут опубликованы в ближайшее время.

Заключение

Регулярный самоконтроль гликемии важен как для больного, так и для врача, позволяет достигать компенсации, так как документирует, обучает, мотивирует, активизирует больного, позволяет действовать обоснованно.

Сам по себе самоконтроль не улучшает компенсации, это происходит лишь в том случае, если обученный больной использует его результаты как отправную точку для адекватной адаптации дозы инсулина или пероральных сахароснижающих препаратов и питания [18].

Самостоятельный контроль при СД, безусловно, может сыграть очень весомую положительную роль, но при условии его систематического выполнения, правильного выбора глюкометра и тест-полосок. Он способствует решению тех проблем, которые обусловлены хроническим характе-

ром заболевания и связаны с управлением дорогостоящим лечением при СД. Самоконтроль является эффективным терапевтическим мероприятием, направленным на поддержку людей, это неотъемлемая часть комплексного управления хроническим заболеванием, которая столь же важна и эффективна, как и фармакологические вмешательства. При этом успешное управление заболеванием может осуществляться только в том случае, когда режим самоконтроля соответствует особенностям терапевтического лечения.

Литература/References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 7. Сахарный диабет. 2015. / Dedov I.I. i dr. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Vyp. 7. Sakharnyi diabet. 2015. [in Russian]
3. American Diabetes Association et al. Standards of medical care in diabetes – 2014. Diabetes Care. 2014; 37 (Suppl. 1); S14–S80.
4. Muhlhauser I, Berger M. Patient education – evaluation of a complex intervention. Diabetologia 2002; 45: 1723–33.
5. Анциферов М.Б., Котешкова О.М. Управление сахарным диабетом: организация и значение самоконтроля. Трудный пациент. 2009; 7 (10). / Antsiferov M.B., Koteschkova O.M. Upravlenie sakharnym diabetom: organizatsiia i znachenie samokontrolya. Trudnyi patsient. 2009; 7 (10). [in Russian]
6. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837–53.
7. Clar C, Barnard K, Cummins E et al. Self-monitoring of blood glucose in type 2 diabetes: systematic review. Health Technol Assess 2010; 14 (12): 1–140.
8. Barnett AH, Krentz AJ, Strojek K et al. The efficacy of self-monitoring of blood glucose in the management of patients with type 2 diabetes treated with a gliclazide modified release-based regimen. A multicentre, randomized, parallel-group, 6-month evaluation (DINAMIC 1 study). Diabetes Obes Metab 2008; 10: 1239–47.
9. Дедов И.И. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 6. Сахарный диабет. 2013. / Dedov I.I. i dr. Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Vyp. 6. Sakharnyi diabet. 2013. [in Russian]
10. Evans JM, Newton RW, Ruta DA et al. Frequency of blood glucose monitoring in relation to glycaemic control: observational study with diabetes database. BMJ 1999; 319: 83–6.
11. Polonsky WH et al. Structured Self-Monitoring of Blood Glucose Significantly Reduces A1C Levels in Poorly Controlled, Noninsulin-Treated Type 2 Diabetes Results from the Structured Testing Program study. Diabetes Care 2011; 34 (2): 262–7.
12. Дедова И.И., Фадеева В.В. Обучение больных сахарным диабетом. 1999. / Dedova I.I., Fadeeva V.V. Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom. 1999. [in Russian]
13. Майоров А.Ю. и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода. Сахарный диабет. 2011; 1. / Maiorov A.Yu. i dr. Obuchenie bol'nykh diabetom: sintez dokazatel'noi meditsiny i psikhologicheskogo podkhoda. Sakharnyi diabet. 2011; 1. [in Russian]
14. ISO E. N. 15197: 2013. Vitro diagnostic test systems—Requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Geneva, 2013.
15. Freckmann G et al. System accuracy evaluation of 43 blood glucose monitoring systems for self-monitoring of blood glucose according to DIN EN ISO 15197. J Diabet Scien Technol 2012; 6 (5): 1060–75.
16. Редькин Ю.А., Богомолов В.В. Влияние различных факторов на эффективность самоконтроля при сахарном диабете. Consilium Medicum. 2011; 12: 54–8.
17. Чижов С.А. Новые модели глюкометров: на что обратить внимание? 2009. / Chizhov S.A. Novye modeli gliukometrov: na chto obratit' vnimanie? 2009. [in Russian]
18. Дедов И.И. и др. Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом. М.: Реафарм, 2004. / Dedov I.I. i dr. Terapevticheskoe obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom. M.: Reafarm, 2004. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе ГБУЗ ВПО ВолГМУ, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Барыкина Ирина Николаевна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ. E-mail: solarheart7@gmail.com

Смирнова Виктория Олеговна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Попова Екатерина Андреевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ВолГМУ

Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке?

Д.И.Трухан[✉], Л.Ю.Трухан

ГБОУ ВПО Омская государственная медицинская академия Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12

Обзор посвящен многогранным взаимоотношениям между болезнями пародонта и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Ключевые слова: болезни пародонта, сердечно-сосудистые заболевания, взаимоотношения.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Трухан Л.Ю. Пародонтит и сердечно-сосудистые заболевания: параллельно или в одной связке? Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 73–79.

Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle?

D.I.Trukhan[✉], L.Yu.Trukhan

Omsk State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12

The review deals with a multi-faceted relationship between periodontal disease and cardiovascular disease.

Key words: periodontal disease, cardiovascular disease, relationship.

[✉]dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Trukhan L.Yu. Periodontal and cardiovascular diseases: In parallel or in a bundle? Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 73–79.

В течение многих лет сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах [1, 2]. В Российской Федерации, по данным Росстата 2013 г., смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек) [3].

Болезни сердечно-сосудистой системы часто сопровождаются разными изменениями со стороны органов и тканей полости рта.

Хронические воспалительные заболевания пародонта (гингивит, пародонтит) занимают после кариеса 2-е место по распространенности среди стоматологической патологии. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения свыше 60% населения европейских стран и до 50% населения США имеют признаки хронического воспаления десен [4].

Пародонтит – заболевание зубочелюстной системы, характеризующееся развитием острого или хронического воспалительного процесса, деструкцией тканей пародонта и атрофией костной ткани альвеол [5]. Американской академией пародонтологии пародонтит рассматривается как воспалительное заболевание бактериального происхождения [6].

Значимость данной проблемы определяется длительным хроническим течением воспалительного процесса, негативным влиянием на организм пациентов и снижением качества их жизни. Нарушения в микроциркуляторном русле и наличие пародонтопатогенных микроорганизмов относятся к основным факторам, приводящим к развитию воспаления в тканях пародонта. Существенный вклад в этиопатогенез болезней пародонта вносят соматические болезни: ССЗ, сахарный диабет (СД), болезни органов пищеварения, системный остеопороз, заболевания дыхательных путей [4].

Наиболее активно в литературе в последние десятилетия обсуждаются взаимоотношения между болезнями пародонта и ССЗ. Основной вопрос, на который в настоящее время нет однозначного ответа, – это вопрос взаимосвязи этих заболеваний, их течения параллельно или в одной связке.

Болезни пародонта и ССЗ имеют много общих факторов риска: метаболический синдром (МС), СД, дислипидемия, артериальная гипертензия (АГ).

Пародонтит и МС

На наличие связи между МС и заболеваниями пародонта указывает целый ряд обзоров [7–11] и исследований [12–15].

В обзоре стоматологического колледжа Университета штата Иллинойс [11] отмечается, что из 309 работ, связанных с МС и пародонтитом, 26 оригинальных исследовательских работ изучали взаимосвязь/связь между заболеваниями пародонта и МС. Все эти исследования показали положительную связь между заболеваниями пародонта и МС. Однако из-за неоднородности критериев оценки пародонтита и МС сложно определить относительный вклад пародонтита в МС [11].

Во французском исследовании [12], в котором приняли участие 276 пациентов (35–74 лет) с умеренными и тяжелыми формами пародонтита, была отмечена связь пародонтита ($p=0,05$) с МС и большинством его компонентов и индексом НОМА-IR (homeostasis model assessment of insulin resistance – оценка гомеостатической модели инсулинорезистентности). После устранения других возможных факторов с пародонтитом тяжелой степени остался связан только индекс НОМА-IR (отношение шансов – ОШ 3,97, 95% доверительный интервал – ДИ 1,22–12,9), что позволило авторам выделить ведущую роль инсулинорезистентности в формировании этой взаимосвязи.

В финское исследование [13] были включены 2050 лиц в возрасте от 30 до 64 лет, не страдающих СД и никогда не куривших. Относительные риски (ОР) были рассчитаны с помощью моделей регрессии Пуассона. МС был связан с зубами с углублением зубодесневых карманов 4 мм и более [ОР 1,19 (95% ДИ 1,01–1,42)], с карманами глубиной 6 мм и более [ОР 1,50 (95% ДИ 0,96–2,36)].

В исследовании, проведенном в Пуэрто-Рико [14], в котором принимал участие 7431 человек в возрасте 20 лет и старше, наиболее значимые изменения были выявлены у женщин с 2 или более компонентами МС, у которых значительно повышались шансы заболевания пародонта, по сравнению с теми, у кого не было проявлений МС [2 компонента – ОШ 5,6 (95% ДИ 2,2–14,4), 3 или более – ОШ 4,7 (ДИ 2,0–11,2)].

Из критериев МС наиболее четкая связь патологии пародонта отмечена с абдоминальным ожирением [7, 14–17].

В обзоре, посвященном взаимосвязи между состоянием полости рта, МС и ССЗ [7], отмечается, что при наличии четкой взаимосвязи между плохим гигиеническим состоянием полости рта и МС не совсем ясно, может ли лечение пародонтита улучшить соматический статус.

Пародонтит и СД

Тесные взаимосвязи между СД и заболеваниями пародонта хорошо известны и основаны на многочисленных исследованиях 1990-х годов, позволяющих рассматри-

вать пародонтит в качестве одного из основных осложнений СД [18].

Для больных СД характерна прямая зависимость выраженности воспалительных изменений в слизистой оболочке полости рта от длительности течения заболевания, наличия осложнений и возраста больного. Одним из ранних симптомов заболевания являются сухость во рту и гипосаливация. Органы и ткани полости рта у больных СД находятся под постоянной углеводной нагрузкой вследствие повышения содержания глюкозы в ротовой жидкости [19–21].

К характерным признакам гингивита при СД относятся гиперемия, отек, колбообразное вздутие десневых сосочков, отмечается тенденция к некрозу десневого края. Нами отмечено, что у больных СД типа 1 значение папиллярно-маргинально-альвеолярного индекса (papillary marginal alveolar – PMA) зависит от возраста больных, длительности заболевания, наличия диабетической микроангиопатии [20, 22].

Для СД характерным является развитие хронического генерализованного пародонтита с большой подвижностью зубов и гноетечением из пародонтальных карманов.

СД влияет на этиологические и патогенетические звенья генерализованных заболеваний пародонта: бактериальный дисбиоз, защитные свойства тканей пародонтального комплекса, микроциркуляцию, метаболизм и течение репаративных процессов в них. Наши исследования свидетельствуют, что эти нарушения у больных СД проявляются повышенной кровоточивостью десен, изменением состава и свойств ротовой жидкости: увеличением количества осадка, содержания глюкозы, изменением соотношения кальция и фосфора, снижением количества лизоцима; снижением скорости саливации и регенераторных процессов, ускоренным камнеобразованием на зубах. Кроме этого, следует помнить, что в целом для СД характерно развитие вторичного иммунодефицита, что также способствует неблагоприятному течению воспалительных заболеваний, в том числе и пародонта [19, 23, 24].

Клиническая картина хронического пародонтита при СД в определенной степени связана с особенностями микрофлоры пародонтальных карманов. У взрослых пациентов, страдающих СД, в пародонтальных карманах наиболее часто выявляются *Bacillus intermedius*, *Bacteroides gingivalis* (*Porphyromonas gingivalis*), *Wolinella recta*. Повышение содержания глюкозы в пародонтальных карманах является отягощающим фактором, поскольку она служит питательной средой для микроорганизмов. Повышение содержания глюкозы в ротовой жидкости изменяет микробиологическое равновесие в полости рта, способствуя угнетению регенерации тканей пародонтального комплекса [19, 25].

Диабетические микроангиопатии, осложняющие течение СД, обуславливают, с одной стороны, усиление резорбтивных процессов в костной ткани челюстей, с другой – инсулиновая недостаточность угнетает активность остеобластов, вызывает метаболический ацидоз, повышающий активность остеокластов и увеличивающий секрецию глюкокортикостероидов, и в итоге – развитие вторичного остеопороза. В силу этих причин при СД наблюдается прогрессирующий лизис костной ткани челюстей, клинически проявляющийся уменьшением костной массы с последующей потерей зубов [19].

В 2 перекрестных исследованиях, направленных на изучение связи болезней пародонта с ССЗ, у пациентов с СД типа 2 и наличием гингивита и пародонтита были отмечены увеличение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ), повышение диастолического и систолического давления [26], увеличение толщины комплекса интима–медиа (ТИМ) сонных артерий [27]. В исследовании,

включавшем 457 пациентов в возрасте (52 года и старше) с пародонтитом и СД, было отмечено нарушение микроциркуляции на примере сосудов сетчатки с использованием многопараметрических линейных регрессионных моделей [28].

В долгосрочных исследованиях показано улучшение клинических и иммунологических показателей состояния пародонта и гликемического контроля после лечения пародонтита [18, 29].

В литературе особо подчеркивается необходимость хорошей коммуникации между стоматологом и интернистами: эндокринологом и врачом первого контакта (терапевтом, врачом общей практики) с целью обеспечения ранней диагностики обоих заболеваний с учетом возможности одновременного развития СД и пародонтита [18, 29]. Стоматологу при выявлении у пациента патологии пародонта целесообразно направить пациента для общесоматического обследования к интернисту, поскольку большая часть пациентов с пародонтитом имеют СД или нарушенную толерантность к глюкозе, повышение индекса массы тела (ИМТ), АГ и дислипидемию [30].

Пародонтит и дислипидемия

Дислипидемия – это нарушение соотношения разных видов липидов плазмы крови. К липидам плазмы крови человека относятся холестерин (ХС), триглицериды, фосфолипиды и жирные кислоты [31].

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что дислипидемия может быть связана с патологией пародонта у соматически здоровых людей [17, 30, 32–36]. Так, в иранском исследовании [34] средние значения общего ХС (ОХС) и триглицеридов были значительно выше у пациентов с пародонтитом ($p < 0,001$). Частота патологических значений ОХС и триглицеридов была значительно выше в группе пародонтита по сравнению с лицами со здоровым пародонтом ($p = 0,002$ и $p = 0,015$ соответственно). В индийском исследовании [35] у пациентов с хроническим пародонтитом отмечено существенное повышение уровня ОХС и ХС липопротеинов низкой плотности ($p < 0,05$) по сравнению с лицами со здоровым пародонтом.

При лечении заболеваний пародонта отмечается улучшение показателей липидного профиля у больных пародонтитом [37, 38].

Пародонтит и АГ

Эпидемиологические данные указывают на потенциальную связь пародонтита с повышением уровня артериального давления (АД) и распространенностью АГ. Данные из перекрестных исследований позволяют предположить, что при АГ наличие у пациентов пародонтита может увеличить риск и степень поражения органов-мишеней [39, 40]. Повышение АД у пациентов с патологией пародонта отмечено в целом ряде исследований [17, 26, 33, 41–45].

В польском исследовании [26] было показано, что при наличии патологии пародонта (пародонтит и гингивит) у пациентов с СД типа 2 отмечается гипертрофия левого желудочка (увеличение ИММЛЖ) на фоне повышения систолического и диастолического АД.

В пилотном исследовании, проведенном в Бразилии [33], при обследовании 79 пациентов с гетерозиготной семейной гиперхолестеринемией у пациентов с тяжелым пародонтитом по сравнению с пациентами с умеренно выраженным пародонтитом отмечены повышение диастолического АД, более высокие значения ХС, триглицеридов, глюкозы, скорости пульсовой волны, ТИМ сонных артерий. После проведенной коррекции с учетом исключения традиционных факторов риска атеросклероза подтверждена только связь между тяжелым пародонтитом и уровнем диастолического АД (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,1–8,5; $p = 0,03$). В другом

бразильском исследовании [42] отмечены достоверные ассоциации АГ с тяжелой формой (ОШ 4,04; 95% ДИ 1,92–8,49) и с распространенной формой хронического пародонтита (ОШ 2,18; 95% ДИ 1,04–4,56).

В китайском исследовании [42] была выявлена независимая ассоциация пародонтита и АГ у взрослых уйгуров (1415 жителей-уйгуров от 18 лет и старше), проживающих в сельской местности. Рассеянный логистический регрессионный анализ полученных результатов после внесения поправок на возраст, пол, ИМТ, окружность талии, нарушения углеводного обмена, дислипидемию и хронические заболевания показал, что пародонтит был в значительной степени связан с АГ (ОШ 1,75; 95% ДИ 1,30–2,36, $p < 0,01$).

В японском исследовании [43] были оценены соотношения между разными показателями состояния пародонта и АГ у японцев, проживающих в городской местности. Всего обследованы 1643 участника, не имеющих ССЗ (средний возраст 66,6 года; 43,4% женщин). У лиц с изменениями 3 показателей и более состояния пародонта риск АГ составил 1,82 (95% ДИ 1,23–2,72; $p = 0,003$).

Наличие патологии пародонта связывают с повышенным риском экстрагенитальной патологии и неблагоприятных исходов беременности, включая АГ у беременных. В индийском исследовании [44] были обследованы 200 беременных женщин, 100 – с АГ беременных и 100 – без АГ. Распространенность заболеваний пародонта составила 65,5% и была значительно выше ($p < 0,0001$) у женщин с АГ (ОР 1,5; 95% ДИ 1,3–1,9).

В шведском исследовании [17], в котором принимали участие пациенты в возрасте 12–18 лет с ожирением, установлена связь между наличием патологических пародонтальных карманов (глубиной 4 мм и более) и диастолического АД ($p = 0,006$). Выявленная ассоциация не зависела от факторов риска сердечно-сосудистых событий или заболеваний пародонта. Авторы отмечают, что полученные результаты обуславливают необходимость сотрудничества между врачами первого контакта (терапевт, врач общей практики и педиатр) и детскими стоматологами в сфере профилактики развития ожирения и связанных с ним заболеваний [17].

В немецком исследовании [45] пациенты с тяжелым пародонтитом показали значительно более высокие скорость пульсовой волны ($p = 0,00004$), индекс аугментации ($p = 0,0049$) и снижение пульсового давления ($p = 0,028$), чем у лиц без патологии пародонта.

В интервенционном проспективном пилотном исследовании когорты пациентов с диагнозом рефрактерной АГ и хронического пародонтита [46] оценивали влияние безоперационного лечения пародонта на АГ, ИММЛЖ, скорость пульсовой волны. После лечения хронического пародонтита отмечено снижение медианы значения систолического и диастолического АД соответственно на 12,5 и 10,0 мм рт. ст. при уменьшении ИММЛЖ на 12,9 г и снижении скорости пульсовой волны на 0,9 м/с ($p < 0,01$).

Корейские ученые для анализа возможного влияния гигиены полости рта на уровень АГ [47] использовали данные по 19 560 взрослым лицам из национального репрезентативного опроса Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES) в 2008–2010 гг. Проведенный анализ показал, что люди с плохим гигиеническим уходом за полостью рта имеют более высокую распространенность АГ еще до развития пародонтита. Авторы предлагают рассматривать гигиеническое состояние полости рта в качестве независимого показателя риска АГ.

Пародонтит и инсульт

В ряде исследований изучалась ассоциация между пародонтитом и инсультом [48–50].

Связь между пародонтитом и геморрагическим инсультом оценивалась с помощью многовариантного анализа

логистической регрессии с учетом возраста, пола, дохода, образования, АГ, диабета, ИМТ, ССЗ, семейного анамнеза, курения и употребления алкоголя [48]. Выявлена связь пародонтита с геморрагическим инсультом (ОШ 2,5; 95% ДИ 1,1–5,6), наибольший риск отмечен у мужчин и пациентов с ожирением.

В другом проспективном исследовании [49] изучалась ассоциация между клиническими и рентгенологическими маркерами заболеваний пародонта и ишемическим инсультом. Из исследованных стоматологических параметров наибольшая связь с ишемическим инсультом отмечена между индексом BOP – bleeding on probing, кровоточивости при зондировании (ОШ 1,049; 95% ДИ 1,012–1,88, $p = 0,009$) и потерей костной ткани более 20% (ОШ 1,053; 95% ДИ 1,017–1,091, $p = 0,004$). Связь парадонтальных стоматологических параметров отмечена с инсультом (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,1–3,022) у сенегальского населения [50].

Пародонтит и атеросклероз

В целом ряде исследований отмечается наличие определенной положительной связи клинических проявлений и воспалительных изменений при заболеваниях пародонта с атеросклерозом и ССЗ [36, 51–59].

Консенсус по пародонтиту и атеросклеротическим ССЗ, опубликованный в «American Journal of Cardiology» и «Journal of Periodontology», рекомендует информировать пациентов с умеренным и тяжелым пародонтитом о возможном повышенном риске ССЗ и необходимости пройти кардиологическое обследование [60].

При исследовании распространенности болезней пародонта у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) и у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС) без ОИМ [61] было отмечено, что болезни пародонта чаще встречались у пациентов с ОИМ (соответственно 38,3 и 17,5%, $p = 0,03$). В другом исследовании [62] была отмечена связь увеличения показателя потери альвеолярной кости (MBLS) с повышением риска сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС.

В перекрестном и аналитическом исследовании [63] определяли содержание в крови сердечного тропонина I и миоглобина и оценивали ассоциацию степени тяжести хронического пародонтита и распространенности ОИМ. В исследование были включены 112 пациентов с инфарктом миокарда. Опосредованный регрессионный анализ показал, что степень (индекс Arbes) и тяжесть (Periodontal Inflammatory Severity Index) хронического пародонтита были связаны с уровнями тропонина I после проверки влияющих социально-демографических и клинических факторов. Величина индекса Arbes была связана с уровнями миоглобина, лейкоцитов и нейтрофилов. Результаты исследования показывают, что степень и тяжесть пародонтита положительно связаны с ОИМ и его размером по уровням тропонина I и миоглобина в сыворотке крови.

В качестве объективного показателя связи болезней пародонта с атеросклерозом в многочисленных исследованиях определяли ТИМ сонных артерий [27, 33, 64, 65].

В британском метаанализе [64] была исследована связь между ТИМ сонной артерии и поток-опосредованной дилатацией с патологией пародонта. Авторы проанализировали 2009 абстрактов и 101 полный текст статей. Метаанализ показал, что диагноз пародонтита была связан со средним ростом в ТИМ на 0,08 мм (95% ДИ 0,07–0,09) и средней разницей поток-опосредованной дилатации в 5,1% по сравнению с контролем (95% ДИ 2,08–8,11%). Метаанализ влияния лечения пародонтита на поток-опосредованную дилатацию показал среднее улучшение на 6,64% (95% ДИ 2,83–10,44%), что указывает на улучшение функции эндотелия.

У пациентов с СД типа 2 и наличием болезней пародонта (гингивит и пародонтит) величина ТИМ была вы-

ше [27] по сравнению с пациентами без патологии пародонта.

В китайском исследовании [65] у пожилых пациентов (847 участников в возрасте $70,64 \pm 9,03$ года с наличием 10 и более зубов) средний индекс зубного налета, отражающий состояние гигиены полости рта, коррелировал с максимальной ТИМ и толщиной атеросклеротической бляшки в целом ($\beta=0,068$, $p<0,001$; ОШ 2,051, $p<0,001$) и у пациентов без нарушений углеводного обмена ($\beta=0,066$, $p=0,008$; ОШ 2,122, $p=0,009$).

У пациентов с нарушениями углеводного обмена методами множественной линейной регрессии ($p=0,006$) и многомерного логистического регрессионного анализа ($p=0,025$) после корректировки на традиционные факторы риска атеросклероза была отмечена линейная и дозозависимая связь между средней величиной индекса CAL (clinical attachment loss) и максимальной ТИМ. Каждое увеличение 1 мм CAL соответствовало увеличению 0,018 мм ТИМ. Риск развития атеросклеротической бляшки увеличился на 18,3% с каждым увеличением CAL на 1 мм. Другие параметры состояния пародонта также коррелировали с ТИМ и атеросклеротической бляшкой у пациентов с гипергликемией [65].

Исследование INVEST (Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study) добавляет новые данные к уже значительному объему эпидемиологических доказательств связи между ССЗ и болезнями пародонта [66]. Наблюденная в течение 3 лет за 420 участниками (средний возраст в начале исследования 68 ± 8 лет) показали, что средняя ТИМ увеличилась в течение периода наблюдения на $0,139 \pm 0,008$ мм. Прогрессирование ТИМ сонной артерии ослаблялось с улучшением клинического или микробиологического состояния пародонта.

Однако остаются неясными возможные механизмы, определяющие ассоциацию патологии пародонта и атеросклероза [6]. В качестве возможных факторов рассматриваются пародонтальные бактерии и маркеры системного воспаления. На возможное участие пародонтальных бактерий и их связь с изменениями ТИМ сонных артерий указывают результаты исследования INVEST [66] и ряд других исследований [67, 68]. Выявлено, что повышение ТИМ сонных артерий параллельно увеличению пародонтальных бактерий в зубодесневых карманах [67], и с использованием множественной логистической регрессии [68] показано увеличение ТИМ при пародонтите (ОШ 4,22; $p<0,05$) при наличии 2 поддесневых микроорганизмов *Prevotella nigrescens* (ОШ 4,08; $p<0,05$) и *P. gingivalis* (ОШ 7,63; $p<0,01$).

В другом исследовании [69] в качестве возможного основного пути в ассоциации между заболеваниями пародонта и ТИМ сонной артерии рассматривается С-реактивный белок (СРБ). Отмечено, что средние уровни СРБ были значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом ($19,58 \pm 17,03$ мг/л) по сравнению с пациентами без патологии пародонта ($5,54 \pm 1,63$ мг/л, $p<0,004$). Среднее значение ТИМ было значительно выше у пациентов с хроническим пародонтитом ($1,09 \pm 0,45$ мм), чем у пациентов без патологии пародонта ($0,57 \pm 0,06$, $p<0,001$). Была отмечена значительная корреляция между СРБ и увеличением ТИМ у пациентов с хроническим пародонтитом ($r=0,863$, $p<0,001$).

Пародонтальные бактерии и атеросклероз

Одним из факторов дестабилизации атеросклеротической бляшки считают ее воспаление. Полагают, что причиной воспалительной реакции может быть инфекция, вызванная хламидиями, хеликобактером, вирусами [31].

Действительно в литературе описана связь острого коронарного синдрома и хронической инфекции грамотрицательных бактерий, таких как *Chlamydia pneumoniae* и *Helicobacter pylori* [70–72].

Эпидемиологические параллели между инфекциями полости рта и ССЗ продемонстрированы в целом ряде исследований *in vitro* и *in vivo*, что позволяет предполагать вероятную связь между бактериями полости рта и атеросклерозом. При этом взаимодействие между бактериями полости рта и ССЗ является чрезвычайно сложным и многофакторным [61, 73].

Для хронического пародонтита характерен дисбиоз поддесневой микробиоты [74]. Пародонтит клинически дебютирует с воспаления десен и сопровождается образованием пародонтальных карманов, что способствует разведению и росту анаэробных грамотрицательных бактерий, в том числе *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* и *Tannerella forsythia* [75].

В исследовании INVEST [66] отмечено преобладание бактерий, традиционно считающихся причинно связанными с заболеваниями пародонта и наиболее тесно связанных с прогрессированием атеросклероза. Эти виды бактерий имеют тесную связь с клиническими проявлениями пародонтита и воспалительными маркерами. Бактерии пародонта, попадая в кровоток, могут внедряться в эндотелиальные клетки, индуцировать эндотелиальную дисфункцию клеток и активировать воспалительные и иммунные реакции [76]. В серологических исследованиях отмечены высокие титры антител к пародонтальным бактериям при атеросклерозе и ССЗ [77–81].

Иммунные и инфекционные изменения, происходящие в пародонте, могут повлиять на развитие и тяжесть ССЗ. Одной из таких возможностей является транслокация бактерий полости рта в атеросклеротическую бляшку [82]. В совместном бразильско-канадском исследовании [82], в котором оценивали микробный пейзаж зубодесневых карманов и атеросклеротических бляшек, были найдены 17 одинаковых флотипов, что может свидетельствовать о возможной бактериальной транслокации между микрофлорой пародонтальных карманов и коронарных артерий. Подобная возможность продемонстрирована выделением жизнеспособных *P. gingivalis* из атеросклеротической бляшки [83, 84]. ДНК пародонтальных бактерий выявлена в 10 из 17 образцов из коронарных артерий: *P. gingivalis* присутствовал в 52,9%, *A. actinomycetemcomitans* – 35,5%, *P. intermedia* – 23,5%, *T. forsythia* – 11,7% [75, 85].

Таким образом, присутствие пародонтальных бактерий в коронарных и внутренних грудных артериях может быть связано с развитием и прогрессированием атеросклероза, а также с поражением сердечных клапанов [36], что подтверждается в экспериментальных исследованиях. Так, результаты ряда исследований указывают на роль *P. gingivalis* в патогенезе ССЗ у мышей: наличие пародонтита существенно увеличивало степень атеросклеротических поражений, а пародонтальные бактерии выделялись из сосудистой стенки [6, 86, 87]. В кроличьей модели атерогенеза наличие пародонтита также существенно увеличивало степень атеросклеротических поражений, но при этом в очагах поражения сосудистой стенки пародонтальные бактерии не определялись [88].

Ответная реакция на инфекцию часто сопровождается выделением провоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-1 β , ИЛ-6 и фактор некроза опухоли α (ФНО- α), которые изменяют липидный метаболизм и способствуют гипер- и дислипидемии. Провоспалительные цитокины, такие как ИЛ-1 β , ФНО- α , интерферон γ , индуцируют продукцию простагландинов E_2 и матриксных металлопротеиназ – молекул, которые способствуют разрушению внеклеточного матрикса тканей десны и пародонтальной связки, а также резорбции альвеолярной кости [89, 90].

Кроме этого, провоспалительные цитокины обуславливают системный ответ организма – повышение уровней СРБ и фибриногена [90]. Системные воспалительные реак-

ции, развивающиеся при пародонтите, могут быть значимыми для повреждения сосудов, но при этом остается не совсем понятным непосредственное действие пародонтальных бактерий на сосудистую стенку [58].

Пародонтит и системное воспаление

Пародонтит рассматривается как фактор риска развития системного воспаления в результате попадания в кровь бактерий и воспалительных/провоспалительных цитокинов, что, соответственно, может влиять на другие органы и системы организма [58, 73, 91].

Многочисленные исследования свидетельствуют о повышенном уровне СРБ при заболеваниях пародонта [46, 61, 69, 92, 93]. В колумбийском исследовании [94] у больных пародонтитом отмечены более высокие уровни в плазме Е-селектина и миелопероксидазы, что также подтверждает системный характер воспаления.

Воспаление и эндотелиальная дисфункция связаны с развитием атеросклеротических заболеваний. Инфицирование пародонта и последующее увеличение уровней маркеров воспаления может быть связано с инфарктом миокарда, заболеваниями периферических сосудов и цереброваскулярными заболеваниями [95–97].

В обзоре [58], посвященном влиянию системного воспаления при болезнях пародонта на атерогенез, выделены несколько возможных механизмов:

- 1) повышение уровней системных воспалительных медиаторов, стимулированных бактериями;
- 2) увеличение маркеров тромбо- и гемостаза, увеличивающих риск тромбообразования и воспаления;
- 3) появление системных перекрестно-реагирующих антител, взаимодействующих с атеромой и способствующих/поддерживающих воспаление;
- 4) развитие и прогрессирование дислипидемии;
- 5) наличие общих предрасполагающих генетических факторов, присутствующих в генезе обоих заболеваний, облегчающих развитие воспалительных и иммунных реакций.

Лечение заболеваний пародонта и ССЗ

Плохая гигиена полости рта, снижение частоты чистки зубов могут быть связаны с эндотелиальной дисфункцией [98]. Использование зубной нити и межзубной щетки может уменьшить риск для новых сердечно-сосудистых событий у пациентов с ИБС и пародонтитом (ОШ 0,2, ДИ 0,06–0,6; $p=0,01$) [99].

У соматически здоровых лиц с пародонтитом лечение пародонта было связано со снижением уровней СРБ и повышением ХС липопротеинов высокой плотности в сыворотке крови [38]. В другом исследовании [100] медиана значения СРБ, СОЭ, ОХС и триглицеридов была снижена после 6 мес лечения пародонтита ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ и $p=0,015$ соответственно) по сравнению с пациентами с задержкой лечения или без лечения. Снижение СРБ под влиянием лечения пародонтита было отмечено и в других исследованиях [46, 101].

В австралийском исследовании [102] оценивали уровень ОХС, ХС липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов, СРБ, СОЭ, гемоглобина, число лейкоцитов, скорость клубочковой фильтрации и проводили функциональные пробы печени ежегодно в течение 5 лет. В исследовании приняли участие 283 пациента с ССЗ, которые были разделены на 2 группы: 1-я группа (193 пациента) использовала зубную пасту с триклозаном, 2-я группа (190 пациентов) – зубную пасту плацебо. Использование триклозаносодержащей зубной пасты сопровождалось снижением ОХС ($p=0,03$) и ХС липопротеинов высокой плотности ($p=0,04$) по сравнению с зубной пастой плацебо.

В двойном слепом рандомизированном клиническом исследовании длительностью 1 год у чилийских пациен-

тов с пародонтитом [101] маркеры воспаления и клинические параметры состояния пародонта оценивались исходно и каждые 3 мес до 12 мес после терапии. В основной группе исследования в лечении пародонтита наряду с местной терапией использовались системные антибиотики: амоксициллин и метронидазол. В контрольной – только местная терапия + плацебо. Параметры состояния пародонта значительно улучшились в обеих группах через 3 мес после терапии ($p=0,0001$) и оставались ниже базового уровня в течение 12 мес. В основной группе, получавшей системную антибактериальную терапию, отмечено более значимое улучшение состояния пародонта ($p=0,0001$). Уровень СРБ снизился со временем, и это сокращение было значительным через 9 мес ($p=0,024$) и 12 мес ($p=0,001$) в обеих группах без различий между группами. Уровень фибриногена значительно снизился только в основной группе через 6 и 12 мес.

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что ингибирование сосудистого воспаления, вызванного эндогенными медиаторами, обуславливает новый подход в профилактике атерогенных событий и пародонтита [103].

Таким образом, лечение заболеваний пародонта важно не только для поддержания хорошего здоровья полости рта, но, возможно, как это отмечено в обзорах [104, 105], и для смягчения патологических изменений, таких как атеросклероз и ИБС [104], а впоследствии – ОИМ и инсульт [105].

Состояние пародонта и лекарственные препараты

Определенное влияние на состояние пародонта могут оказывать и лекарственные препараты, применяемые для лечения заболеваний ССЗ. Наиболее значимыми негативными для пародонта побочными эффектами селективных блокаторов кальциевых каналов (нифедипин, амлодипин, лацидипин, нимодипин, верапамил, дилтиазем и др.) являются гиперплазия десен (кровоточивость, болезненность, отечность) и гипертрофический гингивит [19, 106, 107].

При использовании ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, тиклопидина, варфарина, нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов (надропарин, далтепарин, эноксапарин, бемипарин, репиварин), фондапаринукса натрия, ривароксабана, дабигатрана этексилата, абиксимеба, эптифибатида может отмечаться повышенная кровоточивость десен. Тромболитическая терапия (стрептокиназа, алтеплаза, тенектеплаза, проурокиназа) также может быть причиной развития десневых кровотечений [19, 106, 107].

Позитивные эффекты лекарственной терапии ССЗ на состояние пародонта связаны с препаратами группы статинов. Статины вызывают следующие системные (плейотропные) эффекты: улучшение функционального состояния эндотелия (восстановление или улучшение эндотелийзависимой дилатации); нормализация (улучшение) реологических и снижение тромбообразующих свойств крови [108, 109].

Перспективным считается снижение активности всех воспалительных маркеров под воздействием статинов, причем выраженность этого эффекта не зависит от влияния статинов на липиды. Предполагают, что противовоспалительное действие данных препаратов предшествует по времени их гиполипидемическому эффекту.

Противовоспалительный эффект липидоснижающей терапии обеспечивается такими механизмами, как улучшение эндотелиальной функции за счет повышения уровня оксида азота, стабилизация атеросклеротической бляшки, затруднение тромбообразования (вследствие уменьшения агрегации тромбоцитов и снижения уровня фибриногена, ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа). В ряде исследований показано, что статины снижают

концентрацию СРБ и могут уменьшать секрецию некоторых цитокинов: ИЛ-6, ФНО-α.

В систематическом обзоре с использованием баз данных PUBMED и BIREME [110] отмечается, что статины снижают резорбцию кости путем ингибирования образования остеокластов и могут приводить к увеличению апоптоза этих клеток. Действие статинов на формирование кости связано с повышенной экспрессией морфогенетического гена белка кости в остеобласты. Уменьшение потери костной массы альвеолярной кости сопровождается снижением клинических признаков воспаления пародонта.

Высокие дозы статинов (80 мг аторвастатина) по сравнению с низкими (10 мг) приводят к снижению воспаления пародонта по данным позитронно-эмиссионной томографии и компьютерной томографии в начале лечения и через 4 и 12 нед [111]. Отмечена и достоверная корреляция снижения активности воспаления пародонта с изменениями в сонной артерии (ОШ 0,61, $p<0,001$).

Заключение

Рассмотренные взаимоотношения между болезнями пародонта и ССЗ не позволяют однозначно оценить их характер и ответить на вопрос, вынесенный в заголовок обзора. Вместе с тем имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о наличии тесной связи между пародонтитом и ССЗ, что обуславливает необходимость выяснения при сборе анамнеза возможных стоматологических жалоб и осмотра полости рта при курации интернистами пациентов с ССЗ, СД, МС, а при наличии жалоб – направления пациентов на консультацию и лечение к стоматологу. С другой стороны, для повышения эффективности лечения болезней пародонта стоматологу целесообразно для уточнения имеющейся соматической патологии отправить пациента на консультацию и лечение к интернисту.

Литература/References

1. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Рациональная фармакотерапия и лекарственная безопасность в кардиологии. Справ. поликли. врача. 2013; 5: 21–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Ratsional'naya farmakoterapiia i lekarstvennaya bezopasnost' v kardiologii. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 5: 21–6. [in Russian]
2. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензин-превращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Optimization of drug therapy of coronary heart disease and arterial hypertension: choice angiotensin-converting enzyme inhibitors. System Hypertension. 2014; 1: 73–7. [in Russian]
3. Демографический ежегодник России. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm / Demograficheskii ezhegodnik Rossii. 2013. URL: http://www.gks.ru/bgd/regl/B13_16/Main.htm [in Russian]
4. Трухан Л.И., Трухан Д.И. Стоматологические проблемы гастроэнтерологических пациентов. Dental Tribune Russia. 2015; 2: 12. / Trukhan L.I., Trukhan D.I. Stomatologicheskie problemy gastroenterologicheskikh patsientov. Dental Tribune Russia. 2015; 2: 12. [in Russian]
5. Клинические рекомендации (протоколы лечения) при диагнозе пародонтит. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ / Klinicheskie rekomendatsii (protokoly lecheniia) pri diagnoze parodontit. URL: http://www.e-stomatology.ru/director/protokols_30-09-2014/ [in Russian]
6. Van Dyke TE, Starr JR. Unraveling the link between periodontitis and cardiovascular disease. J Am Heart Assoc 2013; 2 (6): e000657.
7. Carramolino-Cuellar E, Tomás I, Jiménez-Soriano Y. Relationship between the oral cavity and cardiovascular diseases and metabolic syndrome. Med Oral Patol Oral Cir Bucal 2014; 19 (3): 289–94.
8. Rettori E, De Laurentiis A, Dees WL et al. Host neuro-immuno-endocrine responses in periodontal disease. Curr Pharm Des 2014; 20 (29): 4749–59.
9. Gurav AN. The association of periodontitis and metabolic syndrome. Dent Res J (Isfahan). 2014; 11 (1): 1–10.
10. Hatipoglu H, Yaylak F, Gungor Y. A brief review on the periodontal health in metabolic syndrome patients. Diabetes Metab Syndr 2015. pii: S1871-4021(15)00020-X.
11. Watanabe K, Cho YD. Periodontal disease and metabolic syndrome: a qualitative critical review of their association. Arch Oral Biol 2014; 59 (8): 855–70.

12. Benguigui C, Bongard V, Ruidavets JB et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, and periodontitis: a cross-sectional study in a middle-aged French population. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (7): 601–8.
13. Timonen P, Niskanen M, Suominen-Taipale L et al. Metabolic syndrome, periodontal infection, and dental caries. *J Dent Res* 2010; 89 (10): 1068–73.
14. Andriankaja OM, Sreenivasa S, Dunford R, DeNardin E. Association between metabolic syndrome and periodontal disease. *Aust Dent J* 2010; 55 (3): 252–9.
15. Patel SP, Kalra N, Pradeep AR et al. Association of metabolic syndrome and periodontal disease in an Indian population. *J Int Acad Periodontol* 2014; 16 (4): 98–102.
16. Pires JR, Dos Santos IP, de Camargo LF et al. Framingham cardiovascular risk in patients with obesity and periodontitis. *J Indian Soc Periodontol* 2014; 18 (1): 14–8.
17. Zeigler CC, Wondimu B, Marcus C, Modeer T. Pathological periodontal pockets are associated with raised diastolic blood pressure in obese adolescents. *BMC Oral Health*. 2015; 15 (1): 41.
18. Bascones-Martinez A, Munoz-Corcuera M, Bascones-Ilundain J. Diabetes and periodontitis: A bidirectional relationship. *Med Clin (Barc)* 2014. pii: S0025-7753(14)00571-5.
19. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Iu. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabollevaniakh vnutrennikh organov*. M.: Prakticheskaya meditsina, 2012. [in Russian]
20. Трухан Л.Ю. Клинико-лабораторная характеристика состояния полости рта и уровни резистентности зубов к кариесу у больных инсулинзависимым сахарным диабетом. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Омск, 1994. / Trukhan L.Iu. *Kliniko-laboratornaya kharakteristika sostoiianiia polosti rta i urovni rezistentnosti zubov k kariesu u bol'nykh insulinzavisimym sakharным диабетом*. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Omsk, 1994. [in Russian]
21. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. / Grishchikina I.A., Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Konshu N.V. *Otsenka sostoiianiia gigieny polosti rta i tkanei parodonta u bol'nykh sakharным диабетом II tipa*. *Dental Forum*. 2014; 3: 45–50. [in Russian]
22. Трухан Л.Ю., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Изменения со стороны органов и тканей полости рта при эндокринных заболеваниях. *Dental Tribune Russia*. 2013; 6: 19. / Trukhan L.Iu., Tarasova L.V., Trukhan D.I. *Izmeneniia so storony organov i tkanei polosti rta pri endokrinnykh zabollevaniakh*. *Dental Tribune Russia*. 2013; 6: 19. [in Russian]
23. Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Трухан Л.Ю. Гастроэнтерологические нарушения у пациентов с сахарным диабетом. *Справ. врача общей практики*. 2013; 8: 51–9. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Trukhan L.Iu. *Gastroenterologicheskie narusheniia u patsientov s sakharным диабетом*. *Sprav. vracha obshchei praktiki*. 2013; 8: 51–9. [in Russian]
24. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменение верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справ. поликлин. врача*. 2014; 11: 40–3. / Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.Iu. *Izmenenie verkhnikh otdelov zheludochno-kishechnogo trakta u patsientov s sakharным диабетом: aktual'nye voprosy diagnostiki, lecheniia i kontrolya*. *Sprav. poliklin. vracha*. 2014; 11: 40–3. [in Russian]
25. Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Викторова И.А. Изменение органов и тканей полости рта при сахарном диабете и других эндокринных заболеваниях. *Материалы XX международной научной практической конференции «Актуальные вопросы стоматологии»*. Сб. статей. Омск: Изд-во ОмГМА, 2014; с. 199–202. / Trukhan L.Iu., Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri sakharным diabete i drugikh endokrinnykh zabollevaniakh*. *Materialy KhKh mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Aktual'nye voprosy stomatologii»*. Sb. statei. Omsk: Izd-vo OmGMA, 2014; s. 199–202. [in Russian]
26. Franek E, Napora M, Blach A et al. Blood pressure and left ventricular mass in subjects with type 2 diabetes and gingivitis or chronic periodontitis. *J Clin Periodontol* 2010; 37 (10): 875–80.
27. Franek E, Januszkiewicz-Caulier J, Blach A et al. Intima-media thickness and other markers of atherosclerosis in patients with type 2 diabetes and periodontal disease. *Kardiol Pol* 2012; 70 (1): 7–13.
28. Boillot A, Bouchard P, Moss K et al. Periodontitis and retinal microcirculation in the Atherosclerosis Risk in Communities study. *J Clin Periodontol* 2015; 42 (4): 342–9.
29. Bascones-Martinez A, Gonzalez-Febles J, Sanz-Esporrin J. Diabetes and periodontal disease. Review of the literature. *Am J Dent* 2014; 27 (2): 63–7.
30. Zhang DH, Yuan QN, Zabala PM et al. Diabetic and cardiovascular risk in patients diagnosed with periodontitis. *Aust Dent J* 2014. doi: 10.1111/adj.12253.
31. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Vnutrennie bolezni. Kardiologiya. Revmatologiya*. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
32. Salvi GE, Carollo-Bittel E, Lang NP. Effects the diabetes mellitus on periodontal and peri-implant conditions: update on associations and risks. *J Clin Periodontol* 2008; 35 (8): Suppl: 398–409.
33. Vieira CL, Cury PR, Miname MH et al. Severe periodontitis is associated with diastolic blood pressure elevation in individuals with heterozygous familial hypercholesterolemia: a pilot study. *J Periodontol* 2011; 82 (5): 683–8.
34. Golpasand Haghi L, Zakavi F, Hajizadeh F, Saleki M. The association between hyperlipidemia and periodontal infection. *Iran Red Crescent Med J* 2014; 16 (12): e6577.
35. Sandi RM, Pol KG, Basavaraj P et al. Association of Serum Cholesterol, Triglyceride, High and Low Density Lipoprotein (HDL and LDL) Levels in Chronic Periodontitis Subjects with Risk for Cardiovascular Disease (CVD): A Cross Sectional Study. *J Clin Diagn Res* 2014; 8 (1): 214–6.
36. Vieira RW. Cardiovascular and periodontal diseases. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; 29 (1): VII–IX.
37. Leite AC, Carneiro VM, Guimaraes Mdo C. Effects of periodontal therapy on C-reactive protein and HDL in serum of subjects with periodontitis. *Rev Bras Cir Cardiovasc* 2014; 29 (1): 69–77.
38. Caula AL, Lira-Junior R, Tinoco EM, Fischer RG. The effect of periodontal therapy on cardiovascular risk markers: a 6-month randomized clinical trial. *J Clin Periodontol* 2014; 41 (9): 875–82.
39. Tsioufis C, Kasiakogias A, Thomopoulos C, Stefanadis C. Periodontitis and blood pressure: the concept of dental hypertension. *Atherosclerosis*. 2011; 219 (1): 1–9.
40. Leong XF, Ng CY, Badiah B, Das S. Association between hypertension and periodontitis: possible mechanisms. *Scientific World Journal* 2014; 2014: 768237.
41. Vidal F, Figueredo CM, Cordovil I, Fischer RG. Higher prevalence of periodontitis in patients with refractory arterial hypertension: a case-control study. *Oral Dis* 2011; 17 (6): 560–3.
42. Zhang L, Li YF, Liang ZZ et al. The association between chronic periodontitis and hypertension in rural adult Uyghur residents. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi* 2011; 39 (12): 1140–4.
43. Iwashima Y, Kokubo Y, Ono T et al. Additive interaction of oral health disorders on risk of hypertension in a Japanese urban population: the Suita Study. *Am J Hypertens* 2014; 27 (5): 710–9.
44. Pralhad S, Thomas B, Kushtagi P. Periodontal disease and pregnancy hypertension: a clinical correlation. *J Periodontol* 2013; 84 (8): 1118–25.
45. Jockel-Schneider Y, Harks I, Haubitz I et al. Arterial stiffness and pulse wave reflection are increased in patients suffering from severe periodontitis. *PLoS One* 2014; 9 (8): e103449.
46. Vidal F, Cordovil I, Figueredo CM, Fischer RG. Non-surgical periodontal treatment reduces cardiovascular risk in refractory hypertensive patients: a pilot study. *J Clin Periodontol* 2013; 40 (7): 681–7.
47. Choi HM, Han K, Park YG, Park JB. Associations Among Oral Hygiene Behavior and Hypertension Prevalence and Control: The 2008–2010 Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *J Periodontol* 2015: 1–19.
48. Kim HD, Sim SJ, Moon JY et al. Association between periodontitis and hemorrhagic stroke among Koreans: a case-control study. *J Periodontol* 2010; 81 (5): 658–65.
49. Lafon A, Tala S, Ahossi V et al. Association between periodontal disease and non-fatal ischemic stroke: a case-control study. *Acta Odontol Scand* 2014; 72 (8): 687–93.
50. Diouf M, Basse A, Ndiaye M et al. Stroke and periodontal disease in Senegal: case-control study. *Public Health* 2015. pii: S0033-3506(15)00100-6.
51. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993; 306: 688–91.
52. Wu T, Trevisan M, Genco RJ et al. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow up study. *Arch Intern Med* 2000; 160: 2749–55.
53. Beck JD, Elter JR, Heiss G et al. Relationship of periodontal disease to carotid artery intima media wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1816–22.

Полный список литературы см. на сайте журнала <http://con-med.ru/>

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМА. E-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Трухан Лариса Юрьевна – канд. мед. наук, врач-стоматолог, ГБОУ ВПО ОмГМА

Трехмерная и четырехмерная эхокардиография. Клинические возможности метода

М.К.Рыбакова[✉], В.В.Митьков

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последиplomного образования Минздрава России. 123995, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

В статье рассматриваются вопросы практического применения новейших современных технологий ультразвуковой диагностики в эхокардиографии – трехмерного моделирования сердца и четырехмерной реконструкции. Подробно проанализированы и проиллюстрированы основные направления использования данных технологий в клинической практике. Показаны существующие и потенциальные возможности методик трех- и четырехмерной эхокардиографии в рамках современной ультразвуковой диагностики в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: эхокардиография, трехмерная эхокардиография, четырехмерная эхокардиография.

[✉]rybakova-echo@yandex.ru

Для цитирования: Рыбакова М.К., Митьков В.В. Трехмерная и четырехмерная эхокардиография. Клинические возможности метода. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 80–84.

3D and 4D Echocardiography. Using in clinical practice

М.К.Рыбакова[✉], В.В.Митьков

Russian Medical Academy for Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 123995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

Practical use of 3D and 4D Echocardiography is discussed in the article. Interesting clinical cases are illustrated the main principles of using of this technologies in Echocardiography. Current value and potential advantages of 3D and 4D Echocardiography in clinical practice are shown as well.

Key words: echocardiography, 3D echocardiography, 4D echocardiography.

[✉]rybakova-echo@yandex.ru

For citation: Rybakova M.K., Mit'kov V.V. 3D and 4D Echocardiography. Using in clinical practice. Consilium Medicum. 2015; 17 (5): 80–84.

Современная эхокардиография (ЭхоКГ) как нельзя лучше отражает возможности и состояние передовых компьютерных технологий. С развитием и усовершенствованием последних на рынке ультразвуковой аппаратуры появилось несколько приборов, позволяющих проводить исследование сердца в режимах трехмерной реконструкции и четырехмерного моделирования в реальном времени.

Первые попытки получить изображение сердца в объеме предпринимались фирмами – производителями ультразвуковой аппаратуры еще в начале 1990-х годов. Аналоговый ультразвуковой прибор совмещали с компьютером, переносили ультразвуковое изображение в В-режиме с прибора в компьютер и затем проводили реконструкцию сердца в объеме. Преимущественно моделировали левый желудочек (ЛЖ) и автоматически оценивали параметры его систолической функции. С появлением цифровых ультразвуковых приборов процесс анализа упростился и качество моделирования существенно возросло.

Появление на рынке ультразвуковых приборов матричных датчиков позволило проводить последовательно исследование в стандартных режимах и в режиме трехмерной ЭхоКГ одним датчиком.

Необходимо понимать разницу между трехмерным эхокардиографическим исследованием и четырехмерной реконструкцией. **Трехмерная ЭхоКГ** – это получение трехмерного изображения сердца или кровотока в сердце или магистральных сосудах в реальном времени [1]. **Четырехмерное моделирование** – это постобработка и анализ полученных ультразвуковых изображений и реконструкция зоны интереса в объеме, например построение измененного клапана в объеме. Четырехмерное моделирование требует времени [2]. Как правило, использование технологий трех- и четырехмерной ЭхоКГ необходимо при проведении исследования у диагностически трудных больных [3].

Возможности трехмерной ЭхоКГ в клинической практике

- Оценка систолической функции ЛЖ в реальном времени и анализ ее параметров с построением модели ЛЖ в объеме и количественной оценкой глобальной и локальной сократимости.
- Детальная оценка состояния клапанов сердца при наличии порока с моделированием отверстия клапана.
- Оценка состояния протезированного клапана или окклюдера.
- Оценка врожденных пороков сердца, в том числе с шунтированием крови.
- Оценка объемных образований сердца и средостения, включая вегетации при инфекционном эндокардите.
- Оценка больных с патологией перикарда и плевры.
- Оценка отслойки интимы аорты.

Рис. 1. Трехмерный анализ локальной и глобальной сократимости миокарда ЛЖ.

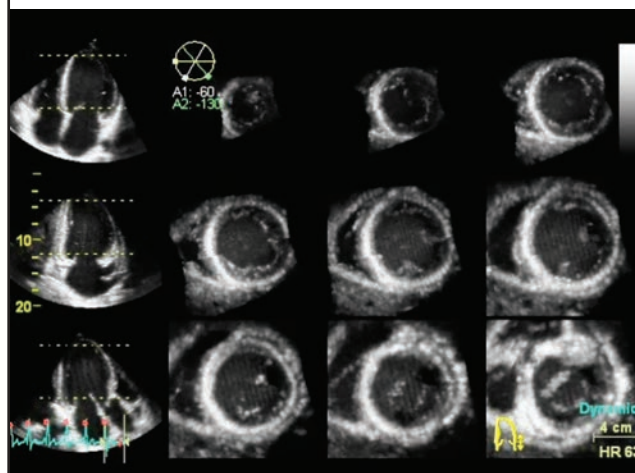
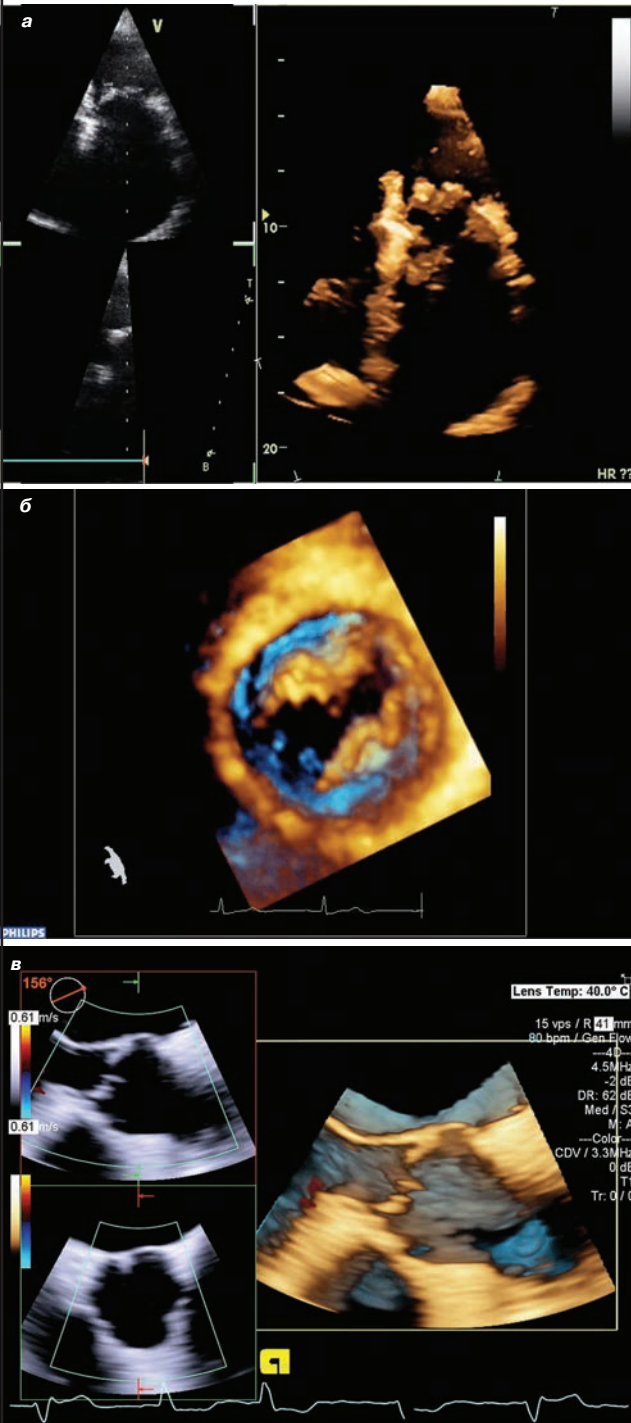


Рис. 2: а – трехмерное моделирование при ревматическом митральном стенозе. Хорошо видны концы створок клапана; б – четырехмерное моделирование миксоматозно измененного митрального клапана. Результат анализа данных чреспищеводного исследования; в – трехмерное моделирование измененного аортального клапана. Результат анализа данных чреспищеводного исследования.



- Оценка больных с осложнениями ишемической болезни сердца (ИБС).
- Расчеты объемных показателей клапанной регургитации и шунтов.

Рассмотрим каждый из этих пунктов в отдельности.

Оценка систолической функции ЛЖ в реальном времени и анализ ее параметров с построением модели ЛЖ в объеме и количественной оценкой глобальной и локальной сократимости. Практически ежедневно при проведении эхокардиографического исследования на потоке врач сталкивается с проблемой трудного пациента, когда возникает проблема с визуализацией

Рис. 3. Чреспищеводная ЭхоКГ. Тень механического дискового протеза в митральной позиции. Свежие пролабирующие вегетации небольших размеров на стойке протеза со стороны левого предсердия. Атриомегалия. Эффект спонтанного контрастирования крови в левом предсердии. Оценка состояния данного протезированного клапана сердца невозможна без чреспищеводного исследования. Трех- или четырехмерная ЭхоКГ позволяет уточнить характер поражения.

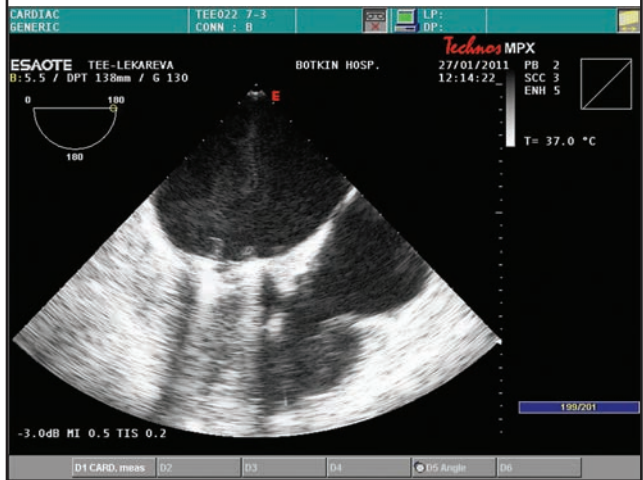
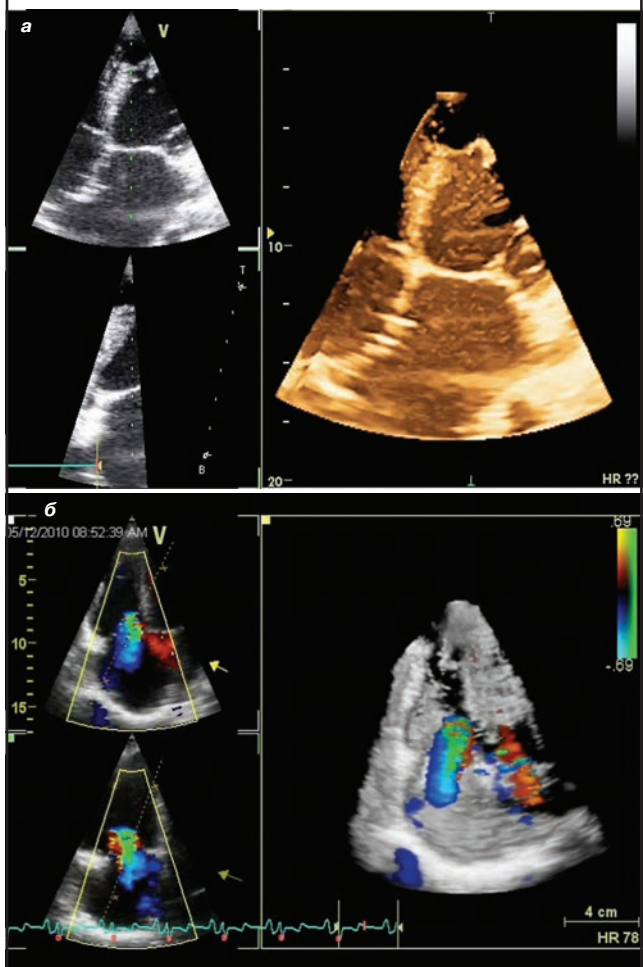
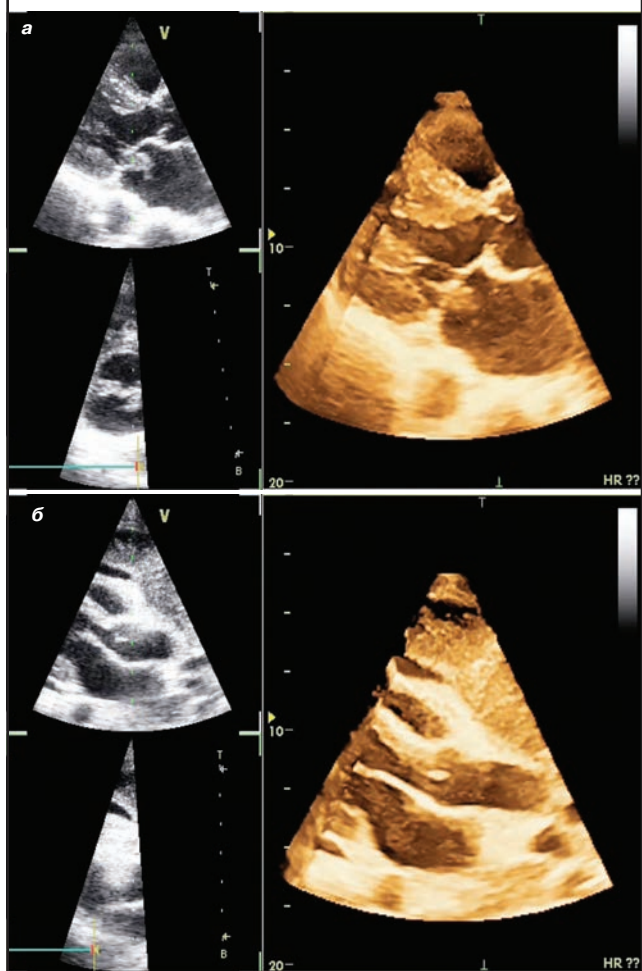


Рис. 4. Трехмерное моделирование: а – мышечный дефект межжелудочковой перегородки в области апикального отдела. Хорошо видны края дефекта; б – поток трикуспидальной регургитации у больного с корригированным врожденным пороком.



границы «эндокард–кровь» и расчеты параметров систолической функции оказываются далеки от реальности. Трехмерная ЭхоКГ позволяет точно проводить данные расчеты, учитывая тот факт, что прибор моделирует полость ЛЖ и проводит анализ объема желудочков в систолу

Рис. 5. Трехмерное моделирование у больного: а – с острыми вегетациями на митральном клапане на фоне миксоматозной дегенерации; б – с лимфомой переднего и верхнего средостения.

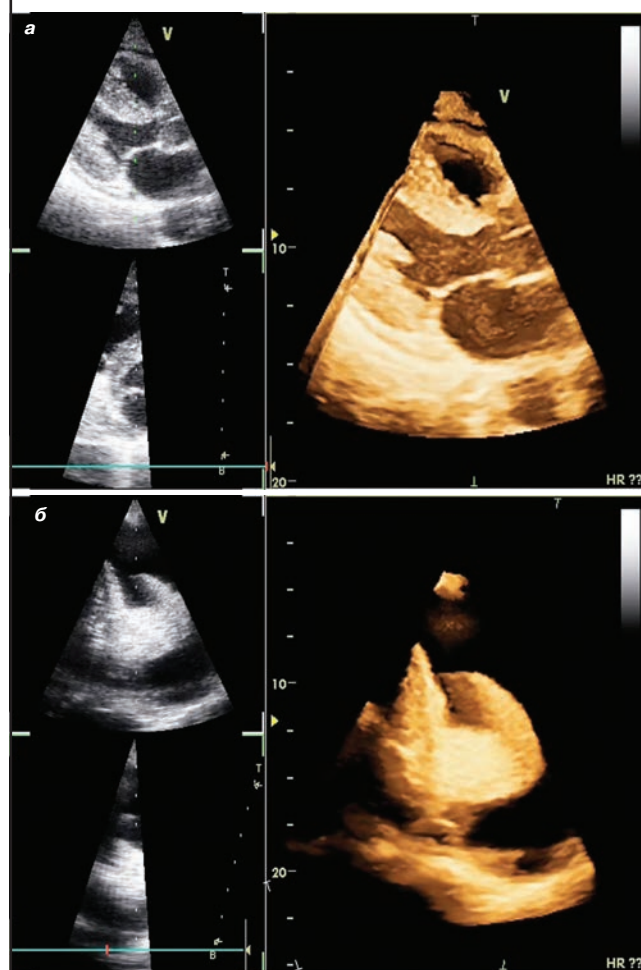


и в диастолу в реальном времени, используя уравнение дисков (рис. 1). В настоящее время разработаны программы для количественной оценки деформации сегментов миокарда ЛЖ в объеме, что также повышает качество диагностики (Speckle Tracking).

Детальная оценка состояния клапанов сердца при наличии порока с моделированием отверстия клапана. При исследовании больных с клапанными пороками сердца нередко возникает проблема с достоверностью расчетов площади отверстия клапана. Обычно данная проблема связана с нарушениями ритма сердца (мерцательная аритмия или частая экстрасистолия), которые часто наблюдаются у данной категории больных, плохим ультразвуковым окном, асимметричным потоком при стенозе или регургитации, затрудняющими расчет. Трех- и четырехмерное исследование состояния клапана позволяет избежать ошибок в расчетах (рис. 2).

Оценка состояния протезированного клапана или окклюдера. Проблема в оценке состояния протезированного клапана сердца при стандартном эхокардиографическом исследовании знакома всем специалистам по ЭхоКГ. Чреспищеводное исследование позволяет исключить наличие даже небольших тромбов и вегетаций на протезе. Более подробная информация о состоянии протеза возможна на основании реконструкции результатов чреспищеводного исследования протезированного клапана сердца (рис. 3). В настоящее время данная технология активно используется в кардиохирургии. Оценка эффективности окклюдера при закрытии дефектов перегородок также возможна данным методом.

Рис. 6. Трехмерное моделирование: а – сердце у больного с незначительным количеством жидкости в полости перикарда по передней стенке правого желудочка; б – плевры слева у больного с большим количеством жидкости в плевральной полости и коллабированным легким. Наложения фибрина на висцеральном листке плевры.



Оценка врожденных пороков сердца. Трехмерная технология позволяет до операции провести реконструкцию дефекта перегородки, измененного клапана, шунта и т.д. Таким образом, удастся точнее разработать оперативную тактику в отношении больного и точнее подобрать окклюдер, протез или заплату и т.д. Трехмерная реконструкция кровотока позволяет автоматически рассчитать объем шунта или регургитации, что также улучшает качество исследования (рис. 4).

Оценка объемных образований сердца и средостения, включая вегетации при инфекционном эндокардите. Больные с объемными образованиями сердца и средостения часто встречаются в практике эхокардиографиста. Очевидно, что детальная оценка характера образования, его размеров, локализации, связи с окружающими структурами сердца и средостения может помочь в постановке диагноза и выборе тактики ведения больного (рис. 5).

Оценка больных с патологией перикарда и плевры. В ряде случаев у исследователя возникает проблема с диагностикой патологической жидкости в полости перикарда при ее незначительном количестве. Трехмерное исследование позволяет сразу выявить наличие патологической жидкости в полости перикарда (рис. 6, а) При исследовании плевральных полостей и патологической жидкости в них удастся уточнить характер и количество жидкости, а также провести анализ состояния плевры и дифференциальную диагностику наличия или отсутствия объемных образований в плевре (рис. 6, б).

Рис. 7. Трехмерное моделирование сердца у больного с отслойкой интимы аорты в грудном восходящем отделе.

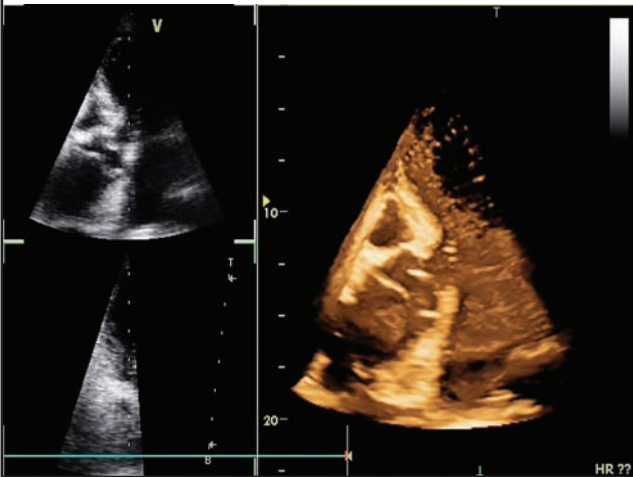


Рис. 8. Трехмерное моделирование сердца у больного с аневризмой верхушки ЛЖ. Хорошо видна граница пораженного и здорового миокарда.

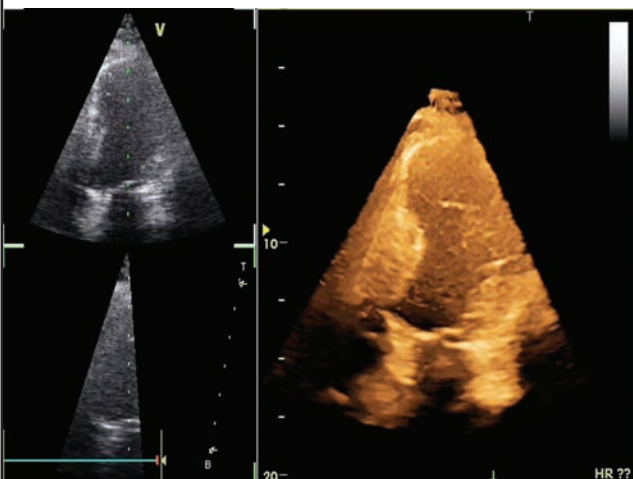
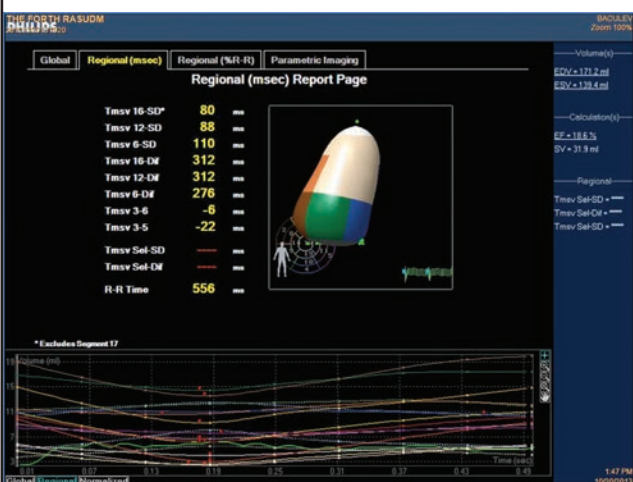
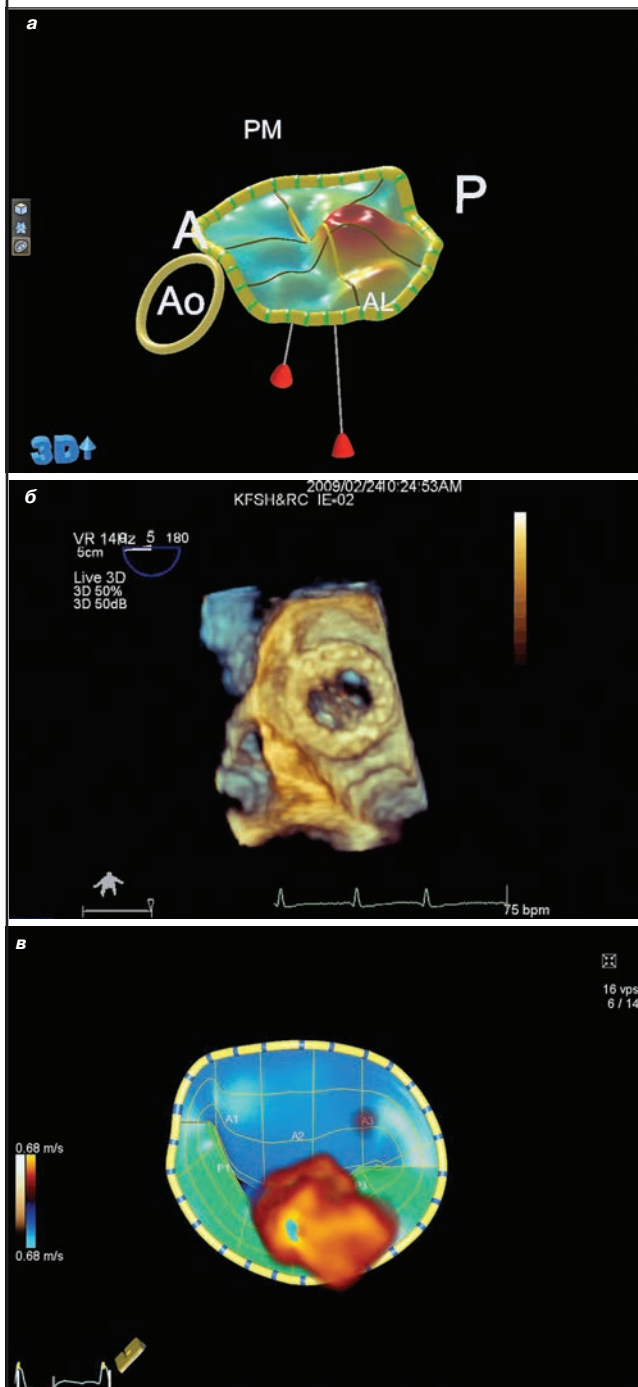


Рис. 9. Трехмерная реконструкция ЛЖ с автоматическим количественным посегментным анализом состояния локальной сократимости миокарда.



Оценка отслойки интимы аорты. Отслойка интимы аорты часто сопровождается тяжелым нарушением гемодинамики у больного, поэтому быстрая диагностика данной патологии и детальная оценка участка отслоенной интимы помогают в выборе протеза при оперативной коррекции (рис. 7).

Рис. 10. Четырехмерная реконструкция: а – миксоматозно измененный митральный клапан. Значительный пролапс компонента задней створки; б – протезированный клапан сердца с двумя запирательными элементами. Анализ чреспищеводной ЭхоКГ; в – проксимальная часть струи митральной регургитации при миксоматозной дегенерации клапана. Анализ чреспищеводной ЭхоКГ.



Оценка больных с осложнениями ИБС. При осложнении ИБС трехмерные технологии позволяют проводить автоматический анализ функции желудочков, что уже было описано, и детализировать оценку осложнений. Так, например, при наличии аневризмы ЛЖ можно с большей точностью оценить границу пораженного и здорового миокарда, детализировать характер тромбоза полости при его наличии, рассчитать объем регургитации и т.д. (рис. 8).

3D strain – объемная оценка деформации ткани ЛЖ. Данная технология используется для моделирования в объеме деформации ЛЖ и его сегментов, улучшает качество диагностики у больных с ИБС (рис. 9).

Четырехмерная реконструкция сердца

Четырехмерная реконструкция сердца приобретает особую ценность и значимость в кардиохирургических стационарах, поскольку позволяет получить практически точную копию клапана, протеза, окклюдера, смоделировать отверстие при наличии шунта и разработать правильную тактику при проведении оперативного вмешательства (рис. 10). Данные возможности метода нашли широкое применение в отечественной и мировой практике. Расчеты проводятся на основании анализа показателей, полученных преимущественно при чреспищеводном исследовании для большей точности результатов.

Выводы

Таким образом, использование в клинической практике возможностей трех- и четырехмерной ЭхоКГ позволяет

существенно улучшить качество исследования и увеличить точность диагностики.

Исследования проводились на ультразвуковых приборах Vivid 7 и Vivid 9 (General Electric, США); iE33 (Philips, США); S2000 (Siemens, Германия).

Литература/References

1. Feigenbaum H. Echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2005; p. 61–7.
2. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. Echocardiography. 7th ed. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins, 2010; p. 55–62.
3. Флакскампф Ф.А. Практическая эхокардиография. М.: МЕДпресс-информ, 2013; с. 224–41. / Flakskampf FA. Prakticheskaia ekhokardiografiia. M.: MEDpress-inform, 2013; s. 224–41. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбакова Марина Константиновна – д-р мед. наук, проф., каф. ультразвуковой диагностики ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: rybakova-echo@yandex.ru

Митьков Владимир Вячеславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. ультразвуковой диагностики ГБОУ ДПО РМАПО

