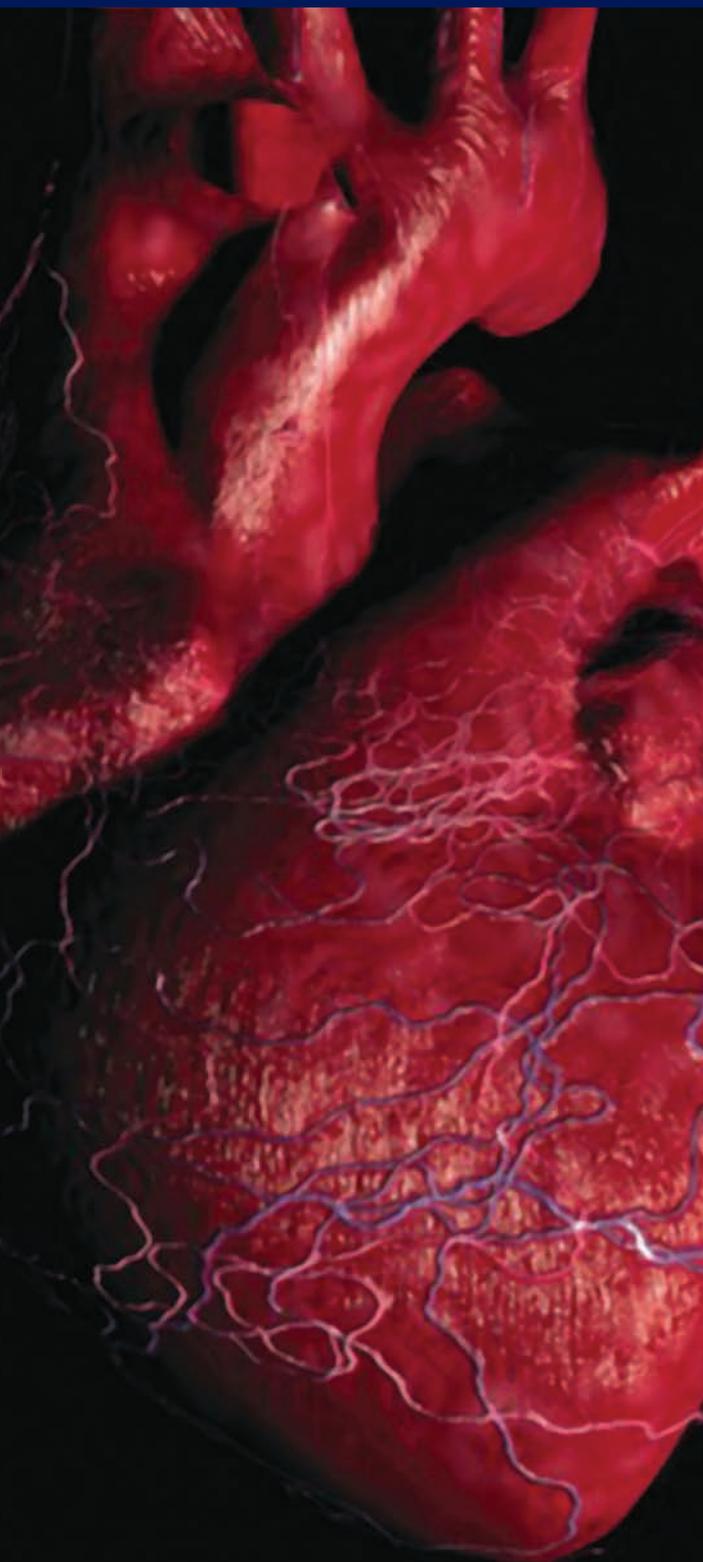


CONSILIUM MEDICUM

Том 17, №10, 2015

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Артериальная гипертония и почки

Комбинированная терапия артериальной гипертонии

Место диуретиков в терапии артериальной гипертонии и хронической сердечной недостаточности

Актуальные вопросы клинической диагностики и лечения стенокардии

Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертония

Использование тикагрелора при проведении фибринолитической терапии инфаркта миокарда

Дилтиазем при фибрилляции предсердий

Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией

Транскатетерная имплантация биопротезов аортального клапана

Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска

Взаимосвязь развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности

CONSIPIUM MEDICUM

2015 г., Том 17, №10
2015, VOL. 17, NO. 10

Главный редактор номера:

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

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете
Российской Федерации по печати. Рег. номер: ПИ № ФС77-43299
Общий тираж 55 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.hpmp.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: 123592, Москва,
ул. Кулакова, д. 20, стр. 1А

Телефон/факс:
+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hpmp.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. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@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**EDITORIAL 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)

Смулевич 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. Ilina, 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)
Olga M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow,
Russia)

Конеv 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)

Минущкин 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)
Asfild 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. Rumiantsev, 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. Kochergin, 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
(INFECTIO-N 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. Likhтерman, 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. Kozlovskaya, 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)

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

Косыков 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 ГИПЕРТОНΙΑ

Артериальная гипертензия и почки

Н.М.Чихладзе, И.Е.Чазова

8

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация блокатора рецептора ангиотензина II и диуретика (азилсартана медоксомила с хлорталидоном)
О.Д.Остроумова, В.М.Фомина

13

Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией

С.В.Недогода, А.С.Саласюк, В.В.Цома, Е.В.Чумачек

19

Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид

М.В.Леонова

23

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА

Боль в грудной клетке: актуальные вопросы клинической диагностики и лечения стенокардии

Д.И.Трухан, Е.Л.Давыдов

28

АПНОЭ СНА

Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь

А.Ю.Литвин, О.О.Михайлова, Е.М.Елфимова, Т.Д.Бугаев, И.Е.Чазова

34

Треть кардиологических больных страдают расстройствами дыхания во сне. Что делать?

Р.В.Бузунов

40

Роль врача-оториноларинголога в решении проблемы храпа и синдрома обструктивного апноэ сна

В.М.Свистушкин

41

ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ

Описание серии случаев использования тикагрелора при проведении фибринолитической терапии инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST

И.Г.Починка, С.Н.Ботова, Л.Г.Стронгин, А.В.Суворов, К.И.Дьячкова, М.С.Пиманкина

43

Дилтиазем при фибрилляции предсердий: эффективность, безопасность, лекарствосберегающие свойства

С.Н.Бельдиев

45

Особенности применения торасемида у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью

В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова, М.В.Ложкина, К.И.Тяблов

50

Препараты ацетилсалициловой кислоты у больных с бессимптомным атеросклерозом: риск или польза?

Л.О.Минушкина

57

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России)

Н.М.Данилов, Ю.Г.Матчин, Т.В.Мартынюк, И.С.Федотенков, И.Е.Чазова

61

Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

Т.Э.Имаев, А.Е.Комлев, М.А.Саидова, А.А.Марголина, Р.С.Акчурин

67

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска

О.Д.Остроумова

73

Взаимосвязь развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом

Г.Б.Дорофеева, И.В.Дорофеев

77

Contents

ARTERIAL HYPERTENSION

Arterial hypertension and the kidney

N.M.Chikhladze, I.E.Chazova

8

Combined therapy in hypertension: a new fixed-dose combination of angiotensin II receptor blockers and diuretics (azilsartan medoxomil and chlorthalidone)

O.D.Ostroumova, V.M.Fomina

13

The influence of fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol on vascular elasticity in patients with arterial hypertension

S.V.Nedogoda, A.S.Salasiuk, V.V.Tsoma, E.V.Chumachek

19

The role of diuretics in the treatment of arterial hypertension: focus on new loop diuretic – torasemide

M.V.Leonova

23

CORONARY ARTERY DISEASE

Chest pain: current issues clinical diagnosis and treatment of angina pectoris

D.I.Trukhan, E.L.Davydov

28

SLEEP APNEA

Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship

A.Yu.Litvin, O.O.Mikhailova, E.M.Elifimova, T.D.Bugaev, I.E.Chazova

34

One third of cardiac patients suffer from respiratory failure during sleep. What should we do?

R.V.Buzunov

40

The role of otorhinolaryngologist in solving snoring problems and obstructive sleep apnea syndrome

V.M.Svistushkin

41

ISSUES FOR THERAPY

Several cases of ticagrelor application on conducting fibrinolytic therapy of ST elevation myocardial infarction

I.G.Pochinka, S.N.Botova, L.G.Strongin, A.V.Suvorov, K.I.D'iachkova, M.S.Pimankina

43

Diltiazem in atrial fibrillation: effectiveness, safety, drug-sparing properties

S.N.Beldiev

45

The characteristics of torasemide application in patients with arterial hypertension and chronic heart failure

V.V.Evdokimov, A.G.Evdokimova, M.V.Lozhkina, K.I.Tebloev

50

Acetylsalicylic acid medications in patients with asymptomatic atherosclerosis: risk or benefit?

L.O.Minushkina

57

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia)

N.M.Danilov, Yu.G.Matchin, T.V.Martynyuk, I.S.Fedotenkov, I.E.Chazova

61

5-year experience with transcatheter aortic bioprosthetic valve implantation in Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation

T.E.Imaev, A.E.Komlev, M.A.Saidova, A.A.Margolina, R.S.Akchurin

67

HEART-RELATED PROBLEMS

Prevention of stroke and dementia in high-risk patients

O.D.Ostroumova

73

The relationship between metabolic disorders and insulin resistance in patients with diabetes mellitus

G.B.Dorofeeva, I.V.Dorofeev

77

Артериальная гипертония и почки

Н.М.Чихладзе[✉], И.Е.Чазова

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

Артериальная гипертония (АГ) может быть как причиной, так и следствием патологии почек. В статье рассмотрены особенности поражения почек при гипертонической болезни, а также клиническое течение, диагностика и подходы к терапии при вторичных формах АГ, связанных с заболеваниями почек. Приведены современные представления о хронической болезни почек в ассоциации с АГ и риском сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: артериальная гипертония, хроническая болезнь почек.

✉ novella.cardio@mail.ru

Для цитирования: Чихладзе Н.М., Чазова И.Е. Артериальная гипертония и почки. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 8–12.

Arterial hypertension and the kidney

N.M.Chikhladze[✉], I.E.Chazova

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

Arterial hypertension (AH) can be a cause and consequence of kidney pathology. The article deals with the characteristics of kidney pathology in case of hypertensive disease, as well as with the clinical course, diagnosis and approaches for treating secondary forms of AH associated with kidney disease. We showed the modern understanding of chronic kidney disease associated with AH and the risk of cardiovascular complications.

Key words: arterial hypertension, chronic kidney disease.

✉ novella.cardio@mail.ru

For citation: Chikhladze N.M., Chazova I.E. Arterial hypertension and the kidney. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 8–12.

Взаимоотношения артериальной гипертонии (АГ) и поражения почек носят многогранный характер. АГ может быть как причиной, так и следствием патологии почек.

При **гипертонической болезни** (ГБ) длительное течение АГ приводит к развитию гипертонического нефроангиосклероза, при этом определяющую роль играет уровень систолического артериального давления (АД). Гипертонический нефроангиосклероз чаще проявляется позже поражения других органов-мишеней. Прогрессирование почечной недостаточности происходит медленно, наблюдается умеренная гиперкреатининемия, изменения мочевого осадка не характерны. Патология почек длительное время может быть нераспознанной, однако при неэффективном контроле АД нарастают проявления хронической сердечной недостаточности, развиваются сердечно-сосудистые осложнения, нередко с летальными исходами.

Кроме того, ГБ часто сочетается с другими обменными факторами риска сердечно-сосудистых осложнений – ожирением, дислипидемией, гиперурикемией, сахарным диабетом (СД), и эти факторы могут непосредственно способствовать развитию и прогрессированию гипертонического нефроангиосклероза.

Помимо поражения почек, обусловленного непосредственно ГБ, почки могут быть этиологически связаны с развитием вторичных форм АГ на фоне ренопаренхиматозной патологии.

В последние годы ведущими экспертами в области нефрологии введено понятие «хроническая болезнь почек» (ХБП), что связано с важностью диагностики ранних стадий поражения почек вне зависимости от его этиологии с целью проведения стратегии своевременной нефропротекции, способной предупредить или отдалить сроки возникновения терминальной почечной недостаточности (ТПН).

По данным многочисленных исследований, даже незначительное снижение функции почек ассоциировано с увеличением риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности независимо от других факторов риска [1].

Согласно современным рекомендациям ХБП определяется или по повреждению почек, или снижению скорости клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин/1,73 м² в течение 3 мес и более. Почечные повреждения определяются как патологические отклонения или маркеры поврежде-

ния, включая отклонения в анализах крови и мочи или при визуализирующих исследованиях [2, 3].

К основным маркерам повреждения почек, позволяющим предполагать наличие ХБП, относят: стойкое (более 3 мес) повышение экскреции альбумина с мочой более 10 мг/сут (10 мг альбумин/креатинин); стойкие изменения в осадке мочи (гематурия, цилиндрурия, пиурия); изменения состава крови и мочи; изменения почек при визуализирующих методах исследований: аномальное развитие почек, кисты, гидронефроз, изменение размеров почек и др. [4].

Важно учитывать, что с целью оценки функции почек недостаточно использовать только уровень концентрации креатинина в сыворотке крови. В широкой клинической практике для оценки СКФ в настоящее время применяют значения этого показателя, полученные на основании расчетных формул (рСКФ), включающих пол, возраст пациента и концентрацию креатинина в сыворотке крови.

Следует отметить, что существует ряд ситуаций, при которых применение методов рСКФ некорректно, в частности, выраженное истощение и ожирение, беременность, вегетарианская диета, быстрое снижение функции почек. В таких случаях используются клиренсовые методы.

В настоящее время принята следующая стратификация тяжести ХБП по уровню СКФ (см. таблицу) [4].

В представленной классификации предложено разделение III стадии ХБП на стадии 3а и 3б, что связано с различием в почечных и сердечно-сосудистых прогнозах: высокий сердечно-сосудистый риск при умеренном темпе прогрессирования ХБП в подгруппе 3а и более высокий риск развития ТПН по сравнению с риском сердечно-сосудистых осложнений в подгруппе 3б.

Учитывая важную роль альбуминурии как маркера повреждения почек, при определении риска развития почеч-

Классификация ХБП (2012 г.)		
Стадия	Характеристика	СКФ, мл/мин/1,73 м ²
C1	Высокая или оптимальная	≥90
C2	Незначительное снижение	60–89
C3a	Умеренное снижение	45–59
C3б	Существенное снижение	30–44
C4	Резкое снижение	15–29
C5	ТПН	<15

ных и сердечно-сосудистых осложнений необходимо проводить индексацию ХБП по уровню альбуминурии. В соответствии с отечественными и зарубежными рекомендациями альбуминурия (определяется как отношение альбумина/креатинин в разовой, предпочтительно утренней порции мочи) считается оптимальной или незначительно повышенной при уровне менее 30 мг/л, высокой – в пределах 30–300 мг/л и очень высокой – более 300 мг/л. Применение терминов «нормоальбуминурия», «микроальбуминурия», «макроальбуминурия» в настоящее время представляется нежелательным. Обоснована верхняя граница нормы экскреции альбумина – 10 мг/сут, поскольку показатели в пределах 10–29 мг/сут отчетливо ассоциируются с повышенным риском общей и сердечно-сосудистой смертности [4, 5].

Высокое АД не включено в определение ХБП или его стадий, однако пациенты с ХБП и АГ находятся под повышенным риском потери функции почек и развития сердечно-сосудистых осложнений. Распространенность АГ возрастает при прогрессировании поражения почек, достигая 35,8% при I стадии ХБП, 48,1% – II стадии, 59,9% – III стадии и 84,1% – IV–V стадиях.

Определение наличия и стадии ХБП у больных не заменяет точную оценку причин заболевания почек. Установить этиологию поражения почек **при вторичных формах АГ** почечного генеза не всегда представляется возможным, но является важным фактором при обосновании подходов к терапии этой категории пациентов с АГ.

Ренопаренхиматозные АГ – частая вторичная форма АГ. Они составляют 2–5% среди всех форм АГ. У лиц с хроническими заболеваниями почек частота возникновения АГ в среднем составляет 60% и зависит от характера патологии почек, достигая 87% при диабетической нефропатии, 74% – поликистозах почек, 63% – хронических пиелонефритах (ХП), 62% – хронических интерстициальных нефропатиях, 54% – гломерулонефритах.

Симптоматические АГ, связанные с поражением почек, становятся широко распространенной причиной рефрактерного течения АГ. По результатам зарубежных исследований, распространенность рефрактерного течения АГ при хронических заболеваниях почек достигает 20–50%, что связывают с комплексными и многофакторными механизмами, участвующими в патогенезе АГ при этой патологии [6]. Среди факторов, вовлеченных в патогенез АГ при этих заболеваниях, важную роль отводят не только таким традиционным механизмам, как ретенция натрия, гиперволемиа, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), но и ряду других воздействий: активации симпатической нервной системы, ишемии почек, дефициту эндотелиальных вазодепрессорных субстанций, повышенной продукции эндотелина, снижении центрального дофаминэргического тонуса и барорецепторной чувствительности, окислительному стрессу, структурным изменениям в артериях, сопутствующему синдрому апноэ во время сна, метаболическому синдрому, лептину, повышенному содержанию в плазме β-эндорфина, β-липотропина, серотонина. Кроме того, не менее важная роль отводится ятрогенным факторам, приводящим к поражению почек: эритропоэтину, циклоsporину, стероидам, витамину D, симпатомиметическим агентам и нестероидным противовоспалительным препаратам (НПВП).

Как свидетельствуют результаты клинических и экспериментальных исследований, установлена непосредственная взаимосвязь повышения АД и нарушений морфологических и функциональных соотношений в почках при хронических нефропатиях. Тот факт, что повышение АД при большинстве ренопаренхиматозных заболеваний определяется непосредственно поражением почечной ткани, т.е. носит вторичный характер, убедительно под-

тверждается устранением АГ при трансплантации донорской почки.

На сегодняшний день обоснована важность клинической оценки АГ у нефрологических больных в нескольких аспектах, позволяющих оценить АГ как первое проявление поражения почек; показатель активности патологического процесса в почках; фактор прогрессирования их поражения. Кроме того, АГ играет важную роль как фактор риска сердечно-сосудистых осложнений у нефрологических больных [7]. Анализ течения АГ, учитывающий указанные аспекты, позволяет своевременно обнаружить нефропатию как причину АГ, мониторировать активность патологического процесса, оценить адекватность проводимой терапии, а также определить риск необратимого ухудшения функции почек.

У большинства больных характерные клинические проявления, данные лабораторных и инструментальных исследований дают достаточно оснований для установления этиологии ХБП и патогенетической связи диагностированного заболевания с АГ, что важно с позиций возможного воздействия на этиологию заболевания и назначения патогенетической терапии.

В последние годы в эпидемиологических и клинических исследованиях ХБП часто разделяют на группы: **диабетическая и недиабетическая нефропатии**.

Диабетическая нефропатия – общее понятие, объединяющее ряд вариантов поражения почек при СД, в том числе гломерулосклероз, инфекцию мочевых путей с пиелонефритом и папиллярным некрозом, а также атеросклеротический нефроангиосклероз [8].

По данным суточного мониторирования АД часто обнаруживается нарушение суточного профиля АД: отсутствие нормального физиологического снижения АД в ночное время, что ассоциируется с поражением органов-мишеней. При характерном для СД осложнении, связанном с нарушением регуляции сосудистого тонуса, – автономной полинейропатии – проявляется ортостатическая гипотония (повышение уровня АД в положении лежа и резкое снижение АД в вертикальном положении). Симптомы данного осложнения: слабость, головокружение, обмороки [9].

Рефрактерное к терапии течение АГ – характерное проявление диабетической нефропатии, особенно на поздних стадиях развития заболевания. Наличие СД и протеинурии рассматривают в качестве независимых предикторов рефрактерного течения АГ. Только у 30–50% пациентов применение адекватной комбинированной антигипертензивной терапии приводит к достижению целевых уровней АД [10].

Под названием **«недиабетические нефропатии»** группируют ряд заболеваний, включая гломерулярные, сосудистые, тубулоинтерстициальные, поликистозную болезнь почек. Включенные в эту группу заболевания различаются по течению, клиническим проявлениям, риску прогрессирования, подходам к терапии.

Среди лиц с недиабетическими хроническими нефропатиями, протекающими с преимущественным поражением почечных клубочков, хронический гломерулонефрит чаще, чем другие заболевания почек приводит к развитию АГ [10, 11]. Проведены исследования, подтвердившие зависимость распространенности АГ от морфологического варианта нефрита с преобладанием форм, сопровождающихся активным иммунным воспалением и выраженными склеротическими изменениями: в 97% случаев – при мезангиокапиллярном и в 84% – диффузном фибропластическом гломерулонефрите [10].

АГ нередко предшествует развитию почечной недостаточности, однако при ее наступлении АД часто резко повышается и стабилизируется на высоком уровне. По мере нарастающего ухудшения функции почек АГ становится резистентной к проводимой терапии, развивается сердечная недостаточность.

Основанием для предположения об этиологической связи АГ с хроническим гломерулонефритом становятся: развитие АГ в молодом возрасте, изменения в моче (альбуминурия, эритроцитурия), наличие в анамнезе острого гломерулонефрита или нефропатии беременных. Характерно снижение фильтрации при умеренном снижении почечного кровотока.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) и радиоизотопная ренография позволяют обнаружить характерное для хронического гломерулонефрита двустороннее, симметричное, равномерное поражение обеих почек. В неясных случаях рекомендуется биопсия почек.

XII – неспецифический инфекционно-воспалительный процесс, протекающий преимущественно в лоханочно-чашечной системе почки и ее тубулоинтерстициальной зоне.

ХП может быть исходом острого пиелонефрита, однако эту связь не всегда удается проследить. Выделяют не-обструктивные (первичные) и обструктивные (вторичные) формы пиелонефрита. В первом случае отсутствует механическая обструкция мочевых путей, но при этом не исключается наличие динамических нарушений процесса мочеиспускания [8]. При этом варианте путь инфицирования почек – гематогенный в рамках системных инфекций. Вторичный (обструктивный) пиелонефрит – бактериальное воспаление лоханок, которому часто предшествует стаз в верхних мочевых путях, обуславливающий лоханочно-почечные рефлюксы и занесение микробов в интерстиций почек. Все нарушения процесса мочеотделения важно учитывать при обследовании больных АГ и диагностике пиелонефрита.

АГ наблюдается в 1/3–1/2 случаев ХП, чаще сопровождается двусторонним пиелонефритом, но может обнаруживаться и при одностороннем патологическом процессе [12]. Более чем у 77% лиц с ХП АГ возникает в возрасте до 40 лет. У большинства больных течение АГ доброкачественное, но могут наблюдаться рефрактерное к терапии течение АГ и синдром злокачественной АГ. Нередко отмечается связь между обострением воспаления в почках и появлением или утяжелением АГ. Тяжелая рефрактерная АГ с тенденцией к ее злокачественному течению может отмечаться при ХП, развивающемся в гипоплазированных почках [8].

Зависимость между ХП и АГ прослеживается в случаях одностороннего пиелонефрита, когда АД нормализуется после проведения нефрэктомии [2]. При поражении пиелонефритом одной почки нередко вплоть до сморщивания этой почки заболевание может протекать без клинических проявлений [8].

Вне обострения ХП часто протекает бессимптомно. Лишь целенаправленный расспрос больных позволяет обнаружить такие симптомы, как периоды субфебрилитета, боли в поясничной области, расстройства мочеотделения (полиурия, никтурия) и мочеиспускания (дизурия, поллакиурия).

Нередко единственными проявлениями ХП наряду с АГ могут быть изолированный мочевой синдром (лейкоцитурия разной степени, бактериурия, протеинурия, чаще не превышающая 1 г/сут), анемия.

Следует подчеркнуть, что бактериурия еще не отражает наличия пиелонефрита, но она является обязательным компонентом заболевания в период его активности и часто ему предшествует.

Для ХП характерны асимметрия изменений в почках, расширение и деформация чашечно-лоханочной системы.

Инструментальная диагностика ХП включает проведение УЗИ почек, радиоизотопной ренографии, экскреторной урографии. Если ХП своевременно не диагностировать и активно не лечить, то исходом его может стать сморщивание почек.

В формировании АГ при хронических нефропатиях, протекающих с преимущественным поражением почечного тубулоинтерстиция, существенное место отводится патологии почек при нарушениях обмена мочевой кислоты, а также анальгетических нефропатиях.

При нарушении обмена мочевой кислоты и формировании **уратной нефропатии** АГ может быть одним из первых проявлений данного заболевания.

Прогрессированию АГ способствуют уратные кризы, провоцируемые приемом большого количества продуктов, содержащих пуриновые основания – предшественники мочевой кислоты (мясо, бобовые), а также алкоголя в сочетании с дегидратацией (посещение сауны, интенсивная физическая нагрузка). При уратном кризе наблюдаются уменьшение количества мочи, изменение ее цвета (бурый оттенок) вследствие значительного увеличения экскреции уратов, выраженное повышение АД. В промежутках между уратными кризами АД может нормализоваться. В дальнейшем, когда гиперурикозурия приобретает стойкий характер, АД стабилизируется на высоком уровне, часто протекает с нарушениями суточного ритма – отсутствием снижения АД в ночные часы. Развитие и прогрессирование уратной нефропатии возможно и при отсутствии типичных атак подагрического артрита и уратного нефролитиаза [7].

Диагностика хронического уратного тубулоинтерстициального нефрита основывается на данных анамнеза (наследственная предрасположенность к уратному дисметаболизму, суставной подагры), обнаружении проявлений метаболического синдрома, а также сердечно-сосудистых осложнений, особенно возникших в молодом возрасте.

Ранняя диагностика уратной нефропатии, своевременное изменение образа жизни позволяют предупредить нарастание поражения почек, способствуют нормализации АД и снижению риска сердечно-сосудистых осложнений.

Анальгетическая нефропатия обычно развивается после продолжительного (не менее года) приема ненаркотических анальгетиков или НПВП [13]. Заболевание характеризуется хроническим интерстициальным нефритом и некрозом почечных сосочков (папиллярный некроз) может приводить к хронической почечной недостаточности и АГ. Вклад анальгетической нефропатии в структуру причин ТПН велик и составляет 4,8–16,7% в Великобритании, а в Австралии достигает 21,5% [13].

Анальгетическая нефропатия чаще развивается у женщин в возрасте 40–60 лет, может быть частью анальгетического синдрома, характеризующегося анемией, язвенной болезнью желудка, сердечно-сосудистыми и нервно-психическими расстройствами, характерно ускоренное развитие атеросклероза [13].

Формирование заболевания обусловлено блокадой синтеза почечных простагландинов посредством супрессии вазодилатации за счет ингибирования анальгетиками циклооксигеназы, что приводит к снижению интенсивности кровотока, хронической ишемии, активации провоспалительных и фиброгенных хемокинов и факторов роста [14].

АГ обычно выявляется в большинстве случаев анальгетического поражения почек, АД может стабилизироваться на высоком уровне и приобретать рефрактерное к антигипертензивной терапии течение. С развитием выраженного раннего атеросклероза высока частота ишемической болезни сердца (ИБС), цереброваскулярной болезни, патологии периферических сосудов, формируются атеросклеротические стенозы почечных артерий с трудно контролируемой АГ.

Диагноз «анальгетическая нефропатия» подтверждается результатами УЗИ и компьютерной томографии, устанавливающими волнистость контуров почек, отсутствие дифференциации коркового и мозгового вещества, кальцинаты в них.

При терапии АГ у пациентов с анальгетической нефропатией следует учитывать, что при сопутствующем приеме НПВП снижается антигипертензивная эффективность диуретиков, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), β-адреноблокаторов, блокаторов рецепторы ангиотензина 1-го типа (АТ₁-рецепторов), в меньшей мере блокаторов кальциевых каналов [15].

К числу заболеваний, которые вносят существенный вклад в развитие АГ на фоне патологии почек, относят **поликистозную болезнь почек**. Это наследственное заболевание почек приводит к замещению паренхимы почек большим количеством кист, разных по величине. По типу наследования выделяют две формы заболевания – наследуемую по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу [14].

Аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек (АДПКБП) является наследственным системным заболеванием, при котором поражение почек сочетается с сердечно-сосудистыми, желудочно-кишечными и неврологическими проявлениями.

АГ наблюдается в среднем в 60% случаев и обнаруживается еще на ранних стадиях заболевания при сохраненной функции почек; по мере прогрессирования и развития ТПН АГ обнаруживается во всех случаях этого заболевания [16]. Многочисленные кисты разной величины сдавливают внутривисцеральные сосуды, что приводит к локальной ишемии почек, активации РААС и способствует развитию АГ. Прогрессирующее неконтролируемое течение АГ при АДПКБП способствует быстрому ухудшению функции почек. В среднем эта категория больных составляет до 10% лиц с ТПН, получающих терапию программным гемодиализом.

Наиболее частой причиной летальных исходов у лиц с АДПКБП становятся сердечно-сосудистые поражения. При этом заболевании наблюдается достоверная корреляционная связь АГ с развитием гипертрофии миокарда левого желудочка, выявляемой в 45% случаев.

Поликистозная болезнь почек, наследуемая по аутосомно-рецессивному типу, встречается значительно реже. Болезнь возникает еще в младенчестве, часто развиваются легочная недостаточность, АГ, почечная недостаточность.

Терапевтические мероприятия направлены на достижение контроля АГ и лечение осложнений.

Прогрессирующее ухудшение функции почек нередко бывает обусловлено **вазоренальной АГ**. При гемодинамически значимых атеросклеротических стенозах артерий почек формируется гипоперфузия почечных клубочков и постепенно развиваются фиброзные изменения в ишемизированных и атрофированных нефронах, что приводит к развитию ишемической болезни почек, нарастанию ТПН. Ишемическая болезнь почек также может возникнуть и при эмболии мелких ветвей почечных артерий кристаллами холестерина. Чаще начинается в пожилом возрасте и сочетается с атеросклеротическим поражением сосудов головного мозга, сердца, периферических артерий [7].

Важным положением, определяющим тактику ведения всех пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ХБП, становится признание ХБП независимым фактором риска сердечно-сосудистых осложнений и эквивалентом ИБС по риску осложнений. Лиц с ХБП относят к категории высокого и очень высокого риска, что и определяет тактику их терапии.

Антигипертензивная терапия у пациентов с ХБП

Основная цель лечения АГ при хронических заболеваниях почек – предупреждение или замедление прогрессирования хронической почечной недостаточности, что может быть осуществлено при достижении целевых уровней АД и способствует максимальному снижению риска сердечно-сосудистых осложнений. В последние годы обосо-

вана концепция кардиоренальных взаимоотношений, предполагающая возможности наличия интегральных терапевтических подходов, действующих на общие для сердечно-сосудистых заболеваний и почечного поражения звенья патогенеза и таким образом позволяющих предупредить как возможные сердечно-сосудистые осложнения, так и ТПН.

Скрининг и анализ факторов риска, связанных с ХБП, а также традиционных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний способствуют разработке профилактических мер по их возможной коррекции и замедлению прогрессирования ХБП.

План действий при I–III стадиях ХБП помимо коррекции факторов риска предусматривает диагностику и лечение причин почечной патологии, оценку скорости прогрессирования патологического процесса, выявление и лечение осложнений. При выраженном снижении СКФ (IV стадия) – подготовка к заместительной почечной терапии и при почечной недостаточности (V стадия) – проведение ее.

В рекомендациях по лечению ХБП предусмотрены следующие направления ведения больных: специфическая терапия в зависимости от диагноза; обследование и лечение по поводу сопутствующих состояний; замедление потери функции почек; предотвращение и лечение сердечно-сосудистой патологии; предотвращение и терапия осложнений снижения функции почек; соответствующая тактика при почечной недостаточности.

При возможности уточнения нозологической основы ХБП воздействуют на этиологию заболевания. Важно учитывать возможности снижения, а в некоторых случаях и нормализации АД при подавлении иммуновоспалительной активности болезни или благодаря применению других способов патогенетической терапии, что особенно актуально при лечении АГ у пациентов с хроническим гломерулонефритом и ХП.

При терапии больных АГ на фоне хронических заболеваний почек сохраняют свое значение **немедикаментозные методы лечения АГ**: отказ от курения, при избыточной массе тела – снижение и/или ее нормализация, уменьшение потребления алкоголя, повышение физической активности, снижение потребления поваренной соли менее 5 г/сут [17, 18]. Рекомендуются отмена лекарственных средств, способных привести к развитию АГ (злоупотребление анальгетиками).

В настоящее время у больных АГ с диабетической и недиабетической нефропатией рекомендовано достижение целевого уровня систолического АД менее 140 мм рт. ст., а при выраженной протеинурии – менее 130 мм рт. ст., при этом необходимо контролировать расчетную СКФ в динамике [19]. У всех категорий лиц с АГ, за исключением пациентов с СД, рекомендован целевой уровень диастолического АД менее 90 мм рт. ст., у пациентов с СД – менее 85 мм рт. ст., установлена безопасность и хорошая переносимость снижения диастолического АД в диапазоне 80–85 мм рт. ст. [19].

В качестве антигипертензивной терапии у пациентов с ХБП могут применяться препараты из всех основных классов, рекомендованных для лечения АГ.

Вместе с тем результаты клинических исследований свидетельствуют о необходимости отдавать предпочтение препаратам, продемонстрировавшим способность снижать риск развития сердечно-сосудистых осложнений или замедлять прогрессирование ХБП не только за счет эффективного снижения АД, но и дополнительных нефропротективных свойств, присущих некоторым антигипертензивным классам. В многочисленных рандомизированных многоцентровых контролируемых исследованиях продемонстрирована способность ИАПФ и блокаторов АТ₁-рецепторов предупреждать не только сердечно-сосу-

дистые осложнения, но и прогрессирование поражения почек у лиц с диабетической и недиабетической нефропатией.

Назначение ИАПФ и блокаторов АТ₁-рецепторов при ХБП требует мониторинга функции почек. Терапия данными препаратами проводится под контролем динамики концентрации креатинина и калия в сыворотке крови [7].

Применение ИАПФ или блокаторов АТ₁-рецепторов противопоказано при беременности, гиперкалиемии, двусторонних гемодинамически значимых стенозах почечных артерий или стенозе почечной артерии единственной функционирующей почки.

При хронических недиабетических нефропатиях, протекающих без протеинурии, назначаются не только препараты, блокирующие эффекты АТ II, но и препараты из других основных антигипертензивных классов: блокаторы кальциевых каналов, диуретики, β-адреноблокаторы.

Для достижения целевых уровней АД больным АГ с поражением почек с учетом включения их в категорию пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уже на старте лечения рекомендована рациональная комбинация из двух антигипертензивных препаратов и более. Комбинация ИАПФ и блокаторов АТ₁-рецепторов потенциально более эффективно контролирует выраженность протеинурии, но не является рациональной, ассоциирована с риском ухудшения функции почек, гиперкалиемией, особенно у пожилых пациентов [5, 6].

Своевременная диагностика поражения почек у больных АГ, уточнение этиологии этого поражения, эффективное целенаправленное лечение позволяют замедлить прогрессирование ХБП и избежать неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов.

Литература/References

1. Go AS, Chertow GM, Dongie F et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–305.
2. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (Suppl. 2): S1–S266.
3. Рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов и научного общества нефрологов России по оценке функционального состояния почек у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями или с повышенным риском их развития. М., 2008. / Rekomendatsii Vserossiiskogo nauchnogo obshchestva kardiologov i nauchnogo obshchestva nefrologov Rossii po otsenke funktsional'nogo sostoiianiia pochek u bol'nykh serdechno-sosudistymi zabolevaniiami ili s povyshennym riskom ikh razvitiia. М., 2008. [in Russian]
4. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А. и др. Национальные рекомендации. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. *Клин. нефрология*. 2012; 4: 4–26. / Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. i dr. Natsional'nye rekomendatsii. Khronichesk-

5. kaia bolezni' pochek: osnovnye printsipy skringinga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniiu. *Klin. nefrologiia*. 2012; 4: 4–26. [in Russian]
5. Сердечно-сосудистый риск и хроническая болезнь почек: стратегии кардио-нефропротекции. *Рос. кардиол. журн.* 2014; 8 (112): 7–37. / Serdechno-sosudisty risk i khronicheskaiia bolezni' pochek: strategii kardio-nefroprotekttsii. *Ros. kardiolo. zhurn.* 2014; 8 (112): 7–37. [in Russian]
6. Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease: why is it so resistant to treatment? *Kidney Int* 2006; 69 (6): 967–73.
7. Мухин А.Н., Фомин В.В. Артериальная гипертония при хронических заболеваниях почек (реноparenхиматозные артериальные гипертонии). В кн: Руководство по артериальной гипертонии. Под ред. Е.И.Чазова, И.Е.Чазовой. М.: Меди-аМедика, 2005; с. 117–35. / Mukhin A.N., Fomin V.V. Arterial'naia gipertoniiia pri khronicheskikh zabolevaniiaikh pochek (renoparenkhimatoznye arterial'nye gipertonii). V kn.: Rukovodstvo po arterial'noi gipertonii. Pod red. E.I.Chazova, I.E.Chazovoi. М.: MediaMedika, 2005; s. 117–35. [in Russian]
8. Нефрология. Руководство для врачей. Под ред. И.Е.Тареевой. М.: Медицина, 1995; 2. / Nefrologiia. Rukovodstvo dlia vrachei. Pod red. I.E.Tarevoi. М.: Meditsina, 1995; 2. [in Russian]
9. Tomlinson JW, Owen KR, Close CF. Treating hypertension in diabetic nephropathy. *Diabetes Care* 2003; 26 (6): 1802–5.
10. Кутырина И.М., Мартынов С.А., Швецов М.Ю. и др. Артериальная гипертония при хроническом гломерулонефрите: частота выявления и эффективность лечения. *Терапевт. арх.* 2004; 9: 10–5. / Kutyryna I.M., Martynov S.A., Shvetsov M.Iu. i dr. Arterial'naia gipertoniiia pri khronicheskome glomerulonefrite: chastota vyavleniia i effektivnost' lecheniia. *Terapevt. arkh.* 2004; 9: 10–5. [in Russian]
11. Ridao N, Luno J, Garsia de Vinuesa S et al. Prevalence of hypertension in renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16 (Suppl.1): 70–3.
12. Ратнер Н.А. Артериальные гипертонии. М.: Медицина, 1974. / Ratner N.A. Arterial'nye gipertonii. М.: Meditsina, 1974. [in Russian]
13. Руководство по нефрологии: пер. с англ. Под ред. Дж.А.Витворт, Дж.Р.Лоренса. М.: Медицина, 2000. / Rukovodstvo po nefrologii: per. s angl. Pod red. Dzh.A.Vitvort, Dzh.R.Lorensa. М.: Meditsina, 2000. [in Russian]
14. Тареева И.Е., Андросова С.О. Влияние ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных препаратов на почки. *Терапевт. арх.* 1999; 6: 17–21. / Tareeva I.E., Androsova S.O. Vliianie nenarkoticheskikh anal'getikov i nesteroidnykh protivovospalitel'nykh preparatov na pochki. *Terapevt. arkh.* 1999; 6: 17–21. [in Russian]
15. The Japanese society of hypertension guidelines for the management of hypertension (JSH 2009). *Hypertens Res* 2009; 32 (1): 6–101.
16. Kelleher CL, McFann KK, Jonson AM et al. Characteristics of hypertension in young adults with autosomal dominant polycystic kidney disease compared with the general U.S. population. *Am J Hypertens* 2004; 17: 1029–34.
17. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). РМОАГ, ВНОК. М., 2010. / Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr). RMOAG, VNOK. М., 2010. [in Russian]
18. National Kidney Foundation. K/DOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendation for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49; (Suppl. 2): S12–154.
19. ESH-ESC Guidelines Committee. ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension, 2013. *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Чихладзе Новелла Михайловна – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: novella.cardio@mail.ru
 Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация блокатора рецептора ангиотензина II и диуретика (азилсартана медоксомила с хлорталидоном)

О.Д.Остроумова^{✉1,2}, В.М.Фомина¹

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. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

В статье рассматриваются разные аспекты комбинированной терапии артериальной гипертензии. Обсуждаются взаимодополняющие эффекты и преимущества комбинации блокаторов рецепторов ангиотензина II (БРА) и диуретика, описаны клинические ситуации, где ее применение становится приоритетным. Подробно проанализированы имеющиеся литературные данные об эффективности, в том числе сравнительной, и безопасности комбинации азилсартана медоксомила с хлорталидоном. Подчеркиваются преимущества азилсартана среди представителей класса БРА и хлорталидона среди диуретиков.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, блокаторы рецепторов ангиотензина II, азилсартан, диуретики, хлорталидон.

✉ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д., Фомина В.М. Комбинированная терапия артериальной гипертензии: новая фиксированная комбинация блокатора рецептора ангиотензина II и диуретика (азилсартана медоксомила с хлорталидоном). Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 13–18.

Combined therapy in hypertension: a new fixed-dose combination of angiotensin II receptor blockers and diuretics (azilsartan medoxomil and chlorthalidone)

O.D.Ostroumova^{✉1,2}, V.M.Fomina¹.

¹A.I.Evdokimov Moscow State Medical and Dental University 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. Trubetskaya, d. 8, str. 1

The article deals with the different aspects of the combined therapy in arterial hypertension. We discuss complementary effects and advantage of combination of angiotensin II receptor blockers (ARBs) and diuretic; describe clinical setting where the usage of that combination is preferred. We have been analyzing in detail, the available literature data concerning efficacy, including comparative efficacy, and safety of using combination of azilsartan and chlorthalidone. We underline the advantages of azilsartan among ARBs class and chlorthalidone among diuretics.

Key words: arterial hypertension, fixed-dose combinations, Angiotensin II Receptor Blockers, azilsartan, diuretics, chlorthalidone.

✉ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D., Fomina V.M. Combined therapy in hypertension: a new fixed-dose combination of angiotensin II receptor blockers and diuretics (azilsartan medoxomil and chlorthalidone). Consilium Medicum. 2015; 17 (10):13–18.

Согласно современным подходам к терапии артериальной гипертензии (АГ) многим больным уже на старте лечения показана комбинированная антигипертензивная терапия (АГТ) [1]. Комбинацию двух антигипертензивных препаратов (АГП) в низких дозах назначают пациентам с высоким или очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, т.е. наличием у них поражений органов-мишеней, метаболического синдрома, сахарного диабета (СД), ассоциированных клинических состояний, 3 и более дополнительных факторов риска (Российские рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии, 4-я редакция) [1]. К преимуществам комбинированной терапии (в том числе и на старте лечения) относят тот факт, что в большинстве случаев назначение препаратов с разными механизмами действия позволяет, с одной стороны, добиться целевого артериального давления (АД) у большего числа больных, а с другой – минимизировать количество побочных эффектов [1]. Комбинированная терапия позволяет также подавить контррегуляторные механизмы повышения АД [1]. Необходимо отметить, что эти преимущества относятся только к рациональным комбинациям антигипертензивных средств. Применение фиксированных комбинаций (ФК) АГП в одной таблетке повышает приверженность пациентов лечению [1].

Комбинации двух АГП делят на рациональные (эффективные), возможные и нерациональные [1]. К рациональным комбинациям относят в том числе и комбинацию

блокаторов рецепторов ангиотензина (АТ) II (БРА) с диуретиками [1].

Среди 5 основных классов АГП БРА являются наиболее динамично развивающейся группой. Их отличительная черта – высокая антигипертензивная эффективность, мощное органопротективное действие (кардио-, нефро- и церебропротективное) и низкая, практически сопоставимая с плацебо, частота побочных эффектов (включая максимально разрешенные к применению дозы БРА) [1]. Известно, что самый эффективный способ блокирования ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) – блокирование связи между АТ II и рецептором [2]. В основе антигипертензивного действия и других фармакологических эффектов БРА лежат несколько механизмов – один прямой и по меньшей мере два косвенных [2, 3]. Прямой механизм – это ослабление эффектов АТ II, опосредуемых через рецепторы 1-го типа. Это обуславливает уменьшение вазоконстрикции, секреции альдостерона, эндотелина-1, снижение повышенного давления в нейронах и др. Косвенные механизмы связаны со стимуляцией АТ₂- и АТ_x-рецепторов [2, 3].

Рациональность сочетания БРА с диуретиками полностью обоснована [2]. Антигипертензивный эффект всех диуретиков ограничен неизбежно возникающей на фоне их применения реактивной гиперренинемией и вторичной гиперальдостеронемией, связанными с активацией РААС, выраженность которых значительно снижается при одновре-

менном назначении БРА. Совместное применение БРА и диуретиков позволяет значительно повысить эффективность обоих препаратов, что ведет к расширению круга пациентов, отвечающих на терапию, позволяя чаще достигать целевого уровня АД. Так, это подтверждается данными метаанализа 43 исследований, в которых антигипертензивную эффективность БРА в виде монотерапии и комбинации с диуретиком оценивали в сравнении с плацебо, другими группами АПТ или проводили прямое сравнение между разными БРА [2]. В исследованиях, включенных в данный метаанализ, использовали лозартан, валсартан, ирбесартан и кандесартан, в общей сложности в них принял участие 11 281 пациент. При монотерапии в начальной дозе 50, 80, 150 и 8 мг/сут, соответственно, для лозартана, валсартана, ирбесартана и кандесартана, все эти БРА снижали АД примерно одинаково на 10,4–11,8/-8,2–8,9 мм рт. ст. Сопоставимо было и число больных, достигших целевого уровня АД. При увеличении дозы препаратов вдвое все они продемонстрировали незначительное нарастание антигипертензивного эффекта и числа пациентов, достигших целевого уровня АД. Однако при комбинации начальных доз БРА с диуретиком наблюдалось отчетливое нарастание антигипертензивной эффективности с увеличением лиц, достигших целевого АД, до 70% [2].

У больных с низко- и норморениновой АГ эффективность БРА может быть недостаточной, добавление же диуретика помогает ее повысить. В результате эта комбинация (БРА + диуретик) эффективно снижает АД практически у всех пациентов независимо от исходной активности РААС, что позволяет применять ее при нормо- и даже гипорениновой формах АГ [2].

Дополнительное снижение АД при комбинированной терапии диуретиком и БРА также обусловлено тем, что последние потенцируют натрийуретический эффект мочегонных препаратов, повышая их действенность. Совместное применение БРА и диуретиков приводит к аддитивному антигипертензивному эффекту при использовании меньших доз обоих антигипертензивных средств.

БРА предотвращают развитие гипокалиемии, возникающей в результате стимуляции выработки альдостерона под действием диуретиков, за счет уменьшения активности АТ II и снижения концентрации альдостерона, что способствует обратному всасыванию калия, теряемому при назначении мочегонных препаратов [2]. Одновременно совместное применение БРА и диуретиков способствует усилению выведению натрия из организма, уменьшая тем самым нагрузку объемом. Также крайне важно, что совместное применение диуретиков с БРА позволяет предотвратить отрицательное влияние диуретиков на углеводный обмен, инсулинорезистентность [1, 2].

Следовательно, сочетание БРА с диуретиками является заведомо рациональной комбинацией. Эта комбинация обладает практически теми же преимуществами, что и комбинация ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) с диуретиками, но имеет лучший профиль переносимости.

В Российских рекомендациях по диагностике и лечению артериальной гипертонии (2010 г.) впервые сформулированы показания к назначению рациональных комбинаций [1]. **Комбинация БРА и тиазидного диуретика** имеет самый широкий из всех рациональных комбинаций спектр показаний и включает [1]:

- хроническую сердечную недостаточность;
- диабетическую и недиабетическую нефропатию;
- микроальбуминурию;
- гипертрофию миокарда левого желудочка;
- СД;
- метаболический синдром;
- пожилой возраст;
- изолированную систолическую АГ;
- кашель при приеме ИАПФ.

АГТ комбинацией БРА с диуретиком обеспечивает равномерный и длительный антигипертензивный эффект, что позволяет достичь целевого уровня АД у 80–90% пациентов [2]. Однако есть и некоторые ограничения. Так, например, в начале лечения необходимо учитывать медленное нарастание антигипертензивного эффекта и оценивать его примерно на 2–4-й неделе терапии, недооценка этого факта может привести к необоснованной замене препарата. Максимум антигипертензивного действия комбинации БРА с диуретиком гидрохлоротиазидом (ГХТ) наблюдается к 12-й неделе. Хорошая эффективность и отличная переносимость комбинации БРА с диуретиком, несомненно, способствуют значительной приверженности пациентов назначенному лечению [2]. Следует обратить внимание, что, хотя в Российской Федерации широко применяется большое количество ФК БРА с диуретиком, все они в качестве диуретика содержат ГХТ. Именно поэтому особый интерес вызывает новая ФК, в настоящее время зарегистрированная к применению в России, Эдарби® Кло – сочетание азилсартана медоксомила с хлорталидоном (ХТД).

Уникальность данной комбинации обусловлена тем, что в ее составе имеется новый представитель класса БРА азилсартан. Азилсартана медоксомил (Эдарби®) – пролекарство, которое быстро гидролизуется в организме до активного остатка азилсартана, мощного и высокоселективного БРА, подавляющего эффекты АТ II [3]. Азилсартана медоксомил, назначаемый 1 раз в сутки, показан к применению для терапии эссенциальной АГ в виде монотерапии или комбинации с другими антигипертензивными средствами. Расчетная абсолютная биодоступность Эдарби® после перорального приема составляет приблизительно 60%, а период полувыведения – 11 ч [3].

Обращает на себя внимание факт, что новый представитель класса БРА обладает выраженной антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным суточного мониторирования АД (СМАД), превышающей таковую у ряда других БРА (в частности, валсартана в максимальной дозе 320 мг, олмесартана) [4–6], а также ИАПФ рамиприла [7]. Это обусловлено особенностями фармакокинетики данного препарата: азилсартан более прочно связывается с рецепторами к АТ II 1-го подтипа – АТ₁ (как было показано в одном из сравнительных исследований *in vitro*) и отличается более медленной диссоциацией от них по сравнению с другими БРА, это и приводит к мощному и продолжительному антигипертензивному действию [3].

Кроме того, как уже было упомянуто выше, Эдарби® Кло – единственная в России ФК БРА, которая в качестве диуретика содержит ХТД. Этот диуретик обладает огромной доказательной базой и именно он, а затем индапамид обеспечили диуретикам место среди основных классов АПТ. Так, в рандомизированном контролируемом двойном слепом исследовании ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering treatment to prevent Heart Attack Trial) сравнивали эффективность антагониста кальция амлодипина, ИАПФ лизиноприла, α-адреноблокатора доксазозина и диуретика ХТД [8]. В группе ХТД риск хронической сердечной недостаточности был достоверно ниже (на 38% по сравнению с группой, получавшей амлодипин, и на 19% – по сравнению с группой принимавших ИАПФ лизиноприл), также в группе ХТД отмечена достоверно меньшая частота развития инсультов (на 15% по сравнению с группой лиц, для которых базовым препаратом был лизиноприл) [8]. Кроме того, в группе пациентов, леченных лизиноприлом, чаще, чем в группе ХТД, отмечались стенокардия (требовавшая госпитализации или изменения терапии) и необходимость проведения реваскуляризации [8].

Результаты исследования SHEP (Systolic Hypertension in the Elderly Program) также свидетельствуют в пользу высо-

кой эффективности применения ХТД по сравнению с плацебо у пожилых больных АГ [9]. В группе ХТД АД достоверно снизилось на 26,5 мм рт. ст. (со 170,5 до 144 мм рт. ст.). При этом общее количество инсультов в группе ХТД было на 36% меньше, чем в группе плацебо. Относительный риск нефатального инсульта составил 0,63 (95% доверительный интервал 0,49–0,82). Общая смертность уменьшилась на 13%, сердечно-сосудистые события – на 32%, нефатальный инфаркт миокарда (за исключением бессимптомного инфаркта миокарда) + летальный исход от коронарного заболевания – на 27% [9].

В двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании TOMHS (Treatment of Mild Hypertension Study), которое продолжалось 4,4 года, сравнивали эффективность и безопасность 5 АГП – амлодипина в дозе 5–10 мг/сут, ХТД в дозе 15 мг/сут, ацебутолола в дозе 400 мг/сут, доксазозина в дозе 1 мг/сут, эналаприла в дозе 5 мг/сут или плацебо [10]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что максимальное снижение систолического АД (САД) отмечено именно в группе ХТД. Также установлено, что ХТД снижает массу миокарда левого желудочка значительно более эффективно по сравнению с другими АГП, что является уникальным свойством для диуретика [10].

Хотя как ХТД, так и ГХТ принадлежат к группе сульфонамидных диуретиков, влияющих на карбоангидразу, различия в химическом строении молекулы вносят вклад в разную эффективность в подавлении изофермента карбоангидразы [11]: при анализе в концентрациях, достигаемых путем приема подходящих пероральных доз, ХТД был более мощным, чем ГХТ, в подавлении большинства изоферментов карбоангидразы [11]. Между двумя данными диуретиками имеются и различия в фармакокинетике [12]. Так, при сравнении ГХТ и ХТД время до начала действия составляет 2 и 2–3 ч, соответственно, время до максимального действия – 4–6 и 2–6 ч, и, самое важное, период полувыведения после разового приема – 6–9 и 40 ч, период полувыведения после длительного приема препарата – 8–15 и 45–60 ч, период дозирования при приеме разовой дозы – 12 и 24–48 ч, период дозирования при длительном приеме 16–24 и 48–72 ч [12]. Следовательно, наиболее важным отличием ХТД от ГХТ становится длительность действия, которая обеспечивает надежный контроль АД. Возможным объяснением длительного периода полувыведения ХТД становится то, что он быстро концентрируется в эритроцитах (концентрация в 7–10 раз выше, чем в плазме), а затем ХТД медленно высвобождается из эритроцитарного пула [12]. На основании разных исследований с изучением ХТД было обнаружено, что наилучшее отношение эффективности и риска развития побочных эффектов обеспечивает суточная доза 12,5–25 мг [12]. Исходя из имеющихся данных, доза ГХТ 50 мг почти эквивалентна дозам ХТД 25–37 мг [12]. Был проведен метаанализ для определения эквивалентности доз тиазидных и тиазидоподобных диуретиков с включением избранных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований в параллельных группах длительностью не менее 4 нед у пациентов с АГ [13], по данным которого следует, что для снижения САД на 10 мм рт. ст. в сравнении с плацебо могла бы потребоваться вычисленная доза ХТД 8,6 мг и ГХТ 26,4 мг; а для уменьшения диастолического АД (ДАД) на 4 мм рт. ст. в сравнении с плацебо – ХТД 14 мг и ГХТ 20,8 мг [13].

Проведен ряд исследований по эффективности и безопасности комбинации азилсартана медоксомила с ХТД [14–20]. Так, в двойном слепом рандомизированном факторном исследовании по подбору дозировок продолжительностью 8 нед приняли участие 1714 больных АГ 2-й степени (клиническое САД 160–190 мм рт. ст.) [14]. Дизайн исследования включал отмывочный период 7–14 дней, пилотный период с плацебо в течение 14 дней, а затем паци-

енты были рандомизированы на 11 групп – ХТД 12,5 и 25 мг, азилсартана медоксомила 20, 40 и 80 мг, комбинации азилсартана медоксомил/ХТД 20/12,5; 40/12,5; 80/12,5; 20/25; 40/25; 80/25 мг. Первичной конечной точкой было изменение САД на плато активности препарата (22–24-й час) по данным СМАД через 8 нед по сравнению с исходным уровнем; основными вторичными конечными точками были изменение клинического САД и изменение САД на плато активности препарата по данным СМАД у темнокожих пациентов. Другие конечные точки включали изменение ДАД по данным СМАД, клиническое ДАД и уровни ответа на терапию (процент больных с достижением САД<140 и/или ДАД<90 мм рт. ст.) [14]. Средний возраст включенных больных был около 57 лет, 47% были мужчины, средние исходные значения АД составили примерно 165/95 и 151/91 мм рт. ст. для клинического АД и среднесуточного АД по СМАД.

Согласно полученным результатам ФК азилсартана медоксомила/ХТД в каждой из 6 дозировок более выражено снизил САД по данным СМАД через 8 нед в сравнении с плацебо, чем монотерапия любым из компонентов ($p<0,001$). Целевое АД (САД<140 и ДАД<90 мм рт. ст.) через 8 нед терапии было достигнуто у достоверно большей пропорции пациентов в каждой из групп приема ФК азилсартана медоксомил/ХТД (70–85%), чем в группах с назначением этих препаратов в виде монотерапии (азилсартан медоксомил – 30–52%, ХТД – 34–51%); рис. 1.

Антигипертензивная эффективность не различалась у лиц разного пола, возраста, с различным индексом массы тела, наличием или отсутствием СД, в зависимости от почечной функции [14].

Еще в одном рандомизированном двойном слепом многоцентровом 6-недельном исследовании III фазы [15] сравнивали эффективность комбинации азилсартана медоксомила в двух разных дозах (40 или 80 мг) с 25 мг ХТД с монотерапией ХТД в дозе 25 мг. В исследовании включали больных АГ 2–3-й степени (клиническое САД 160–190 мм рт. ст., САД по данным СМАД 140–180 мм рт. ст.), давших согласие на отмену текущей АГТ. В качестве первичной конечной точки было изменение среднего 24-часового САД по данным СМАД через 6 нед терапии. Исходные характеристики пациентов не представлены. В результате было установлено, что на фоне комбинированной терапии имеет место достоверно ($p<0,001$) большее снижение среднесуточного САД (азилсартана медоксомил/ХТД 40/25 мг – -31,72 мм рт. ст. и азилсартана медоксомил/ХТД 80/25 мг – -31,3 мм рт. ст.) по сравнению с монотерапией ХТД (-15,85 мм рт. ст.). Сходные результаты были получены в отношении среднесуточного ДАД, среднедневного и средненочного САД.

Похожее исследование было проведено для сравнения эффективности комбинации азилсартана медоксомил/ХТД с монотерапией азилсартана медоксомилом [16]. В это исследование также включали больных АГ 2–3-й степени (клиническое САД 160–190 мм рт. ст., САД по данным СМАД 140–175 мм рт. ст. после периода плацебо). Все лица вначале получали монотерапию азилсартана медоксомилом в дозе 40 мг в течение 4 нед. Через 4 нед менее чем у 10% пациентов САД достигло уровня менее 140 мм рт. ст., таких пациентов исключили из исследования, остальные были рандомизированы на 3 группы – азилсартана медоксомил/ХТД 40/12,5; 40/25; монотерапия азилсартана медоксомилом 40 мг. Продолжительность данной двойной слепой фазы составила 8 нед. Через 8 нед целевое САД и ДАД (менее 140/90 мм рт. ст. (или менее 130/80 мм рт. ст. при наличии СД или хронической болезни почек – ХБП) было отмечено у 35,3 и 60,2% больных в группе монотерапии, 67,2 и 81% пациентов – азилсартана медоксомил/ХТД 40/12,5 мг и 77,8 и 85,9% больных – азилсартана медоксомил/ХТД 40/25 мг ($p<0,001$) [16].

Представляет особый интерес сравнение двух комбинаций азилсартана медоксомила – с ХТД и ГХТ [17]. В данном рандомизированном двойном слепом исследовании приняли участие 609 лиц с систолической АГ (клиническое САД 160–190 мм рт. ст.). После «отмывочного» периода (14–21 день) и двухнедельного периода плацебо больные получали азилсартана медоксомил 40 мг в течение 2 нед, а затем были рандомизированы в группы с приемом азилсартана медоксомил + ХТД или азилсартана медоксомил + ГХТ. Оба диуретика вначале назначали в дозе 12,5 мг. На 6-й неделе если целевое АД (<140/90 или <130/80 мм рт. ст. у пациентов с СД или ХБП) не было достигнуто, дозу диуретиков увеличивали до 25 мг. Следует отметить, что титрование дозы диуретика потребовалось у 30,8% пациентов в группе ХТД и 45,9% – в группе ГХТ ($p < 0,001$). Первичной конечной точкой было изменение клинического САД через 6 и 10 нед; вторичные конечные точки включали изменение клинического ДАД, САД и ДАД по данным СМАД. Также оценивали частоту достижения целевого АД [17].

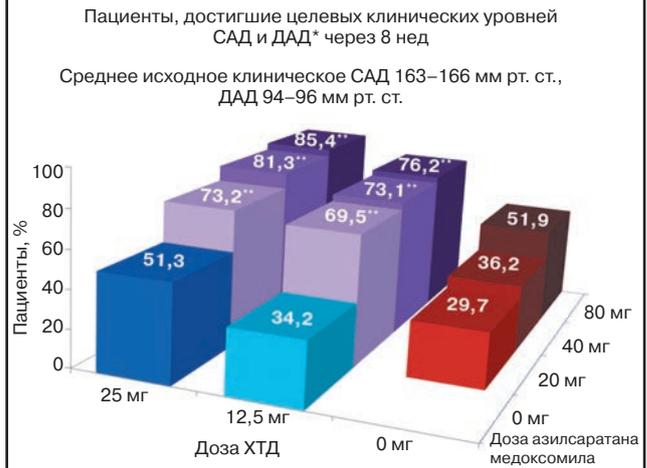
В исследовании приняли участие 609 пациентов с АГ, практически поровну мужчин и женщин, средний возраст составил 56,7 года, 22% из них были в возрасте 65 лет и старше, средний индекс массы тела был около 31 кг/м², СД имели 11%, ХБП III стадии – 8% участников, исходно среднее клиническое АД составило 164,6/95,4 мм рт. ст.

На 6-й неделе в группе азилсартана медоксомила/ХТД отмечено достоверно большее снижение клинического САД (-35,1 мм рт. ст.) по сравнению с группой азилсартана медоксомила/ГХТ (-29,5 мм рт. ст.); рис. 2.

Разница средних значений по клиническому АД составила -5,6/-3,7 мм рт. ст., соответственно, для САД и ДАД ($p < 0,001$) в пользу комбинации с ХТД по сравнению с комбинацией с ГХТ [17]. В конце 10-й недели различие по клиническому АД продолжало оставаться больше в пользу группы азилсартана медоксомила/ХТД по сравнению с группой азилсартана медоксомила + ГХТ (разница средних значений АД: -5,0/-2,7 мм рт. ст.); $p < 0,001$. Сходные результаты получены и по данным СМАД: в конце 6-й и 10-й недели комбинация азилсартана медоксомила с ХТД снизила среднесуточное САД в достоверно большей степени, чем комбинация с ГХТ. Так, разница средних значений по среднесуточному САД составила 5,8 мм рт. ст. (95% доверительный интервал -8,4 – -3,2; $p < 0,001$) в пользу комбинации азилсартана медоксомил/ХТД. Более высокая антигипертензивная эффективность комбинации азилсартана медоксомила с ХТД установлена как у мужчин, так и женщин, больных моложе 65 лет и пациентов старше 65 лет, лиц с наличием и отсутствием ожирения. В конце 6-й недели целевое АД было достигнуто у большего числа пациентов в группе азилсартана медоксомила/ХТД, чем в группе комбинации с ГХТ (64,1% vs 45,9%); $p < 0,001$. Несмотря на тот факт, что в группе азилсартана медоксомила + ГХТ было больше лиц, которым потребовалось повышение диуретика после 6-й недели до 25 мг, на 10-й неделе пропорция пациентов, достигших целевого АД, была достоверно ($p = 0,013$) больше в группе азилсартана медоксомил/ХТД (71,5%), чем в группе комбинации с ГХТ (62,3%). Частота побочных эффектов не различалась между группами, также в одинаковом проценте случаев в обеих группах отмечено повышение сывороточного креатинина выше верхней границы нормы. На основании полученных данных авторы сделали вывод о том, что комбинация азилсартана медоксомила с ХТД имеет большую антигипертензивную эффективность при сходной безопасности по сравнению с комбинацией с ГХТ [17].

Эффективность ФК азилсартана медоксомил/ХТД сравнивали также с комбинацией олесартана с ГХТ [18–20]. В первом многоцентровом двойном слепом рандомизированном 12-недельном исследовании в параллельных группах приняли участие 1071 больных старше

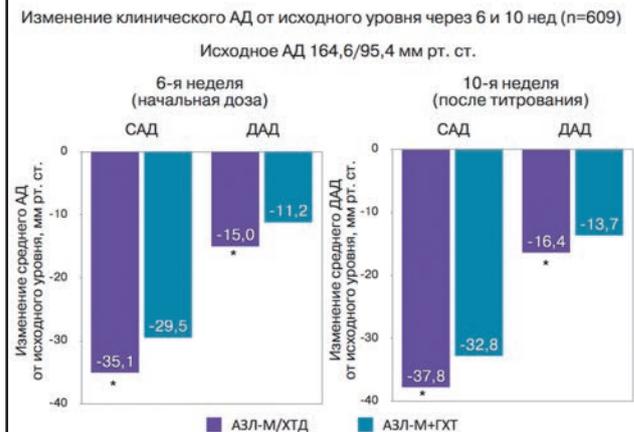
Рис. 1. ФК Азилсартана медоксомил/ХТД: достижение целевого АД через 8 нед.



* Целевое САД < 140 мм рт. ст. и целевое ДАД < 90 мм рт. ст.
 ** Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) для фиксированной комбинации в сравнении с компонентом ХТД и компонентом азилсартана медоксомила.

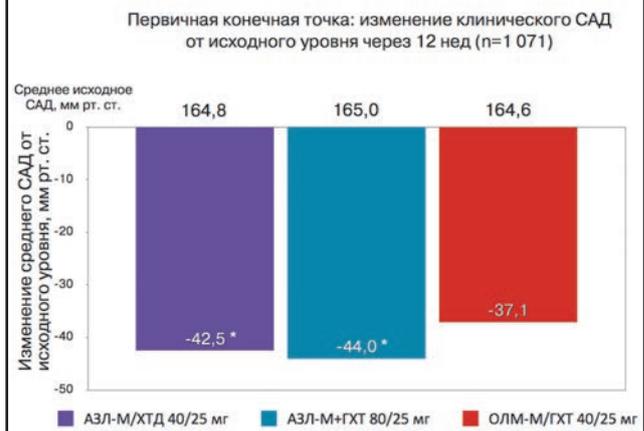
Sica D et al. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284–92.

Рис. 2. Сравнение комбинаций азилсартана медоксомил/ХТД и азилсартана медоксомил/ГХТ: изменение клинического АД до и после титрования доз диуретиков.



* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) для сравнения с азилсартана медоксомилом + ГХТ.
 АЗЛ-М – азилсартана медоксомил.
 Bakris G et al. Am J Med 2012; 125: 1229.e1–1229.e10.

Рис. 3. Азилсартана медоксомил/ХТД против олесартана медоксомил/ГХТ: изменение клинического САД через 12 нед.



* Статистически достоверное различие ($p < 0,05$) для сравнения с ОЛМ-М/ГХТ.
 АЗЛ-М – азилсартана медоксомил; ОЛМ-М – олесартана медоксомил.
 Cushman WC et al. Hypertension 2012; 60: 310–8.

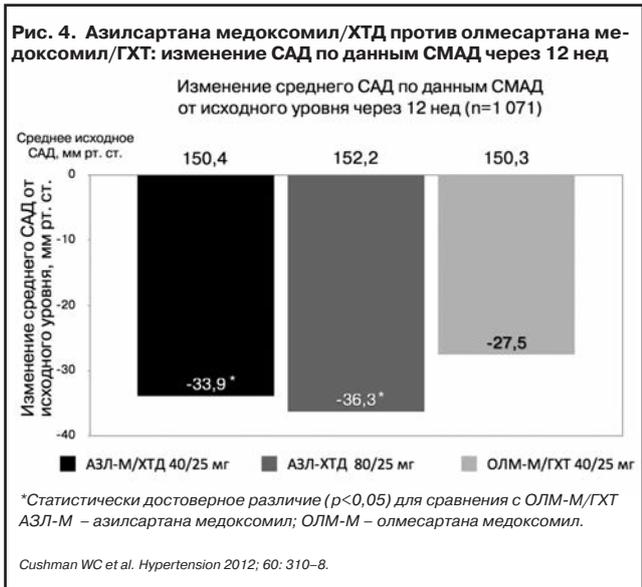
18 лет с систолической АГ (клиническое САД 160–190 мм рт. ст. на этапе скрининга) [18]. Критериями исключения служили: клиническое ДАД на плато активности препарата в положении сидя более 119 мм рт. ст.; низкое качество начальных измерений 24-часового амбулаторного АД (СМАД); инфаркт миокарда в анамнезе, сердечная недостаточность, нестабильная стенокардия, коронарное шунтирование, чрескожное коронарное вмешательство, гипертензивная энцефалопатия, инсульт или транзиторная ишемическая атака либо тяжелое нарушение проводимости сердца; вторичная АГ; вычисленная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) менее 30 мл/мин/1,73 м²; стеноз почечной артерии; СД типа 1 или плохо контролируемый СД типа 2; гиперкалиемия или гипокалиемия. Первичная конечная точка – изменение клинического САД в положении сидя, на плато активности препарата, от исходного уровня через 12 нед. В качестве вторичных конечных точек, в частности, оценивали изменение от исходного до 12-й недели клинического САД в положении сидя, среднесуточного САД и ДАД по данным СМАД, процент пациентов, имеющих клиническое САД < 140 мм рт. ст. или менее 130 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП), клиническое ДАД < 90 или менее 80 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП), клиническое САД/ДАД < 140/90 мм рт. ст. или менее 130/80 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП) [18].

Средний возраст лиц, принявших участие в исследовании, составил 57 лет, 59% из них были мужчины, исходное клиническое АД в среднем 165/96 мм рт. ст., исходное среднесуточное АД 150/88 мм рт. ст., у 17% был СД, у 7,5% – ХБП III стадии, 77,6% ранее получали АГП [18]. Дизайн исследования включал «отмывочный» период 7–14 дней, далее период плацебо в течение 7 дней, а далее пациентов рандомизировали на 3 группы – азилсартана медоксомил/ХТД 20/12,5 мг, азилсартана медоксомил/ХТД 40/12,5 мг, олмесартан/ГХТ 20/12,5 мг. Через 4 нед дозу исследуемых сартанов удваивали, еще через 4 нед – удваивали дозу диуретиков [18]. В обеих группах азилсартана медоксомила/ХТД, изменения клинического САД на 12-й неделе были статистически достоверно ($p < 0,05$) более выражены в группах азилсартана медоксомила/ХТД, чем в группе олмесартана/ГХТ (рис. 3).

Также в обеих группах азилсартана медоксомила/ХТД, по сравнению с группой олмесартана/ГХТ, отмечено статистически достоверно более выраженное снижение среднесуточного САД (рис. 4) [18].

В конце исследования процент достижения целевого АД менее 140/90 мм рт. ст. (81,4; 83,9 и 74,6%) или менее 130/80 мм рт. ст. (56,1; 60,6 и 41,0%) был достоверно больше в обеих группах азилсартана медоксомила/ХТД по сравнению с группой олмесартана/ГХТ [18].

S.Kurpfer и соавт. [19] представили результаты длительно (52 нед) рандомизированного открытого исследования со сравнительной оценкой эффективности и безопасности ФК азилсартана/ХТД и олмесартана/ГХТ у больных АГ (САД после «отмывочного» периода 160–190 мм рт. ст.). Исходные характеристики больных были сходными (средний возраст составил 58 лет, исходное АД 168/96 мм рт. ст.). Пациентов рандомизировали в группы азилсартана медоксомила/ХТД 40/12,5 мг ($n=418$) или олмесартана/ГХТ 20/12,5 мг ($n=419$), в течение 4–52 нед дозу можно было увеличивать для достижения целевого уровня АД. Целевое АД определяли как менее 140/90 или менее 130/80 мм рт. ст. (при наличии у пациента СД или ХБП) [20]. Титрование потребовалось у большего числа больных в группе олмесартана/ГХТ, чем в азилсартана медоксомила/ХТД (48,9 и 32,3%) [20]. Среднее ($M \pm SD$) снижение САД/ДАД на 52-й неделе составило $-44,2 \pm 12,1 / -19,0 \pm 8,5$ мм рт. ст. в группе азилсартана медоксомила/ХТД и $-39,4 \pm 12,1 / -16,0 \pm 9,3$ мм рт. ст. – олмесартана/ГХТ [19].



D.Sica и соавт. [20] также представили результаты длительного сравнительного открытого исследования двух ФК – азилсартана медоксомил/ХТД и оломесартан/ГХТ, но у больных АГ (клиническое САД 135–160 мм рт. ст. на стабильных дозах 2–3 АПП) и ХБП III стадии (СКФ от 30 и менее 60 мл/мин/1,73 м²). За 2 дня до рандомизации АГТ отменяли, и далее пациенты были рандомизированы в группу азилсартана медоксомила/ХТД 20/12,5 мг (n=77) и оломесартана/ГХТ 20/12,5 мг (n=76). Если целевое АД (менее 130/80 мм рт. ст.) не было достигнуто, на 4–52 нед дозы исследуемых ФК увеличивали, допускалось назначение других АПП (кроме БРА и диуретиков). Исходные характеристики пациентов не различались в двух группах (средний возраст 68 лет, АД 150/85 мм рт. ст., СКФ 48 мл/мин/1,73 м², 42% лиц с СД). К 52-й неделе лечения снижение САД и ДАД было сходным в обеих группах. Однако в группе оломесартана/ГХТ большее число больных было на максимальной дозе ФК (48,7%) по сравнению с группой азилсартана медоксомила/ХТД (29,9%) и большее число пациентов принимали дополнительные АПП (26,3 и 16,9% соответственно).

Во всех цитируемых исследованиях [14–20] оценивали и параметры безопасности, хотелось бы особо отметить, что в 2 исследованиях с длительным периодом наблюдения [19, 20] переносимость ФК азилсартана медоксомил/ХТД стала первичной конечной точкой исследования (процент больных, имеющих один и более побочный эффект на 52-й неделе терапии). Согласно опубликованным данным, процент больных, исключенных из исследований, на фоне лечения азилсартаном/ХТД был сопоставим с таковым на фоне терапии азилсартаном медоксомилом/ГХТ, оломесартаном/ГХТ, монотерапией ХТД и монотерапией азилсартана медоксомилом [14, 17, 18]. Чаше других из побочных эффектов ФК азилсартана медоксомил/ХТД отмечены головокружение, головная боль, гипотония, преходящее, прогрессирующее повышение сывороточного креатинина [14–20]. Все побочные эффекты были слабо выражены, преходящие, дозозависимые. В сравнительном исследовании комбинации азилсартана медоксомила с ХТД и ГХТ частота побочных эффектов, включая влияние на креатинин, была сопоставима между группами [17]. В двух долгосрочных сравнительных исследованиях [19, 20] азилсартана медоксомила/ХТД и оломесартана/ГХТ также сообщается о сопоставимых числах больных в обеих группах, имев-

ших побочные эффекты, за 52 нед наблюдения. У лиц с ХБП III стадии повышение креатинина более 50% от исходного уровня и снижение СКФ менее 20 мл/мин/1,73 м² не различалось в группах азилсартана/ХТД и оломесартана/ГХТ [20].

Таким образом, ФК азилсартана медоксомил/ХТД обладает высокой антигипертензивной эффективностью, в том числе по данным СМАД, превышающей таковую у комбинации азилсартана медоксомил с ГХТ и оломесартан/ГХТ. ФК азилсартан медоксомил/ХТД обладает хорошей переносимостью, сопоставимой с монотерапией отдельными компонентами, а также переносимостью комбинаций азилсартана с ГХТ и оломесартан/ГХТ. Новая ФК Эдарби® Кло будет, несомненно, востребована для терапии больных АГ.

Литература/References

1. Диагностика и лечение артериальной гипертонии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертонии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертонии. 2010; 3: 5–26. / Diagnosis and treatment of arterial hypertension (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian])
2. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Комбинированная терапия артериальной гипертонии. М: Медиа-Медика, 2007; с. 86–94. / Chazova I.E., Ratova L.G. Kombinirovannaya terapiya arterial'noi gipertonii. M: Media-Medika, 2007; s. 86–94. [in Russian]
3. 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.
4. 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.
5. Bakris GL, Sica D, Weber M et al. The comparative effects of azilsartan medoxomil and olmesartan on ambulatory and clinic blood pressure. J Clin Hypertens (Greenwich) 2011; 13 (2): 81–8.
6. 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.
7. Bönnér G, Bakris G, Sica D et al. Antihypertensive efficacy of the angiotensin receptor blocker azilsartan medoxomil compared with the angiotensin-converting enzyme inhibitor ramipril. J Hum Hypertens 2013; 27 (8): 479–86.
8. The ALLHAT officers and coordinators for the ALLHAT collaborative research group. Major outcome in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981–97.
9. Systolic Hypertension in the Elderly Program Cooperative Research Group. Prevention of stroke by antihypertensive drug treatment in older persons with isolated systolic hypertension: Final results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program. JAMA 1991; 265: 3255–64.
10. Neaton JD, Grimm RH Jr, Princeas RJ et al. Treatment of mild hypertension study: Final results: Treatment of Mild Hypertension Study Research Group. JAMA 1993; 270: 713–24.
11. Kurtz TW. Chlorthalidone: don't call it "thiazide-like" anymore. Hypertension 2010; 56: 335–7.
12. Carter BL, Ernst ME, Cohen JD. Hydrochlorothiazide versus chlorthalidone: evidence supporting their interchangeability. Hypertension 2004; 43: 4–9.
13. Peterzan MA, Hardy R, Chaturvedi N, Hughes AD. Meta-analysis of dose-response relationships for hydrochlorothiazide, chlorthalidone, and bendroflumethiazide on blood pressure, serum potassium, and urate. Hypertension 2012; 59: 1104–9.
14. Sica D, Bakris GL, White WB et al. Blood pressure-lowering efficacy of the fixed-dose combination of azilsartan medoxomil and chlorthalidone: a factorial study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2012; 14: 284–92.
15. Clinicaltrials.gov. Efficacy and safety of azilsartan medoxomil co-administered with chlorthalidone in participants with essential hypertension. Study NCT00591773. Available from: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00591773?term=NCT00591773&rank=1>. Accessed December 13, 2011.
16. Juhasz A, Collier D, Caulfield M, Agabiti-Rosei E et al. Achievement of blood pressure targets and safety of azilsartan medoxomil/chlorthalidone fixed dose combination versus azilsartan medoxomil in hypertensive patients uncontrolled on monotherapy. J Hypertens 2015; 33: e-Supplement 2, e-8.
17. Bakris G, Sica D, White WB et al. Antihypertensive efficacy of hydrochlorothiazide vs chlorthalidone combined with azilsartan medoxomil. Am J Med 2012; 125: 1229e1–1229e10.
18. Cushman WC, Bakris GL, White WB et al. Azilsartan Medoxomil Plus Chlorthalidone Reduces Blood Pressure More Effectively Than Olmesartan Plus Hydrochlorothiazide in Stage 2 Systolic Hypertension. Hypertension 2012; 60: 310–8.
19. Kupfer S, Neutel JM, Cushman WC et al. Comparison of long-term safety of fixed-dose combinations azilsartan medoxomil/chlorthalidone versus olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide. J Hypertens 2012; 30: e-Supplement 1, e-162.
20. Sica DA, Zhao L, Oparil S et al. Long-term safety of fixed doses: azilsartan medoxomil/chlorthalidone vs olmesartan medoxomil/hydrochlorothiazide in hypertensive patients with stage 3 chronic kidney disease. J Hypertens 2014; 32: e-Supplement 1, e-582.

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 протектики внутренних болезней ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru

Фомина Вера Михайловна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии и профболезней ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией

С.В.Недогода, А.С.Саласюк[✉], В.В.Цома, Е.В.Чумачек

ГБОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России. 400131, Россия, Волгоград, пл. Павших борцов, д. 1

Цель исследования. Оценка антигипертензивной эффективности и влияния на состояние сосудистой эластичности и метаболические показатели фиксированных комбинаций бисопролола с амлодипином и эналаприла с гидрохлоротиазидом у больных артериальной гипертензией.

Материалы и методы. В слепое рандомизированное контролируемое сравнительное исследование в параллельных группах препаратов бисопролол (5 мг) и амлодипин (5 мг), эналаприл (10 мг) и гидрохлоротиазид (12,5 мг) были включены 60 больных артериальной гипертензией, у которых исходно и через 12 нед лечения оценивались показатели эластичности центральных и периферических артерий.

Результаты. Достоверных различий между препаратами по антигипертензивной эффективности выявлено не было. На показатели ангиопротекции и липидного и углеводного обмена более выраженное положительное влияние оказала комбинация бисопролола и амлодипина. Степень положительного влияния была наибольшей у пациентов с исходной частотой сердечных сокращений выше 75 уд/мин.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, сосудистая эластичность, бисопролол, амлодипин, эналаприл, гидрохлоротиазид.

✉ solarheart7@gmail.com

Для цитирования: Недогода С.В., Саласюк А.С., Цома В.В., Чумачек Е.В. Влияние фиксированной комбинации амлодипина и бисопролола на сосудистую эластичность у пациентов с артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 19–22.

The influence of fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol on vascular elasticity in patients with arterial hypertension

S.V.Nedogoda, A.S.Salasiuk[✉], V.V.Tsoma, E.V.Chumachek

Volgograd State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 400131, Russian Federation, Volgograd, pl. Pavshikh bortsov, d. 1

The aim of the study is to evaluate antihypertensive efficacy and effects on the vascular elasticity and metabolic indicators in case of application of two fixed-dose combinations of bisoprolol and amlodipine and enalapril and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension.

Materials and methods. 60 patients suffering from arterial hypertension were included in reference-controlled, randomized blind study among parallel group of drugs: bisoprolol (5 mg) and amlodipine (5 mg), enalapril (10 mg) and hydrochlorothiazide (12.5 mg); all 60 patients were examined initially and after 12 weeks of the treatment for central and peripheral arterial elasticity.

Results. There was no significant difference in the antihypertensive efficacy between the drugs. The combination of bisoprolol and amlodipine showed significant positive effect on the indices of angioprotection and lipid and carbohydrate metabolism. The degree of positive effect was highest in patients with baseline heart rate over 75 beats per minute.

Key words: arterial hypertension, vascular elasticity, bisoprolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide.

✉ solarheart7@gmail.com

For citation: Nedogoda S.V., Salasiuk A.S., Tsoma V.V., Chumachek E.V. The influence of fixed-dose combination of amlodipine and bisoprolol on vascular elasticity in patients with arterial hypertension. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 19–22.

Изменения механических свойств артерий усугубляет как функциональные (изменение активности эндотелия, микроальбуминурия), так и органические изменения сердечно-сосудистой системы (гипертрофия левого желудочка). В настоящее время для оценки эластических свойств магистральных артерий используются следующие показатели: растяжимость, жесткость, податливость, эластичность, а также скорость пульсовой волны (СПВ). Все они рассматриваются в качестве независимых факторов риска сердечно-сосудистых осложнений. При этом установлено, что повышение жесткости и увеличение СПВ регистрируются на ранних стадиях сердечно-сосудистых заболеваний. Так, на сегодняшний день известно, что СПВ коррелирует с уровнем смертности от любых причин, в том числе и от сердечно-сосудистых заболеваний.

После окончания исследования ASCOT (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial) и публикации результатов субисследования CAFÉ (Conduit Artery Functional Evaluation), в котором были проанализированы изменения эластичности крупных сосудов на фоне гипотензивной терапии, стало очевидным, что положительное влияние комбинации ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и антагониста кальция на конечные точки по сравнению с комбинацией β -адреноблокатора – β -АБ (атенолола) и тиазидного диуретика в значительной мере было обусловлено тем, что первая из них оказывала более выраженное положительное влияние на эластичность артерий.

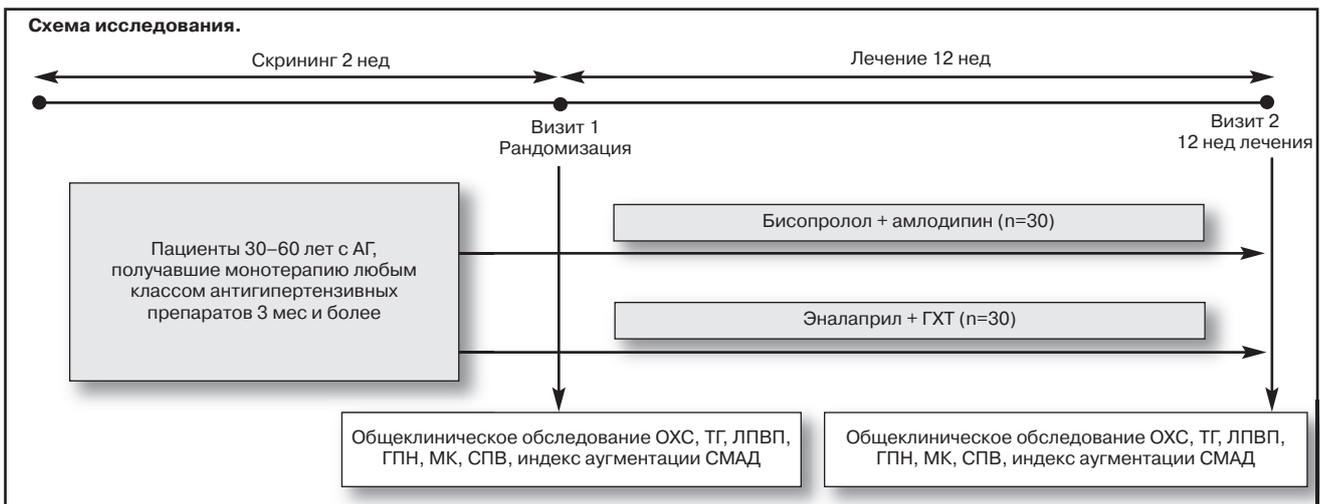
Проблема негативного влияния β -АБ на инсулинорезистентность [1], липидный обмен [2] и сосудистую эластичность стала одним из мотивов их исключения из ряда рекомендаций в качестве препаратов 1-й линии при лечении артериальной гипертензии (АГ) и объяснением их меньшей эффективности в снижении риска сердечно-сосудистых осложнений по данным метаанализа [3–5]. Более того, пульсурежающая терапия при повышенном артериальном давлении (АД) стала рассматриваться как причина повышения центрального систолического АД (САД) и индекса аугментации [6, 7].

В связи с этим возникает вполне логичный вопрос о том, как можно избежать указанных нежелательных эффектов при использовании β -АБ у пациентов с АГ. Возможны два решения проблемы: использование β -АБ с вазодилатирующими свойствами (карведилол и небиволол) или использование комбинации β -АБ с артериолярным вазодилататором (амлодипин).

В этой связи было проведено исследование, целью которого стала оценка влияния фиксированной комбинации бисопролола (5 мг) и амлодипина (5 мг) и эналаприла (10 мг) с гидрохлоротиазидом – ГХТ (12,5 мг) на показатели эластичности крупных сосудов у пациентов с АГ.

Материалы и методы

В слепое рандомизированное исследование были включены 60 больных АГ, у которых не был достигнут це-



левой уровень АД в течение не менее 3 мес предшествующей антигипертензивной монотерапии.

Больные были рандомизированы на 2 группы в соотношении 1:1. Рандомизация – «методом конвертов». В итоге по 30 пациентов получали терапию фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, «Такеда») и комбинацией эналаприла и ГХТ. Эффективность терапии оценивалась через 3 мес. Режим дозирования препаратов за это время не изменялся.

Пациент включался в исследование при соблюдении правил GCP – Good clinical practice (Качественная клиническая практика), при условии подписания информированного согласия и соответствия критериям включения, а также при отсутствии критериев исключения.

Критерии включения

1. Возраст – пациенты в возрасте от 30 до 60 лет (включительно).
2. Наличие АГ с уровнем САД >140–160 мм. рт. ст. и предшествующее проведение монотерапии любым классом антигипертензивных препаратов не менее 3 мес.

Критерии исключения

Пациенты, имеющие по крайней мере один из нижеперечисленных признаков, не могли быть включены в исследование:

1. Возраст моложе 30 лет и старше 60 лет.
2. Наличие противопоказаний или отмеченной ранее непереносимости β-АБ, ИАПФ, тиазидных диуретиков или антагонистов кальция.
3. Симптоматическая АГ.
4. Заболевания, нарушающие кишечную проходимость и/или абсорбцию.
5. Сахарный диабет типа 1 или 2.
6. Любые тяжелые заболевания с развитием печеночно-почечной недостаточности.
7. Злокачественные новообразования.
8. Клинически значимая бронхиальная обструкция.
9. Неспособность понять суть программы и дать обоснованное согласие на участие.

Схема исследования

Схема программы представлена на рисунке.

На исходном визите были проведены оценка клинического состояния больных, критериев включения и исключения, оценка регулярности антигипертензивной терапии и подписано согласие на участие в исследовании. Дозы антигипертензивных препаратов были постоянны на протяжении всего 2-недельного периода скрининга.

После периода скрининга больные были рандомизированы на 2 группы: 1-я группа – на терапии комбинации би-

Таблица 1. Общая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина (n=30)	Комбинация эналаприла и ГХТ (n=30)
Возраст, лет	51,5±7,7	50,85±8,99
Мужчины/женщины, число	16/14	15/15
ИМТ, кг/м ²	31,1±4,8	31,2±3,9

*p>0,05 – при сравнении групп между собой.

Таблица 2. Динамика показателей АД и ЧСС через 12 нед терапии в исследуемых группах по данным СМАД

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина Исходно/12 нед	Процент изменения	Комбинация эналаприла и ГХТ Исходно/12 нед	Процент изменения
САД суточное, мм рт. ст.	147,2±8,2/132,2±5,6	-10,2*	149,1±7,1/135,4±3,5	-9,1*
ДАД суточное, мм рт. ст.	92,5±5,3/83,1±5,3	-10,1*	93,1±5,9/84,9±4,8	-8,8*
ЧСС, уд/мин	77,9±8,2/63,6±3,0	-18,3**	76,3±8,1/73,4±6,9	-3,8**

Здесь и в табл. 3: *p<0,05 – по сравнению с исходными показателями; **p<0,05 – при сравнении групп между собой

Таблица 3. Динамика показателей эластичности сосудов через 12 нед терапии

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина Исходно/12 нед	Процент изменения	Комбинация эналаприла и ГХТ Исходно/12 нед	Процент изменения
СПВкф, м/с	10,9±2,8/8,9±2,3	-18,3	10,7±3,1/9,9±2,7	-7,4#
Центральное САД, мм рт. ст.	147,7±8,2/142,5±7,4	-3,5#	145,6±9,9/144,9±8,3	-0,5#
Индекс аугментации	19,9±3,1/17,3±2,8	-13,1**	19,4±3,2/17,7±3,1	-8,7#

сопролола и амлодипина, 2-я группа – на терапии эналаприлом и ГХТ.

Всем пациентам было проведено общеклиническое обследование, включающее физикальный осмотр, анализ жалоб, анамнеза, выяснялось наличие наследственности и вредных привычек, фиксировались все принимаемые лекарственные препараты. Оценивался биохимический анализ крови (общий холестерин – ОХС, триглицериды – ТГ, липопротеиды высокой плотности – ЛПВП, глюкоза плазмы натощак – ГПН, мочевая кислота – МК). Оценка состояния сосудов (скорость распространения пульсовой волны на каротидно-феморальном участке – СПВкф, центральное САД, индекс аугментации) осуществлялась на аппарате SphygmoCor. Суточное мониторирование АД (СМАД) проводили с помощью BR-102 plus (Schiller AG). Перечисленные показатели оценивались исходно и через 12 нед лечения.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программ Statistica 10.0, «StatSoft, Inc» и Microsoft Excel 2010. Проверка нормальности распределения проводилась методом Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Непрерывные количественные данные выражались в виде $M \pm SD$, где M – среднее арифметическое, SD – среднеквадратическое отклонение. Для сравнения двух независимых групп использовали t -критерий Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования

Клинико-демографические характеристики больных, включенных в исследование, представлены в табл. 1. Как видно из представленных данных, по основным показателям сравниваемые группы между собой достоверно не различались.

Пациенты считались «достигшими целевого уровня», если удавалось снизить уровень АД $< 140/90$ мм рт. ст. В группе бисопролола и амлодипина целевых уровней АД через 12 нед терапии достигли 79% пациентов, в группе эналаприла и ГХТ – 65%.

В табл. 2 представлены данные о динамике АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) через 12 нед лечения на разных режимах терапии.

Как видно из представленных данных, достоверных различий между группами фиксированных комбинаций препаратов по снижению САД и диастолического АД (ДАД) выявлено не было. При терапии фиксированной комбинацией бисопролола и амлодипина по сравнению с фиксированной комбинацией эналаприла и ГХТ было выявлено достоверное снижение ЧСС.

Под влиянием лечения обнаружены положительные сдвиги в показателях суточного профиля АД. Так, до лечения у больных в группе бисопролола и амлодипина наблюдали следующие профили САД: «dipper» – 35%; «non-dipper» – 52%; «nigth-peaker» – 12%; «over-dipper» – 1%. Через 24 нед терапии этим препаратом обнаружено двукратное достоверное снижение частоты «ночной гипертензии», двукратное достоверное увеличение частоты профиля «dipper», а также достоверное снижение частоты профиля «nigth-peaker»: «dipper» – 69% ($p < 0,05$); «non-dipper» – 23% ($p < 0,05$); «nigth-peaker» – 8% ($p < 0,05$); «over-dipper» – 0%. В группе эналаприла и ГХТ исходно наблюдались следующие профили САД: «dipper» – 25%, «non-dipper» – 44%, «over-dipper» – 7%, «nigth-peaker» – 24%. После терапии структура данной группы изменилась: «dipper» – 42%, «non-dipper» – 27%, «over-dipper» – 2%, «nigth-peaker» – 13%. Целевых уровней АД в дневные часы по данным СМАД ($< 130/85$ мм рт. ст.) в группе бисопролола и амлодипина достигли 72% пациентов, в группе эналаприла и ГХТ – 63%, в ночные часы ($< 120/70$ мм рт. ст.) – 61 и 49% пациентов соответственно.

Таблица 4. Динамика показателей эластичности сосудов через 12 нед терапии в подгруппах бисопролола и амлодипина в зависимости от исходной ЧСС (процент к исходному уровню)

Показатель	Подгруппа с исходной ЧСС < 75 уд/мин	В среднем по группе	Подгруппа с ЧСС > 75 уд/мин
Изменение СПВкф, %	-10,1 [#]	-18,3	-26,5 [#]
Изменение центрального САД, %	-0,4 [#]	-3,5	-6,6 [#]
Изменение индекса аугментации, %	-3,1 [#]	-13,1	-23,1 [#]

[#]p < 0,05 – при сравнении групп со средним значением ЧСС и между собой.

Таблица 5. Изменение биохимических показателей при разных вариантах лечения

Показатель	Комбинация бисопролола и амлодипина Исходно/12 нед	Процент изменения	Комбинация эналаприла и ГХТ Исходно/12 нед	Процент изменения
ОХС, ммоль/л	5,9±1,3/5,4±1,2	-8,4 [*]	5,8±1,2/5,7±1,2	-1,7 [#]
ЛПВП, ммоль/л	0,84±0,16/0,89±0,13	5,9 [#]	0,89±0,26/0,87±0,22	-2,2 ^{*#}
ТГ, ммоль/л	2,3±0,9/1,9±0,8	-17,3 ^{*#}	2, 2±0,8/2,3±0,7	4,5 [#]
Глюкоза, ммоль/л	5,9±1,1/5,4±0,9	-8,4 ^{*#}	5,8±1,1/5,9±1,1	1,7 [#]
МК, мкмоль/л	372,5±56,7/349,7±49,8	-6,1 [*]	371,5±63,1/399,4±68,6	7,5 [#]

*p < 0,05 – по сравнению с исходными показателями; [#]p < 0,05 – при сравнении групп между собой.

Динамика показателей центрального АД и упругоэластических свойств артерий на фоне лечения представлена в табл. 3. Только в группе бисопролола и амлодипина отмечалось достоверное снижение всех трех показателей от исходного уровня. Различия между группами также были статистически достоверными и выявили лучшее влияние на показатели эластичности у группы бисопролола и амлодипина.

Специально было проанализировано влияние исходной ЧСС в группе фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина на показатели эластичности сосудов. Для этой цели были выделены две подгруппы пациентов с ЧСС более и менее 75 уд/мин. Полученные данные убедительно свидетельствуют, что положительное влияние препарата Конкор АМ на эластичность сосудов зависит от исходной ЧСС и оно тем больше, чем выше ЧСС (табл. 4).

Был проведен анализ динамики изменений биохимических показателей при разных вариантах лечения (табл. 5).

Сравнение двух режимов терапии выявило положительное влияние фиксированной комбинации бисопролола и амлодипина на показатели углеводного и липидного обмена и отрицательное – у комбинации эналаприла и ГХТ.

Обсуждение результатов

Наличие гиперсимпатикотонии и повышения ЧСС > 80 уд/мин у пациентов с АГ и метаболическим синдромом диктует необходимость применения у этой категории больных β-АБ как при моно-, так и при комбинированной терапии. Появление новых β-АБ с вазодилатирующими свойствами и комбинаций с артериодилататорами позволяет решить проблему негативного влияния этого класса препаратов на сосудистую эластичность.

В проведенном исследовании было показано, что фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина оказывает положительное влияние на эластичность как крупных, так и амортизирующих сосудов. При этом положительный эффект более выражен у лиц с исходной ЧСС > 75 уд/мин, что, вероятно, обусловлено тем, что при более низких значениях ЧСС и происходит интерференция основной и возвратной пульсовой волны. Естественно, что сказывается и положительное влияние амлодипина на эластичность артерий. Более того, эта комбинация по положительному влиянию на показатели сосудистой эластичности превосходит тиазидсодержащую комбинацию с ИАПФ.

Отдельно необходимо обратить внимание, что даже при 3-месячной терапии тиазидсодержащая комбинация начинает оказывать негативное влияние на углеводный, липидный и пуриновый обмен.

Таким образом, фиксированная комбинация бисопролола и амлодипина (Конкор АМ, «Такеда») при АГ оказывает положительное влияние на эластичность артерий различного калибра и улучшает показатели обмена.

Выводы

1. Комбинация бисопролола и амлодипина оказывает положительное влияние на сосудистую эластичность у пациентов с АГ.
2. Наиболее выраженное положительное влияние на сосудистую эластичность комбинации бисопролола и амлодипина наблюдается у пациентов с исходным ЧСС > 75 уд/мин.
3. Комбинация бисопролола и амлодипина не оказывает негативного влияния на показатели углеводного, липидного и пуринового обмена в отличие от комбинации эналаприла и ГХТ у пациентов с АГ и ожирением.

Литература/References

1. Kaplan NM. Effects of antihypertensive therapy on insulin resistance. Hypertension 1992; 19 (Suppl. 1): I-116–I-118.
2. Kasiske B, Ma JZ, Kalil RSN, Louis TA. Effects of antihypertensive therapy on serum lipids. Ann Intern Med 1995; 122: 133–41.
3. Конради А.О., Бернгардт Э.Р., Смирнова Е.Н. β-Адреноблокаторы при артериальной гипертензии: взгляд третьего тысячелетия. Consilium Medicum. 2005; 11 (1): 13–6. / Konradi A.O., Bergardt E.R., Smirnova E.N. β-Adrenoblockatory pri arterial'noi gipertonii: vzgliad tret'ego tysyacheletia. Consilium Medicum. 2005; 11 (1): 13–6. [in Russian]
4. Маколкин В.И. Определено ли место β-адреноблокаторов при лечении артериальной гипертензии. Consilium Medicum. 2006; 4: 43–7. / Makolkin V.I. Opredeleno li mesto β-adrenoblockatorov pri lechenii arterial'noi gipertonii. Consilium Medicum. 2006; 4: 43–7. [in Russian]
5. Bangalore S, Sawhney S, Messerli F. Relation of Beta-Blocker-Induced Heart Rate Lowering and Cardioprotection in Hypertension. JACC 2008; 52: 1482–9.
6. Palatini P, Benetos A, Julius S. Impact of increased heart rate on clinical outcomes in hypertension: implications for antihypertensive drug therapy. Drugs 2006; 66: 133–44.
7. Safar M, Protogerou F, Blacher J. Statins, Central Blood Pressure, and Blood Pressure Amplification Circulation. 2009; 119: 9–12.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Недогода Сергей Владимирович – д-р мед. наук, проф., проректор по лечебной работе, зав. каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Саласюк Алла Сергеевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: solarheart7@gmail.com

Цома Вера Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ

Чумачек Елена Валерьевна – аспирант, ассистент каф. терапии и эндокринологии ФУВ ГБОУ ВПО ВолгГМУ. E-mail: elena-chumachek@yandex.ru

Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид

М.В.Леонова✉

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова Минздрава России. 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Представлен обзор фармакоэпидемиологии применения диуретиков для лечения артериальной гипертензии, место петлевых диуретиков, в частности торасемида.

Ключевые слова: диуретики, торасемид, артериальная гипертензия, фармакоэпидемиология.

✉anti23@mail.ru

Для цитирования: Леонова М.В. Место диуретиков в терапии артериальной гипертензии: фокус на новый петлевой диуретик торасемид. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 23–26.

The role of diuretics in the treatment of arterial hypertension: focus on new loop diuretic – torasemide

M.V.Leonova✉

N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117997, Russian Federation, Moscow, ul. Ostrovitianova, d. 1

We show the pharmacoepidemiology review concerning diuretics usage for the treatment of arterial hypertension, the role of loop diuretics, in particular torasemide.

Key words: diuretics, torasemide, arterial hypertension, pharmacoepidemiology.

✉anti23@mail.ru

For citation: Leonova M.V. The role of diuretics in the treatment of arterial hypertension: focus on new loop diuretic – torasemide. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 23–26.

С 1950-х годов диуретики играют важную роль в лечении артериальной гипертензии (АГ). Это было обосновано «ионной» теорией патогенеза АГ, связанной с развитием гипернатриемии на фоне нарушения натрийуретической способности почек – снижения клубочковой фильтрации и увеличения канальцевой реабсорбции ионов натрия [1]. За прошедшие десятилетия применения диуретики подвергались тщательному и всестороннему изучению их эффективности и безопасности. Уже в 1990-х годах систематический обзор плацебо-контролируемых исследований показал преимущество диуретиков в снижении сердечно-сосудистой и общей смертности среди пациентов с АГ [2]. Эти данные нашли последующее подтверждение в более поздних крупных метаанализах 2000-х годов после появления новых классов антигипертензивных препаратов (АГП), показавших явные преимущества диуретиков в предупреждении развития основных исходов АГ, в том числе перед другими классами препаратов [3–5]. Так, по данным Кохрановского метаанализа 19 клинических исследований (2009 г.), применение диуретиков в ка-

честве стартовой терапии АГ достоверно уменьшало смертность (относительный риск – ОР 0,89), развитие инсульта (ОР 0,63), инфаркта миокарда (ОР 0,84) и других сердечно-сосудистых осложнений (ОР 0,70) [6]. По данным нового Кохрановского метаанализа (2015 г.), диуретики в качестве стартовой терапии АГ оказались более эффективны в снижении риска развития хронической сердечной недостаточности (ХСН) и инсульта в сравнении с блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7].

Несмотря на то что в анализируемых исследованиях применялись тиазидные диуретики, в современных международных и отечественных рекомендациях к классу диуретиков, которые рекомендованы для лечения пациентов с АГ, отнесены также петлевые и калийсберегающие диуретики [8, 9]. Вместе с тем известны и недостатки длительного применения тиазидных диуретиков: достоверное повышение риска развития новых случаев сахарного диабета (СД) [10]; их эффективность и безопасность ограничена при значительном нарушении функции почек. Известно,

Частота применения разных классов АГП

Классы препаратов	Годы			
	2006 (n=7456)		2010 (n=8719)	
	Частота применения, %	Доля, %	Частота применения, %	Доля, %
Блокаторы РААС:	45,8		45,6	
• ИАПФ	31,9	22,3	31,1	22,4
• БРА	14,2	9,9	14,4	10,3
Все диуретики:	34,1	23,8	32,5*	23,3
• тиазиды	19,2		17,9*	
• петлевые	12,5		12,5	
• калийсберегающие	3,1		2,8	
β-АБ	26,9	18,8	26,9	19,3
АК	17,7	12,4	17,2	12,3
ФК	12,1	8,4	11,1	7,9

*p=0,03.

Примечание. БРА – блокаторы рецепторов ангиотензина II, АК – антагонисты кальция.

что тиазидные диуретики блокируют канальцевую реабсорбцию ионов натрия, проявляя свое терапевтическое действие, но только при условии сохраненной клубочковой фильтрации. Гипотензивный эффект тиазидов связан с компенсаторным снижением интрагломерулярного давления, развивающегося в ответ на подавление реабсорбции. Клинически это выражается некоторым увеличением уровня креатинина в крови. В условиях сниженной клубочковой фильтрации тиазидные диуретики неэффективны [1]. В этой связи с учетом распространенной коморбидности среди лиц с АГ (хроническая болезнь почек – ХБП, ХСН и др.) повышается значимость применения диуретиков других групп (петлевых, калийсберегающих), особенно новых препаратов (торасемид, эплеренон) [8, 9].

Таким образом, меняющиеся тенденции в доказательности клинических преимуществ и недостатков применения АГП разных классов влекут за собой изменения в предпочтении врачей и пациентов к использованию разных средств для терапии АГ. Большую значимость имеет проведение мониторинговых фармакоэпидемиологических исследований АГП в реальной практике, результаты которых также представляют серьезный материал для анализа их результативности и безопасности.

Фармакоэпидемиология применения диуретиков для лечения АГ

Изучение фармакоэпидемиологии АГП в США проводится регулярно. В современном ретроспективном когортном исследовании был проведен фармакоэпидемиологический анализ использования разных классов препаратов для начальной терапии пациентов с АГ, за период 2006–2010 гг. находившихся в рамках государственной программы медицинского обеспечения Medicare [11]. Основные клиничко-демографические характеристики участников исследования: возраст старше 65 лет (средний возраст 77 лет), мужчин менее 40%, сопутствующий СД 28,2%, ишемическая болезнь сердца (ИБС) – 17,4%, ХСН – 10,6%, ХБП – 11,9%, инсульт в анамнезе – 6,9%. Анализ фармакотерапии проводился по назначениям препаратов. Наиболее часто применяемыми АГП были диуретики, однако частота их назначения достоверно снижается в последние годы, преимущественно за счет тиазидов (см. таблицу).

Диуретики достоверно чаще назначались у пациентов с сопутствующей ХСН; вместе с тем частота использования петлевых диуретиков была достоверно выше в подгруппах лиц с ХСН, ХБП, ИБС, СД, инсультом в анамнезе, чем у больных, не имеющих этих состояний, тогда как частота применения тиазидов имела обратную зависимость при этих состояниях. В целом показано, что применение АГП для

стартовой терапии в 61,9% соответствует национальным рекомендациям по лечению АГ (JNC 8).

Изучение фармакоэпидемиологии АГП в России проводится в фармакоэпидемиологическом исследовании ПИФАГОР. Первое исследование было проведено в 2001–2002 гг. (ПИФАГОР I–II), II этап проводился в 2008 г. (ПИФАГОР III), результатами которых была оценка структуры и особенностей применяемых АГП, а также эффективности терапии АГ в реальной практике [12]. В 2013–2014 гг. завершен новый этап исследования ПИФАГОР IV; дизайн был основан на опросе пациентов с АГ (n=2533), обратившихся за медицинской помощью в лечебно-профилактическое учреждение. Основные клиничко-демографические характеристики лиц, участвовавших в исследовании: средний возраст составил 59,2 года; мужчин было 30%, сопутствующий СД – 21,8%, ИБС – 39,5%, ХСН – 29,1%, ХБП – 6,9%, инсульт в анамнезе – 8,4%. Анализ фармакотерапии, которую получают опрошенные пациенты с АГ, показал, что диуретики занимают лишь 3-е место после ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и β-адреноблокаторов (β-АБ) в общей структуре классов АГП. Так, доля диуретиков составляет 15,3% и в сравнении с данными 2008 г. она уменьшилась на 30% (рис. 1, 2).

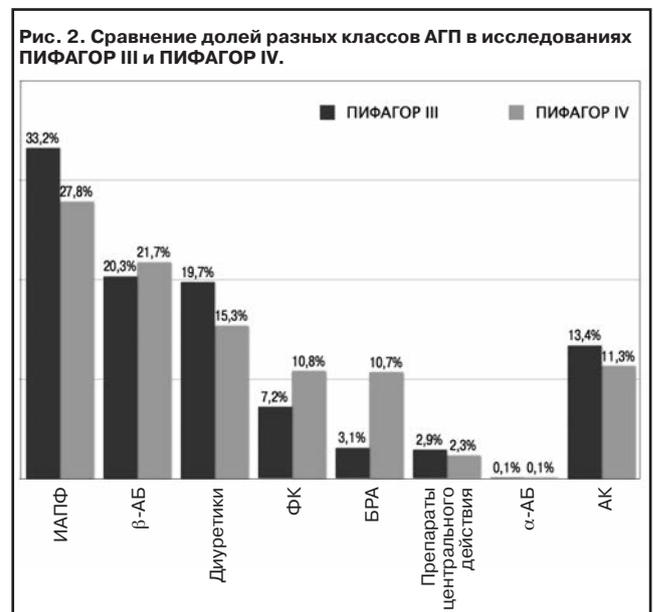
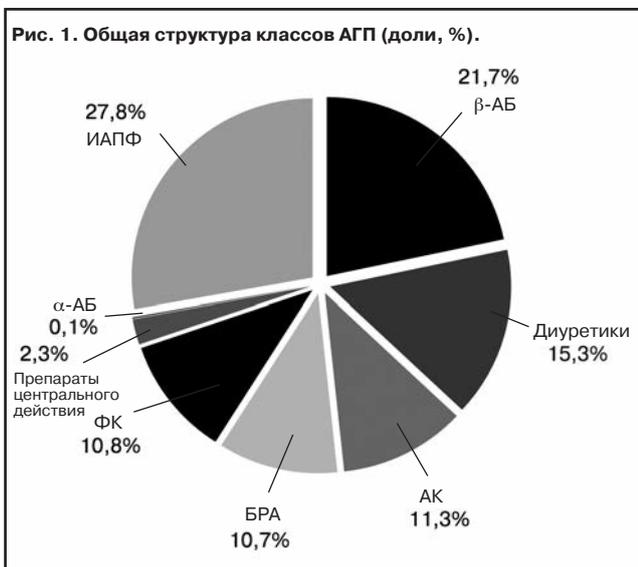
Аналогичные изменения отмечаются в частоте применения разных классов АГП: частота применения диуретиков имеет тенденцию к уменьшению с 40,8% в 2008 г. до 28,3% в 2013 г. (рис. 3).

Несмотря на уменьшение доли диуретиков, отмечается существенный рост в 1,5 раза доли фиксированных комбинаций (ФК) за период с 2008 до 2013 г., причем 3/4 из них представлены комбинациями на основе диуретиков, что увеличивает удельный вес этого класса.

Внутри всего класса диуретиков тиазиды составляют 75%, петлевые диуретики – 7,2%, калийсберегающие – 6,8% (рис. 4).

В сравнении с аналогичными данными 2008 г. наблюдается уменьшение доли тиазидов за счет увеличения доли петлевых диуретиков. Тиазиды представлены тиазидоподобным диуретиком индапамидом в обычной и ретардной лекарственных формах (суммарная доля 75%) и гипотиазидом. В группе петлевых диуретиков наибольшую долю имеет торасемид – его доля возросла с 1,5% в 2008 г. до 6,4% в 2013 г., тогда как доля фуросемида продолжает уменьшаться (8% – в 2002 г.; 3% – в 2008 г.; 0,8% – в 2013 г.), что связано с преимуществом торасемида в гипотензивной эффективности (рис. 5).

Анализ торговых наименований торасемида показал, что 85% препаратов представлены препаратом Диувер (то-





расемид); доля Диувера в структуре класса диуретиков составила 5,4% (рис. 6), а частота использования пациентами с АГ в общей структуре АГП – 1,5%.

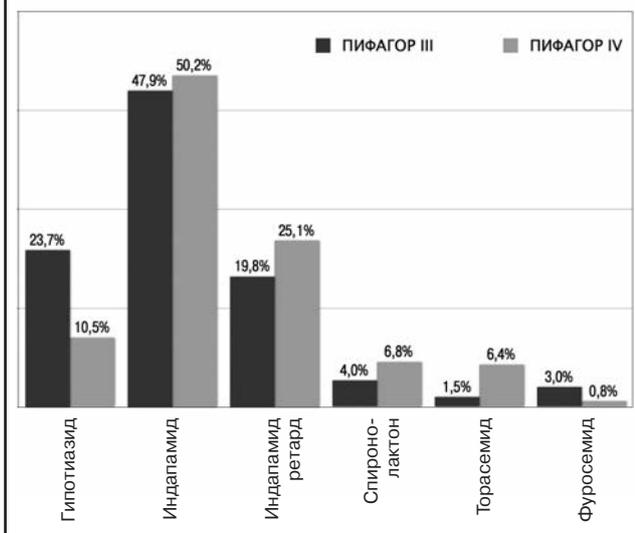
Петлевые диуретики не применялись пациентами с АГ в монотерапии, но использовались в комбинированной терапии при наличии сопутствующей ХСН и ХБП в соответствии с национальными рекомендациями по лечению АГ (Всероссийское научное общество кардиологов, 2010 г.) [13].



Эффективность торасемида в терапии АГ

Основной фармакологический эффект петлевых диуретиков связан с блокированием $\text{Na}^+/\text{K}^+/\text{Cl}^-$ -транспортной системы в мембранах эпителия восходящей петли Генле, что приводит к уменьшению реабсорбции ионов натрия и диурезу. Кроме того, петлевые диуретики увеличивают синтез простагландинов в почках, что оказывает вазодилатирующий эффект на почечные артериолы [14]. Эти эф-

Рис. 5. Сравнение долей препаратов внутри класса диуретиков.

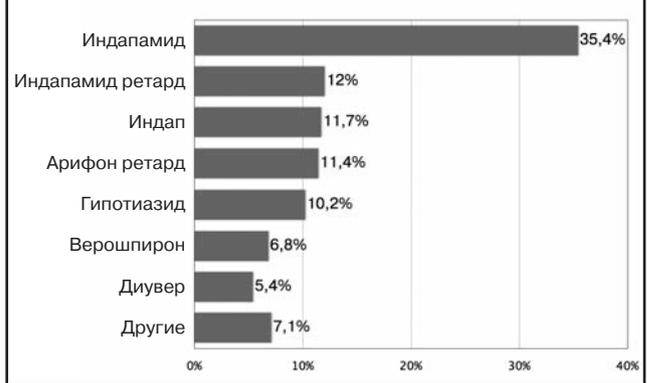


фекты участвуют в гипотензивной эффективности петлевых диуретиков. Гипотензивный эффект петлевых диуретиков является дозозависимым, и для лечения АГ применяются наименьшие дозы [15]. По данным Кохрановского метаанализа 9 плацебо-контролируемых клинических исследований (n=460), в которых оценивалась гипотензивная эффективность 5 петлевых диуретиков (фуросемида, пеританида и других, кроме торасемида), их применение в монотерапии в течение 8,8 нед не показало наличие выраженного достоверного снижения систолического артериального давления (САД) и диастолического – ДАД (-7,9/-4,4 мм рт. ст. соответственно) [16]. Ввиду отсутствия исследований по изучению отдаленной эффективности петлевых диуретиков у пациентов с АГ их не рекомендуется использовать в качестве стартовой терапии АГ. Важное значение имеет эффективность петлевых диуретиков при ХБП III–V стадии (снижение клиренса креатинина менее 30–40 мл/мин) [17].

Торасемид, являясь петлевым диуретиком, имеет фармакокинетические и фармакодинамические отличия от других препаратов данной группы в первую очередь в сравнении с фуросемидом [18]. В исследованиях было показано, что торасемид обладает более выраженным диуретическим и натрийуретическим эффектом при меньшей экскреции ионов калия по сравнению с эквивалентными дозами фуросемида. Это объясняется наличием дополнительного эффекта ингибирования активности альдостерона: торасемид подавляет секрецию альдостерона и препятствует его взаимодействию со специфическими рецепторами, в результате уменьшается уровень калийуреза. Торасемид относится к длительно действующим петлевым диуретикам в отличие от фуросемида, что позволяет избежать компенсаторной активации РААС. Кроме того, торасемид в отличие от фуросемида подавляет образование проколлагена 2-го типа в миокарде у пациентов с АГ и сопутствующей ХСН, что обеспечивает антифиброзное действие и тормозит ремоделирование миокарда [18].

Торасемид имеет отличия от тиазидов при лечении АГ. Гипотензивная эффективность торасемида проявляется в минимальных дозах 2,5–5 мг/сут, что было показано в исследованиях продолжительностью до 1 года. По степени снижения АД и уровню натрийуреза эти дозы сопоставимы с дозой тиазидного диуретика гидрохлортиазида в дозе 25 мг [18, 19]. Данная доза торасемида не вызывает значимых потерь калия в отличие от эквивалентных доз тиазидов, а при длительном применении у пациентов с АГ не вызывает негативных метаболических эффектов со стороны углеводного, липидного и пуринового обмена

Рис. 6. Сравнение долей торговых наименований внутри класса диуретиков.



[19, 20]. Эти данные нашли подтверждение в крупном когортном проспективном наблюдательном исследовании у 3074 лиц с неосложненной АГ, которые получали монотерапию торасемидом [21]. Подавляющее большинство больных (77%) получали терапию торасемидом в дозе 5 мг/сут в течение 6 мес. Снижение САД и ДАД составило 16,9 и 11,1 мм рт. ст. соответственно; целевого уровня АД достигли 42,2% пациентов; достоверных электролитных и метаболических нарушений обнаружено не было.

Заключение

Диуретики остаются важным классом среди АГП, имеющих большую доказательную базу эффективности. Развитие фармакологии привело к возникновению новых препаратов, обладающих существенно улучшенными фармакодинамическими свойствами; к их числу относится новый петлевой диуретик торасемид. Благодаря дополнительным эффектам торасемид занимает преимущественное место среди петлевых диуретиков в лечении АГ. По гипотензивной эффективности и безопасности торасемид не уступает тиазидным диуретикам, что позволяет применять его более широко в терапии АГ.

Литература/References

1. Fukuda M, Kimura G. Pathophysiology of antihypertensive therapy with diuretics. *Hypertens Res* 2006; 29: 645–53.
2. Collins R, Peto R, MacMahon S et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2: Short-term reductions in blood pressure: Overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet* 1990; 335: 827–38.
3. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 2009; 338: b1665.
4. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events. A systematic review. *Stroke* 2003; 34: 2741–9.
5. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289: 2534–4.
6. Wright JM, Musini VM. First-line drugs for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 8; 3: CD001841.
7. Xue H, Lu Z, Tang WL et al. First-line drugs inhibiting the renin angiotensin system versus other first-line antihypertensive drug classes for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 11; 1: CD008170.
8. Mancia G, Fagard R et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013; 31: 1281–357.
9. Российское медицинское общество по артериальной гипертонии (РМОАГ), Всероссийское научное общество кардиологов (ВНОК). Диагностика и лечение артериальной гипертонии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр), 2010. / Rossiiskoe meditsinskoe obshchestvo po arterial'noi gipertonii (RMOAG), Vserossiiskoe nauchnoe obshchestvo kardiologov (VNOK). Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertenzii. Rossiiskie rekomendatsii (chetvertyi peresmotr), 2010. [in Russian]

10. Elliott W, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–7.
11. Kent ST, Shimbo D, Huang L et al. Antihypertensive Medication Classes Used among Medicare Beneficiaries Initiating Treatment in 2007–2010. *PLoS ONE* 2015; 9(8): e105888. doi:10.1371/journal.pone.0105888.
12. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л., Галицкий А.А. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР III (опрос пациентов с АГ). Системные гипертензии. 2010; 2: 33–9. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L., Galitskiy A.A. Results of pharmacoepidemiological study of arterial hypertension PIFAGOR III (poll of patients with AH). *Systemic Hypertension*. 2010; 2: 33–9. [in Russian]
13. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации (четвертый пересмотр). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnosis and treatment of arterial hypertension. Russian recommendations (4th revision). *Systemic Hypertension*. 2010; 3: 5–26. [in Russian]
14. Girvin B, Johnston D. Diuretics: guide to properties and efficacy in hypertension. *Prescriber* 2010; 20 (23–24): 17–30.
15. Schmieder RE, Rockstroh JK. Efficacy of low dose loop diuretics in hypertension. *Cardiology* 1994; 84 (Suppl. 2): 36–42.
16. Musini VM, Rezapour P, Wright JM et al. Blood pressure lowering efficacy of loop diuretics for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8: CD003825.
17. KIDDOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 (Suppl. 1): S1–290.
18. Tamargo J, Segura J, Ruilope LM. Diuretics in the treatment of hypertension. Part 2: loop diuretics and potassium-sparing agents. *Exp Opin Pharmacother* 2014; 15 (5): 605–21.
19. Luft FC. Torasemide in the treatment of arterial hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993; 22 (Suppl. 3): S32–S39.
20. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. An update of its pharmacological properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 1995; 49: 121–42.
21. Coca A. Long term blood pressure control and metabolic disorders induced by torasemide in hypertension. *AJH* 2001; 14 (4): 116A.
22. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993; 7 (Suppl. 1): 63–8.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Леонова Марина Васильевна – д-р мед. наук, проф., чл.-кор. РАЕН, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова, проф. каф. клинической фармакологии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова. E-mail: anti23@mail.ru

DIUV-RU-00010-DOK-14082016

Статья публикуется при финансовой поддержке ООО «Тева»

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

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

Боль в грудной клетке: актуальные вопросы клинической диагностики и лечения стенокардии

Д.И.Трухан^{✉1}, Е.Л.Давыдов²

¹ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644099, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;

²ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России. 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

Проблема правильной диагностической трактовки боли в грудной клетке является одной из наиболее сложных и актуальных в клинике внутренних болезней. По частоте встречаемости преобладают кардиологические причины (стенокардия, инфаркт миокарда) боли в грудной клетке. В статье рассмотрены актуальные вопросы клинической диагностики стенокардии и один из важных аспектов лекарственной терапии – антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты.

Ключевые слова: боль в грудной клетке, стенокардия, диагностика, лечение, ацетилсалициловая кислота.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Боль в грудной клетке: актуальные вопросы клинической диагностики и лечения стенокардии. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 28–33.

Chest pain: current issues clinical diagnosis and treatment of angina pectoris

D.I.Trukhan^{✉1}, E.L.Davydov²

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;

²V.F.Voino-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 660022, Russian Federation, Krasnoyarsk, ul. Partizana Zhelezniaka, d. 1

The problem of proper diagnostic interpretation of chest pain is one of the most complex and urgent in internal medicine. According to the frequency of occurrence is dominated cardiac causes (angina pectoris, myocardial infarction), chest pain. The article deals with current issues of clinical diagnosis of angina pectoris and one of the important aspects of drug therapy – antiplatelet therapy with acetylsalicylic acid.

Key words: pain in the chest, angina pectoris, diagnosis, treatment, acetylsalicylic acid.

✉dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Davydov E.L. Chest pain: current issues clinical diagnosis and treatment of angina pectoris. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 28–33.

В современной клинической практике проблема правильной диагностической трактовки боли в грудной клетке является одной из наиболее актуальных и сложных. Это обусловлено многообразием заболеваний разных органов и систем, при которых боль в грудной клетке – ведущий клинический симптом, и возможным атипичным течением этих болезней, что в итоге может приводить к диагностическим ошибкам. Боль в грудной клетке может быть проявлением заболеваний не только сердечно-сосудистой системы, но и органов дыхания [1], желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [2–6], центральной и периферической нервной системы [7, 8], костно-мышечно-суставной системы [9–12].

У пациентов с болью в грудной клетке необходимо проводить дифференциальную диагностику с широким спектром заболеваний (см. таблицу). Прежде всего следует исключить urgentные, жизнеугрожающие заболевания и состояния, сопровождающиеся болями в грудной клетке: ин-

фаркт миокарда, расслаивающая аневризма аорты, тампонада перикарда, тромбоэмболия легочной артерии, пневмоторакс, синдромы Бурхаве и Мэллори–Вейсса.

По частоте встречаемости преобладают кардиологические причины (стенокардия, инфаркт миокарда и т.д.) боли в грудной клетке [13–19].

Стенокардия – клинический синдром, проявляющийся чувством стеснения или болью в грудной клетке сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще за грудиной и может иррадиировать в левую руку, шею, нижнюю челюсть, эпигастральную область. Боль провоцируется физической нагрузкой, выходом на холод, обильным приемом пищи, эмоциональным стрессом, проходит в покое, купируется в течение нескольких секунд или минут при приеме нитроглицерина.

Стенокардия обусловлена преходящей ишемией миокарда и развивается при несоответствии между потреб-

Наиболее частые причины возникновения болей в грудной клетке

Сердечно-сосудистые		Легочные	Гастроэнтерологические	Костно-мышечно-суставные	Нервно-психические
ишемические	неишемические				
ИБС (стенокардия, инфаркт миокарда), коронарит (при миокардите, острой ревматической лихорадке, системной красной волчанке, дерматомиозите)	Расслаивающая аневризма аорты, тромбоэмболия легочной артерии, гипертрофическая кардиомиопатия, аортальный стеноз, перикардит, инфекционный эндокардит, кардиалгия (при миокардите, острой ревматической лихорадке, пороках сердца и других заболеваниях сердца)	Пневмоторакс, плеврит, рак легкого, пневмония	Болезни пищевода: синдром Бурхаве, синдром Мэллори–Вейсса, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, дивертикулы пищевода, инфекционный эзофагит, ахалазия кардии, эзофагоспазм, опухоли пищевода, грыжа пищеводного отверстия диафрагмы. Другие заболевания ЖКТ: язвенная болезнь желудка, рак кардиального отдела желудка, хроническая ишемическая болезнь органов пищеварения, гепато- и спленомегалия, холецистокардиальный синдром (при желчнокаменной болезни, холецистите, дисфункциях билиарного тракта)	Дорсопатия (остеохондроз позвоночника), миозит, миофиброзит, плечевой плексит, синдром передней лестничной мышцы, остеомиелит и травма ребер и грудины, синдром Титце. Другие причины: межреберная невралгия, опоясывающий лишай (до стадии высыпания)	Состояние тревоги и беспокойства: соматоформная вегетативная дисфункция сердца и сердечно-сосудистой системы (нейроциркуляторная дистония), психогенная кардиалгия, гипервентиляция, панические расстройства, первичная фобия. Аффективные состояния: депрессия, соматогенный невроз

ностью миокарда в кислороде и его доставкой коронарным кровотоком. В подавляющем большинстве случаев стенокардия – проявление ишемической болезни сердца (ИБС) – хронического заболевания, характеризующегося абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения коронарных артерий сердца. Морфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий.

В течение многих лет ИБС является главной причиной смертности населения во многих экономически развитых странах. В России в 2013 г., по данным Росстата [20], смертность, обусловленная сердечно-сосудистой патологией, составила порядка 55% от общего числа умерших (более полумиллиона человек). В данной категории лидируют ИБС (29%) и цереброваскулярные заболевания (17%). Только 40% смертельных случаев, связанных с нарушениями в работе органов кровообращения, соотносятся с возрастными особенностями. В 60% случаев из-за подобных нарушений умирают люди, у которых сосуды и сердце по идее должны быть неизношенными и крепкими [20, 21]. В странах Западной Европы, США, Канаде, Австралии в течение последних десятилетий наметилась устойчивая тенденция к снижению смертности от ИБС, что резко отличается от ситуации в России, где некоторое снижение этого показателя отмечено лишь в последние 2 года [22, 23].

Основным действующим лицом в профилактике, диагностике и лечении пациентов с ИБС остается врач первого контакта (терапевт и врач общей практики). И, несмотря на кажущуюся общеизвестность проблемы ИБС, тем не менее в вопросах диагностики и лечения ИБС остается целый ряд важных аспектов, на которые не всегда обращают внимание врачи первого контакта.

У 50% больных с ИБС стенокардия служит первым проявлением заболевания. В популяции только 40–50% больных стенокардией знают о своем заболевании, у остальных 50–60% оно остается нераспознанным.

Основной клинический симптом заболевания – приступ боли сжимающего, давящего характера, которая локализуется чаще за грудиной (в верхней или средней ее части, реже – слева около грудины) и может преимущественно иррадиировать в левую руку, плечо, лопатку, шею, нижнюю челюсть. Боль провоцируется физической нагрузкой, выходом на холод, обильным приемом пищи, эмоциональным стрессом, проходит в покое, купируется в течение нескольких секунд или минут при приеме нитроглицерина.

Болевые ощущения в груди можно классифицировать в зависимости от локализации, провоцирующих и купирующих факторов: типичная стенокардия, вероятная (атипичная) стенокардия, кардиалгия (некоронарогенная боль в груди).

Для типичной стенокардии характерны 3 признака:

- 1) загрудинная боль или дискомфорт определенного характера и продолжительности;
- 2) возникает при физической нагрузке или эмоциональном стрессе;
- 3) проходит в покое или после приема нитроглицерина.

При атипичной стенокардии присутствуют 2 из 3 перечисленных признаков. Для кардиалгии (несердечной боли) типично наличие одного или ни одного из перечисленных признаков.

К основным факторам, провоцирующим боль в груди, относятся:

- физическая нагрузка – быстрая ходьба, подъем в гору или по лестнице, перенос тяжестей;
- повышение артериального давления;
- холод;
- обильный прием пищи;
- эмоциональный стресс.

Интенсивность боли может быть различна: от умеренной до выраженной, заставляющей пациентов стонать или

даже кричать. Боль длится около 3–5 мин, редко – до 10 мин. Считается, что боль при стенокардии нарастает постепенно в виде следующих друг за другом усиливающихся приступов жжения и сжатия, достигает максимума и затем быстро исчезает. Длительность нарастания боли всегда значительно превышает длительность ее исчезновения. Характерен симптом «сжатого кулака» – для описания своих ощущений пациент кладет на грудь кулак или ладонь.

Во время приступа больной может ощущать страх смерти, замирает, старается не двигаться. Лицо бледное с цианотическим оттенком и страдальческим выражением, конечности холодные. Гиперестезия кожи в области сердца. Обычно боль проходит через 3–5 мин в покое или в течение нескольких секунд или минут после сублингвального приема нитроглицерина (таблетки или аэрозоль).

В диагностике и последующей курации пациентов с ИБС необходимо активно выявлять признаки состояний и заболеваний, которые могут провоцировать ишемию или усугублять ее течение.

Основные состояния, провоцирующие или усугубляющие ишемию:

- Повышающие потребление кислорода:
 - сердечные: аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, тахикардия;
 - несердечные: артериальная гипертензия, гипертермия, гиперфункция щитовидной железы, интоксикация симпатомиметиками (например, лекарственными препаратами или кокаином), эмоциональное возбуждение, артериовенозная фистула.
- Снижающие поступление кислорода:
 - сердечные: врожденные и приобретенные пороки сердца, систолическая и/или диастолическая дисфункция левого желудочка;
 - несердечные: гипоксия, анемия, гипоксемия, пневмония, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких, легочная гипертензия, синдром ночного апноэ, гиперкоагуляция, тромбоцитоз, полицитемия.

При осмотре пациентов можно выявить признаки нарушения липидного обмена: ксантомы, ксантелазмы, краевое помутнение роговицы («старческая дуга») – и стенозирующего поражения магистральных артерий (сонных, подключичных и др.).

При объективном обследовании необходимо оценить индекс массы тела и объем талии/окружность бедер, определить частоту сердечных сокращений (ЧСС), параметры пульса, артериальное давление на обеих руках. Проводят аускультацию сердца для выявления шумов, характерных для аортального стеноза или гипертрофической обструктивной кардиомиопатии (могут проявляться симптомами стенокардии). Во время физической нагрузки, иногда в покое, при аускультации могут прослушиваться III или IV сердечные тоны, а также систолический шум на верхушке сердца как признак ишемической дисфункции папиллярных мышц и митральной регургитации.

Минимальный перечень лабораторных показателей при первичном обследовании больного с подозрением на ИБС и стенокардию включает общий анализ крови (гемоглобин), определение концентрации глюкозы, развернутого липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды высокой и низкой плотности, триглицериды) натоцак, активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, креатинина.

К дополнительным лабораторным показателям, позволяющим оценить патогенез заболевания и его прогноз, относятся:

- субфракции холестерина (аполипопротеин А, В), липопротеин;

- параметры гемостаза (тромбоциты крови, активированное частичное тромбопластиновое время, время свертываемости, фибриноген и др.);
- С-реактивный белок;
- при наличии ожирения желательное проведение теста с нагрузкой глюкозой, определение уровня гликированного гемоглобина;
- показатели функции щитовидной железы;
- NT-proBNP – концевой фрагмент мозгового натрийуретического пептида.

При наличии признаков нестабильности или острого коронарного синдрома определяются маркеры повреждения миокарда (тропонин Т, I).

К основным **инструментальным методам диагностики** относятся электрокардиография, эхокардиография, нагрузочные стресс-тесты. Дополняют диагностику стресс-визуализирующие исследования, коронарная ангиография (КАГ), сцинтиграфия миокарда, однофотонная эмиссионная томография миокарда, компьютерная томография.

Морфологическим субстратом стенокардии практически всегда являются атеросклеротические сужения коронарных артерий. В рекомендациях Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) по стабильной ИБС 2013 г. [24] выделены формы стенокардии с «нормальными» коронарными артериями. Болевой синдром в этой группе пациентов может быть различным:

- 1) ангинозный приступ с типичными клиническими характеристиками, но более продолжительный по времени, без четкой связи с физической нагрузкой и отрицательным результатом стресс-тестов (микроваскулярная стенокардия);
- 2) типичный ангинозный приступ по локализации и продолжительности, но боль возникает преимущественно в покое (вазоспастическая стенокардия);
- 3) боль может охватывать небольшую часть левой половины грудной клетки, может быть спровоцирована пальпацией, продолжаться от нескольких часов до нескольких дней и не купироваться приемом нитроглицерина (неангинальная боль, часто связана с патологией опорно-двигательного аппарата).

У этих пациентов коронароангиография не выявляет атеросклероза эпикардиальных артерий, что указывает на нарушение функции (коронарного резерва) микрососудов. Основной причиной микроваскулярной стенокардии является дисфункция коронарных микрососудов, определяемая как аномальный ответ коронарной микроциркуляции на вазоконстрикторные и вазодилатирующие стимулы, поэтому боль в большинстве случаев провоцируется эмоциональным напряжением, тогда как толерантность к физической нагрузке часто остается высокой. Нередко болевой синдром сочетается с признаками тревожно-мнительного состояния, эмоциональной лабильностью, раздражительностью [25].

Не следует забывать и об атипичных проявлениях стенокардии (эквивалентах стенокардии), которые, как правило, связаны с физической или эмоциональной нагрузкой [17, 26] и к которым относятся:

- приступ одышки (удушья) при физической нагрузке без признаков сердечной недостаточности;
- кашель при быстрой ходьбе;
- приступ кардиальной (сердечной) астмы;
- приступ сердцебиения (аритмии) на высоте физической нагрузки;
- приступ общей слабости;
- приступ мышечной слабости левой руки;
- жжение в пищеводе (изжога);
- локализация боли только в типичных зонах иррадиации: шея, нижняя челюсть (зубы), IV и V пальцы левой руки;

- локализация боли только в атипичных зонах иррадиации: правая половина грудной клетки, правая нога.

Необходимо учитывать, что значительная часть эпизодов ишемии миокарда может проходить без симптомов стенокардии или ее эквивалентов, вплоть до развития безболевой инфаркта миокарда.

Безболевая ишемия миокарда. По данным Фремингемского исследования, до 25% случаев инфаркта миокарда впервые диагностируются только при ретроспективном анализе серии электрокардиограмм (ЭКГ), причем в 1/2 случаев эти инфаркты полностью бессимптомны. Выраженный атеросклероз коронарных артерий может протекать бессимптомно и обнаруживается только на аутопсии у лиц, умерших внезапно. С высокой степенью вероятности можно предполагать наличие безболевой ишемии миокарда (ББИМ) у лиц без клинических признаков ИБС, но с несколькими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний. При множественных факторах риска рекомендуется проведение пробы с физической нагрузкой или суточное мониторирование ЭКГ, а при обнаружении ББИМ необходимо углубленное обследование вплоть до КАГ.

Наличие ББИМ является неблагоприятным прогностическим признаком. Повреждающее действие ишемии на миокард определяется не наличием боли, а выраженностью и продолжительностью нарушения его перфузии. Выделяются два типа ББИМ: 1-й тип (только ББИМ) и 2-й тип (сочетание ББИМ и болевых эпизодов ишемии миокарда) [27].

ББИМ 1-го типа наблюдается приблизительно у 18% лиц с доказанным при КАГ коронарным атеросклерозом. По результатам суточного мониторирования ЭКГ, большинство эпизодов ББИМ возникает в дневное время (7:30–19:30), что связано с увеличением средней ЧСС во время активной деятельности. Иногда эпизоды ББИМ регистрируются в ночные часы, на фоне нормальной и даже сниженной ЧСС.

В диагностике и оценке тяжести ББИМ нагрузочные пробы и суточное мониторирование ЭКГ дополняют друг друга. Тредмил-тест, велоэргометрическая проба, чреспищеводная кардиостимуляция позволяют обнаружить ББИМ и охарактеризовать ее связь с артериальным давлением, ЧСС, физической нагрузкой. Одновременное выполнение нагрузочной эхокардиографии и перфузионной сцинтиграфии миокарда позволяет выявить гипоперфузию и нарушение сократительной функции миокарда. Суточное мониторирование ЭКГ фиксирует общее количество и длительность эпизодов ББИМ, а также случаи ББИМ в ночные часы и вне связи с физической нагрузкой.

ББИМ 2-го типа встречается значительно чаще, чем 1-го. Даже у лиц с типичной стенокардией около 50% эпизодов ишемии миокарда бессимптомны. У больных сахарным диабетом этот показатель несколько выше.

Сочетанные варианты боли в грудной клетке. При проведении дифференциальной диагностики боли в грудной клетке необходимо помнить, что достаточно часто имеются миксты (от латинского *mixtio* – смешивание) болевых синдромов. В клинической практике можно выделить два варианта микстов. Если у пациента имеется ряд причинных факторов развития болевого синдрома, которые дают о себе знать последовательно, следует говорить о болевом синдроме последовательного характера. В ситуации, когда текущий болевой синдром является многокомпонентным, его следует рассматривать как комбинированный. Это необходимо учитывать при интерпретации боли в грудной клетке у пациентов среднего и пожилого возраста, например, имеющих доказанные рентгенологические изменения позвоночника. Ориентация врача на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи на подоб-

ную доказанность «вертеброгенности» болевого синдрома может привести к поздней диагностике ИБС.

Подходы к лечению

К основным целям лечения стенокардии относятся: улучшение прогноза и увеличение продолжительности жизни (предупреждение инфаркта миокарда и внезапной сердечной смерти), улучшение качества жизни в результате уменьшения выраженности стенокардии.

Существующая в настоящее время схема лечения больного с ИБС включает 2 блока: профилактика осложнений, предупреждение развития инфаркта миокарда и сердечной недостаточности и профилактика развития стенокардии (ишемии миокарда), или антиангинальная терапия. Схема лечения, получившая название «оптимальная медикаментозная терапия» (антиагреганты, статины, блокада ренин-ангиотензин-альдостероновой системы + антиангинальные препараты), должна применяться у всех больных с диагнозом стабильной ИБС, протекающей с приступами стенокардии [24, 28, 29].

Статины широко используют для снижения уровня холестерина в крови. Доказан антиатерогенный эффект статинов, отмечено снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний при их назначении как средства для первичной и вторичной профилактики – они увеличивают продолжительность жизни, улучшая при этом качество жизни. Статины оказывают благоприятный эффект и на функцию эндотелия сосудов, систему гемостаза и некоторые иммунологические параметры.

Применение *ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента* целесообразно у больных стенокардией в сочетании с артериальной гипертензией, сахарным диабетом, сердечной недостаточностью, бессимптомной дисфункцией левого желудочка или перенесенным инфарктом миокарда.

β-Адреноблокаторы (β-АБ) целесообразно назначать всем больным стабильной стенокардией, если нет противопоказаний к их использованию. Если пациент не переносил ранее инфаркт миокарда, то можно назначать любой препарат этой группы. Предпочтение следует отдавать все же кардиоселективным β-АБ, так как для них существует меньше противопоказаний и их прием обычно больные лучше переносят.

Антагонисты кальция (АК). Антиангинальным действием обладают обе подгруппы АК – дигидропиридины (нифедипин, нитрендипин, амлодипин) и недигидропиридины (верапамил и дилтиазем). Механизм действия этих двух групп АК существенно различается. В свойствах дигидропиридинов преобладает периферическая вазодилатация, в действиях недигидропиридинов – отрицательный хронотропный эффект. Недигидропиридиновые АК используют вместо β-АБ при наличии противопоказаний к их применению (обструктивные заболевания легких, выраженный атеросклероз периферических артерий нижних конечностей). Все АК назначаются только в виде препаратов II поколения – лекарственных форм пролонгированного действия, применяемых 1 раз в день.

Нитраты. Применяются три препарата этой группы – нитроглицерин и нитраты пролонгированного действия: изосорбида динитрат и изосорбида-5-мононитрат. Нитраты обладают выраженным антиангинальным действием (не уступая β-АБ и АК), однако при их регулярном приеме этот эффект может ослабевать или даже исчезать (развитие привыкания, или толерантности). Из нитратов пролонгированного действия препаратом выбора является изосорбида-5-мононитрат, у которого отсутствует одно из самых нежелательных свойств изосорбида динитрата – эффект первого прохождения через печень, что, несомненно, и определяет его высокую в сравнении с изосорбида динитратом биодоступность, контролируруемую фармакокинетику и на-

личие зависимости между биологическим действием и концентрацией препарата [26].

Одним из важных аспектов лекарственной терапии ИБС является антиагрегантная терапия. Однако не все врачи первого контакта в полной мере осознают роль назначения антиагрегантов для эффективной первичной и вторичной профилактики ИБС.

Ацетилсалициловая кислота (АСК) – одно из самых широко используемых и, возможно, наиболее полно изученных лекарственных средств в мире, которое по праву считается «золотым стандартом» в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. АСК в качестве «золотого стандарта» выбрана не случайно: она легко дозируется, относительно безопасна, побочные эффекты в результате длительного клинического применения хорошо известны и предсказуемы. Еще четверть века назад, несмотря на отсутствие четких доказательств эффективности антиагрегантов, обязательным правилом стало назначать препараты АСК почти любому больному, страдающему ИБС, перенесшему инфаркт миокарда или ишемическое нарушение мозгового кровообращения.

АСК относится к антиагрегантам, которые ингибируют метаболизм арахидоновой кислоты, и является по сути неселективным ингибитором циклооксигеназы (ЦОГ). Основной механизм действия АСК состоит в том, что препарат необратимо ингибирует ЦОГ-2 тромбоцитов и эндотелия сосудов, подавляя образование тромбоксана А₂ (мощного индуктора агрегации тромбоцитов и вазоконстрикции) – продукта метаболизма арахидоновой кислоты, а в больших дозах обратимо ингибирует и ЦОГ-1 (деагрегант и вазодилатор). АСК, как и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), действует на уровне метаболизма арахидоновой кислоты, в больших дозах (от 300 до 500 мг) одновременно блокирует синтез простаглиннов, что косвенно может поддерживать агрегационное состояние тромбоцитов в результате количественного уменьшения простаглиннов и их дезагрегационного эффекта. Существуют и иные механизмы действия АСК, которые отличают ее от других антиагрегантных препаратов и обуславливают ее уникальность. АСК оказывает ингибирующее влияние на образование фибрина через подавление образования тромбина (FII>FIIa) и функционального состояния фибриногена – FI (блокирует лизин в молекулах фибриногена). Одновременно АСК способна активировать фибринолиз через высвобождение активаторов плазминогена и «разрыхление» волокон фибрина.

В настоящее время существует более 100 рандомизированных клинических исследований, проведенных в разных странах Европы и Северной Америке (SPAF I, SPAF II, PPP, TPT, MAST-1, IST, CAST, SALT, CATS, CAPRIE, MATCH, CHARISMA и др.), доказавших терапевтическую и профилактическую эффективность АСК в разных дозах (от 50 до 1500 мг/сут) в лечении коронарных событий, нарушений мозгового кровообращения, заболеваний периферических артерий [30–33].

Длительный регулярный прием АСК больными стенокардией, особенно перенесшими инфаркт миокарда, снижает риск развития повторного инфаркта в среднем на 30%. В целом АСК можно признать препаратом, отличающимся хорошим профилем эффективности и безопасности, простотой применения, а также умеренной стоимостью [32–36].

Основной клинической проблемой применения АСК являются увеличение риска кровотечений (особенно у пожилых пациентов) и осложнения со стороны ЖКТ в виде развития диспептических расстройств и НПВП-гастропатии. Развитие эрозивно-язвенных изменений слизистой оболочки ЖКТ на фоне приема АСК в стандартизированных дозах, применяемых в кардиологической практике, является общеизвестным фактом.

В настоящее время оптимальным решением этой проблемы считается применение кишечнорастворимых форм АСК, например препарата Тромбо АСС®, что позволяет уменьшить раздражающее действие АСК на слизистую оболочку желудка и улучшить переносимость [32, 35, 36].

Тромбо АСС® рассматривается в качестве одного из препаратов выбора в группе препаратов АСК в целом ряде обзоров, посвященных применению препаратов АСК для лечения, первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний [35–45]. Эффективность и безопасность препарата Тромбо АСС® продемонстрирована и в ряде отечественных клинических исследований [46–49].

Препарат Тромбо АСС® зарегистрирован в странах Евросоюза и производится в соответствии со стандартами надлежащей производственной практики (Good Manufacturing Practice – GMP). Тромбо АСС® выпускается в таблетках, покрытых кишечнорастворимой пленочной оболочкой, содержащих соответственно 50 и 100 мг АСК. Принимать Тромбо АСС® желательно перед едой, запивая большим количеством жидкости. Препарат предназначен для длительного применения.

В дозе 50–100 мг/сут Тромбо АСС® применяется для первичной профилактики острого инфаркта миокарда при наличии факторов риска (таких как сахарный диабет, гиперлипидемия, артериальная гипертензия, ожирение, курение, пожилой возраст); вторичной профилактики инфаркта миокарда, стабильной и нестабильной стенокардии; профилактики инсульта (в том числе у пациентов с преходящим нарушением мозгового кровообращения); профилактики преходящего нарушения мозгового кровообращения.

В дозе 100–200 мг/сут Тромбо АСС® может использоваться для профилактики тромбозов после операций и инвазивных вмешательств на сосудах (например, аортокоронарное шунтирование, ангиопластика и стентирование коронарных артерий) и профилактики тромбоза глубоких вен и тромбозов легочной артерии и ее ветвей (например, при длительной иммобилизации в результате обширного хирургического вмешательства).

Литература/References

- Багешева Н.В., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Боль в грудной клетке. В фокусе – заболевания органов дыхания. Consilium Medicum. 2013; 11: 37–40. / Bagisheva N.V., Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bol' v grudnoi kletke. V fokuse – zabolevaniia organov dykhaniia. Consilium Medicum. 2013; 11: 37–40. [in Russian]
- Ивашкин В.Т., Трухманов А.С., Драпкина О.М., Сторонова О.А. Эзофагогенные и коронарогенные боли в грудной клетке: проблемы дифференциальной диагностики. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2002; 1: 68–72. / Ivashkin V.T., Trukhmanov A.S., Drapkina O.M., Storonova O.A. Ezofagogennye i koronarogennye boli v grudnoi kletke: problemy differentsial'noi diagnostiki. Ros. zhurn. gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii. 2002; 1: 68–72. [in Russian]
- Маев И.В., Юренев Г.Л. Боли в области сердца, не связанные с кардиальной патологией. Причины, механизмы и тактика врача. Consilium Medicum. 2011; 1: 80–4. / Maev I.V., Iurenev G.L. Bol' v oblasti serdtsa, ne svyazannnye s kardial'noi patologiei. Prichiny, mekhanizmy i taktika vracha. Consilium Medicum. 2011; 1: 80–4. [in Russian]
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Боль в области желудка: вопросы дифференциальной диагностики. Справ. поликлин. врача. 2013; 2: 7–10. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Bol' v oblasti zheludka: voprosy differentsial'noi diagnostiki. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 2: 7–10. [in Russian]
- Трухан Д.И., Тарасова Л.В., Багешева Н.В. Боль в грудной клетке, связанная с заболеваниями органов пищеварения. Дневник Казанской мед. школы. 2014; 1: 49–54. / Trukhan D.I., Tarasova L.V., Bagisheva N.V. Bol' v grudnoi kletke, svyazannaia s zabolevaniiami organov pishchevarenia. Dnevnik Kazanskoi med. shkoly. 2014; 1: 49–54. [in Russian]
- Трухан Д.И. Дифференциальный диагноз боли в грудной клетке: в фокусе – заболевания органов пищеварения. Consilium Medicum. 2015; 1: 63–7. / Trukhan D.I. Differentsial'nyi diaznoz boli v grudnoi kletke: v fokuse – zabolevaniia organov pishchevarenia. Consilium Medicum. 2015; 1: 63–7. [in Russian]
- Путилина М.В. Вертеброгенная боль в груди. Неврология и ревматология. 2011; 2: <http://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2011/> / Putilina M.V. Ver-tebrogennaia bol' v grudi. Nevrologia i revmatologiya. 2011; 2: <http://con-med.ru/magazines/neurology/neurology-02-2011/> [in Russian]
- Шостак Н.А., Правдюк Н.Г. Боль в шее – мультидисциплинарная проблема: диагностика, подходы к терапии. Consilium Medicum. 2012; 2: 75–8. / Shostak N.A., Pravdiuk N.G. Bol' v shее – mul'tidistsiplinarnaia problema: diagnostika, podkhody k terapii. Consilium Medicum. 2012; 2: 75–8. [in Russian]

9. Мусалатов Х.А., Бровкин С.В., Ченский А.Д. Псевдокардиальный (вертеброкардиальный) синдром (клиника, диагностика, лечение и профилактика). Мед. помощь. 2001; 5: 40–2. / Musalotov Kh.A., Brovkin S.V., Chenskii A.D. Pseudokardial'nyi (vertebrokardial'nyi) sindrom (klinika, diagnostika, lechenie i profilaktika). Med. pomoshch'. 2001; 5: 40–2. [in Russian]
10. Путилина М.В. Некоторые аспекты диагностики и лечения вертеброгенной боли в груди. Фарматека. 2008; 11: 30–5. / Putilina M.V. Nekotorye aspekty diagnostiki i lecheniia vertebrogennoi boli v grudi. Farmateka. 2008; 11: 30–5. [in Russian]
11. Шмырев В., Васильев А., Васильева В. Синдром торакалгии в клинической практике. Врач. 2009; 12: 66–9. / Shmyrev V., Vasil'ev A., Vasil'eva V. Sindrom torakalgii v klinicheskoi praktike. Vrach. 2009; 12: 66–9. [in Russian]
12. Трухан Д.И., Филимонов С.Н., Викторова И.А. Клиника, диагностика и лечение основных ревматических заболеваний. СПб: СпецЛит, 2014. / Trukhan D.I., Filimonov S.N., Viktorova I.A. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh revmaticheskikh zabolevaniy. SPb: SpetsLit, 2014. [in Russian]
13. Марцевич С.Ю. Острая боль в груди. Consilium Medicum. 2000; 11: 444–7. / Martsevich S.Yu. Ostraya bol' v grudi. Consilium Medicum. 2000; 11: 444–7. [in Russian]
14. Морозова Т., Лapidус Н. Хронические боли в левой половине грудной клетки. Врач. 2004; 7: 56–9. / Morozova T., Lapidus N. Khronicheskie boli v levei polovine grudnoi kletki. Vrach. 2004; 7: 56–9. [in Russian]
15. Сумароков А.В. Дифференциальный диагноз болей в грудной клетке. Атмосфера. Кардиология. 2003; 2: 17–9. / Sumarokov A.V. Differentsial'nyi diaznos bolei v grudnoi kletke. Atmosfera. Kardiologiya. 2003; 2: 17–9. [in Russian]
16. Самойленко В.В. Современные представления о кардиалгии. Фарматека. 2012; 9: 27–35. / Samoilenko V.V. Sovremennye predstavleniia o kardialgii. Farmateka. 2012; 9: 27–35. [in Russian]
17. 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]
18. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Роль врача первого контакта в профилактике, диагностике и лечении ишемической болезни сердца. Справ. поликлини. врача. 2013; 12: 8–12. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Rol' vracha pervogo kontakta v profilaktike, diagnostike i lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 12: 8–12. [in Russian]
19. Ногаллер А. Боль в области сердца (клиническая оценка). Врач. 2014; 2: 87–8. / Nogaller A. Bol' v oblasti serdtsa (klinicheskaiia otsenka). Vrach. 2014; 2: 87–8. [in Russian]
20. 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]
21. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Оптимизация лекарственной терапии ишемической болезни сердца и артериальной гипертензии: выбор ингибитора ангиотензинпревращающего фермента. Системные гипертензии. 2014; 1: 73–7. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Optimizatsiia lekarstvennoi terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa i arterial'noi gipertenzii: vybor inhibitora angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta. Sistemnye gipertenzii. 2014; 1: 73–7. [in Russian]
22. Трухан Д.И. Миокардиальный цитопротектор триметазидин МВ как важный компонент комплексной терапии ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2014; 10: 86–92. / Trukhan D.I. Miokardial'nyi tsitoprotektor trimetazidin MV kak vazhnyi komponent kompleksnoi terapii ishemicheskoi bolezni serdtsa i khronicheskoi serdchnoi nedostatocnosti. Consilium Medicum. 2014; 10: 86–92. [in Russian]
23. Трухан Д.И. Терапевтические возможности миокардиального цитопротектора триметазидина МВ в лечении ишемической болезни сердца. CardioSomatika. 2014; 3–4: 41–7. / Trukhan D.I. Terapevticheskie vozmozhnosti miokardial'nogo tsitoprotektora trimetazidina MV v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. CardioSomatika. 2014; 3–4: 41–7. [in Russian]
24. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013. Рос. кардиол. журн. 2014; 7. / Rekomendatsii po lecheniiu stabil'noi ishemicheskoi bolezni serdtsa. ESC 2013. Ros. kardiol. zhurn. 2014; 7. [in Russian]
25. Юсупова А.О., Щендрыгина А.А., Привалова Е.В., Беленков Ю.Н. Микроваскулярная стенокардия. Кардиология. 2014; 4: 51–9. / Iusupova A.O., Shchendrygina A.A., Privalova E.V., Belenkov Yu.N. Mikrovaskuliarnaia stenokardiia. Kardiologiya. 2014; 4: 51–9. [in Russian]
26. Харьков Е.И., Давыдов Е.Л. Опыт 2-месячной терапии больных нестабильной стенокардией изосорбид-5-мононитратом. Рос. кардиол. журн. 2007; 2: 91–4. / Khar'kov E.I., Davydov E.L. Opyt 2-mesiachnoi terapii bol'nykh nestabil'noi stenokardiee izosorbida-5-moionitratom. Ros. kardiol. zhurn. 2007; 2: 91–4. [in Russian]
27. Татарченко И.П., Позднякова Н.В., Мордовина А.Г., Морозова О.И. Безболевого ишемия миокарда: понятие, возможности диагностики в практике терапевта. Справ. поликлини. врача. 2013; 10: 24–8. / Tatarchenko I.P., Pozdniakova N.V., Morodovina A.G., Morozova O.I. Bezbolevoi ishemii miokarda: poniatie, vozmozhnosti diagnostiki v praktike terapevta. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 10: 24–8. [in Russian]
28. Глезер М.Г., Асташкин Е.И., Новикова М.В. Лечение стабильной стенокардии: современное состояние вопроса. Фарматека. 2013; 18: 31–8. / Glezer M.G., Astashkin E.I., Novikova M.V. Lechenie stabil'noi stenokardii: sovremennoe sostoianie voprosa. Farmateka. 2013; 18: 31–8. [in Russian]
29. Карпов Ю.А. Стабильная стенокардия: оптимальная медикаментозная терапия. Справ. поликлини. врача. 2014; 11: 60–4. / Karpov Yu.A. Stabil'naia stenokardiia: optimal'naia medikamentoznaia terapiia. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 11: 60–4. [in Russian]
30. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. BMJ 2002; 324 (7329): 71–86.
31. Patrono C, Rocca B. Aspirin: promise and resistance in the new millennium. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2008; 28: 25–32.
32. Воробьева Н.М. Влияние лекарственной формы ацетилсалициловой кислоты на безопасность длительного лечения. Consilium Medicum. 2014; 10: 103–8. / Vorob'eva N.M. Vliianie lekarstvennoi formy atsetilsalitsilovoi kisloty na bezopasnost' dlitel'nogo lecheniia. Consilium Medicum. 2014; 10: 103–8. [in Russian]
33. Верейна Н.К., Чулков В.С. Ацетилсалициловая кислота – «палитра возможностей» в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2015; 5. URL: http://rmj.ru/articles_10080.htm / Vereina N.K., Chulkov V.S. Atsetilsalitsilovaia kisloti – «palitra vozmozhnostei» v profilaktike i lechenii serdchno-sosudistykh zabolevaniy. RMZh. 2015; 5. URL: http://rmj.ru/articles_10080.htm [in Russian]
34. Трухан Д.И., Викторова И.А. Ишемическая болезнь сердца. Методическое пособие для практических врачей в рамках научно-исследовательской, образовательной, оздоровительной программы «ПЕРСПЕКТИВА». Национальное общество «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация». М., 2012. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Ishemicheskaiia bolezni' serdtsa. Metodicheskoe posobie dlia prakticheskikh vrachei v ramkakh nauchno-issledovatel'skoi, obrazovatel'noi, ozdorovitel'noi programmy «PERSPEKTIVA». Natsional'noe obshchestvo «Kardiovaskuliarnaia profilaktika i reabilitatsiia». M., 2012. [in Russian]
35. Боровков Н.Н., Боровкова Н.Ю. Ацетилсалициловая кислота остается «золотым стандартом» антиагрегантной терапии стабильной стенокардии. Справ. поликлини. врача. 2014; 2: 26–8. / Borovkov N.N., Borovkova N.Yu. Atsetilsalitsilovaia kisloti ostaetsia «zolyotym standartom» antiagregantnoi terapii stabil'noi stenokardii. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 2: 26–8. [in Russian]
36. Морозова Т.Е., Ших Н.В. Ацетилсалициловая кислота в клинической практике. Справ. поликлини. врача. 2014; 11: 22–5. / Morozova T.E., Shikh N.V. Atsetilsalitsilovaia kisloti v klinicheskoi praktike. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 11: 22–5. [in Russian]
37. Белоусов Д.Ю., Медников О.И. Потребность и потребление антиромбоцитарных препаратов у постинфарктных больных в РФ. Качественная клин. практика. 2003; 1: 60–70. / Belousov D.Yu., Mednikov O.I. Potrebnost' i potreblenie antirombotsitarnykh preparatov u postinfarktnykh bol'nykh v RF. Kachestvennaia klin. praktika. 2003; 1: 60–70. [in Russian]
38. Куликов А.Ю., Крысанов И.С. Фармакоэкономический анализ антиагрегантной терапии у пациентов с ИБС и высоким риском гастропатии. Клин. фармакология и терапия. 2007; 6: 1–6. / Kulikov A.Yu., Krysanov I.S. Farmakoeconomicheskii analiz antiagregatsionnoi terapii u patientsov s IBS i vysokim riskom gastropatii. Klin. farmakologiya i terapiia. 2007; 6: 1–6. [in Russian]
39. Косарев В.В., Бабанов С.А. Клиническая фармакология современных антиагрегантов и их место в фармакотерапии ишемической болезни сердца и ассоциированных состояний. РМЖ. 2013; 27. URL: http://rmj.ru/articles_8978.htm / Kosarev V.V., Babanov S.A. Klinicheskaiia farmakologiya sovremennykh antiagregantov i ikh mesto v farmakoterapii ishemicheskoi bolezni serdtsa i asotsirovannykh sostoianii. RMZh. 2013; 27. URL: http://rmj.ru/articles_8978.htm [in Russian]
40. Гороховская Г.Н., Юн В.Л. Антиромбоцитарная терапия: современное представление и комплексный подход к проблеме атеротромбоза. РМЖ. 2013; 34: 41. / Gorokhovskaiia G.N., Iun V.L. Antitrombotsitarnaia terapiia: sovremennoe predstavlenie i kompleksnyi podkhod k probleme aterotromboza. RMZh. 2013; 34: 41. [in Russian]
41. Фoniaкин А.В. Ацетилсалициловая кислота в лечении и профилактике ишемического инсульта. РМЖ. 2013; 30: 1567–71. / Foniakin A.V. Atsetilsalitsilovaia kisloti v lechenii i profilaktike ishemicheskogo insult'a. RMZh. 2013; 30: 1567–71. [in Russian]
42. Кадыков А.С., Шахпаронова Н.В. Профилактика первичных и повторных ишемических инсультов: роль антиагрегантной терапии. Consilium Medicum. 2014; 10: 53–6. / Kadykov A.S., Shakhparonova N.V. Profilaktika pervichnykh i povtornykh ishemicheskikh insult'ov: rol' antiagregantnoi terapii. Consilium Medicum. 2014; 10: 53–6. [in Russian]
43. Котов С.В., Исакова Е.В., Козьякин В.В., Белова Ю.А. К вопросу о профилактике церебрального инсульта. РМЖ. 2014; 22. URL: http://rmj.ru/articles_9735.htm / Kotov S.V., Isakova E.V., Koziaikin V.V., Belova Yu.A. K voprosu o profilaktike tsebralnogo insult'a. RMZh. 2014; 22. URL: http://rmj.ru/articles_9735.htm [in Russian]
44. Газизов Р.М., Ацель Е.А. Применение ацетилсалициловой кислоты для первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. РМЖ. 2014; 11. URL: http://rmj.ru/articles_9459.htm / Gazizov R.M., Atsel' E.A. Primenenie atsetilsalitsilovoi kisloty dlia pervichnoi i vtorighnoi profilaktiki serdchno-sosudistykh zabolevaniy. RMZh. 2014; 11. URL: http://rmj.ru/articles_9459.htm [in Russian]
45. Оганезова Л.Г. Роль ацетилсалициловой кислоты в лечении ишемической болезни сердца. РМЖ. 2014; 2. URL: http://rmj.ru/articles_9193.htm / Oganezova L.G. Rol' atsetilsalitsilovoi kisloty v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa. RMZh. 2014; 2. URL: http://rmj.ru/articles_9193.htm [in Russian]
46. Задюченко В.С., Щикота А.М., Адашева Т.В., Ялымов А.А. Тромбо АСС в терапии сердечно-сосудистой патологии. Мед. совет. 2011; 11 12: 110 3. / Zadiuchenko V.S., Shchikota A.M., Adasheva T.V., Ialymov A.A. Trombo ASS v terapii serdchno-sosudistoi patologii. Med. sovet. 2011; 11 12: 110 3. [in Russian]
47. Багликов А.Н., Рафальский В.В. Значение приверженности пациентов к лечению при длительном приеме ацетилсалициловой кислоты у пациентов, перенесших острый коронарный синдром: результаты исследования FORPOST. Кардиология. 2012; 9: 22–8. / Baglikov A.N., Rafal'skii V.V. Znachenie priverzhennosti patientsov k lecheniiu pri dlitel'nom prieme atsetilsalitsilovoi kisloty u patientsov, pereneskhikh ostryy koronarnyy sindrom: rezul'taty issledovaniia FORPOST. Kardiologiya. 2012; 9: 22–8. [in Russian]
48. Щикота А.М., Ялымов А.А., Шехян Г.Т., Задюченко В.С. Место ацетилсалициловой кислоты в профилактике и терапии атеротромбоза. Справ. поликлини. врача. 2014; 7: 23–8. / Shchikota A.M., Ialymov A.A., Shekhan G.G., Zadiuchenko V.S. Mesto atsetilsalitsilovoi kisloty v profilaktike i terapii aterotromboza. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 7: 23–8. [in Russian]
49. Щикота А.М., Ялымов А.А., Шехян Г.Т. и др. Профилактика и терапия сердечно-сосудистых заболеваний: место ацетилсалициловой кислоты. Consilium Medicum. 2014; 5: 89–94. / Shchikota A.M., Ialymov A.A., Shekhan G.G. i dr. Profilaktika i terapiia serdchno-sosudistykh zabolevaniy: mesto atsetilsalitsilovoi kisloty. Consilium Medicum. 2014; 5: 89–94. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трухан Дмитрий Иванович – д-р мед. наук, доц., проф. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: dmitry.trukhan@mail.ru

Давыдов Евгений Леонардович – д-р мед. наук, доц. каф. преледевити внутренних болезней и терапии ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф.Воино-Ясенецкого. E-mail: devgenii@bk.ru

Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь

А.Ю.Литвин[✉], О.О.Михайлова, Е.М.Елфимова, Т.Д.Бугаев, И.Е.Чазова

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

Артериальная гипертензия (АГ) – модифицируемый широко распространенный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. В ряде исследований с большим количеством наблюдений предполагается, что синдром обструктивного апноэ сна (СОАС) – независимый фактор риска АГ. В этой статье обсуждаются патогенетические механизмы СОАС, рассматриваются модель двунаправленной взаимосвязи между СОАС и АГ, а также влияние СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) на артериальное давление у пациентов с гипертонической болезнью. В настоящее время существует много открытых вопросов, касающихся патогенеза СОАС, его влияния на сердечно-сосудистую систему и прогноз. Несмотря на то, что снижение артериального давления при СИПАП-терапии у пациентов с СОАС обычно невелико, снижение всего лишь на несколько мм рт. ст. может значительно снизить сердечно-сосудистый риск, а комбинация медикаментозной терапии с СИПАП-терапией может приводить к более существенному снижению артериального давления, особенно у лиц с трудно контролируемой АГ. Пациенты, направленные в клинику, специализирующуюся на диагностике и лечении гипертензии, должны быть обследованы на предмет наличия или отсутствия СОАС как возможного модифицируемого фактора риска.

Ключевые слова: синдром обструктивного апноэ сна, артериальная гипертензия, клиника, диагностика, патогенез, лечение, СИПАП-терапия.

[✉]alelitvin@yandex.ru

Для цитирования: Литвин А.Ю., Михайлова О.О., Елфимова Е.М. и др. Синдром обструктивного апноэ сна и артериальная гипертензия: двунаправленная взаимосвязь. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 34–39.

Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship

A.Yu.Litvin[✉], O.O.Mikhailova, E.M.Elifimova, T.D.Bugaev, I.E.Chazova

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

Arterial hypertension (AH) is a modifiable wide-spread risk factor for common cardiovascular diseases. The large number of observations during several studies showed that obstructive sleep apnea syndrome (OSA) was an independent risk factor for AH.

This article deals with OSA pathogenetic mechanisms, considering the model of bidirectional relationship between OSA and AH, as well as the effect of CPAP-therapy (Constant Positive Airway Pressure, CPAP) on blood pressure in hypertensive patients. There are many open questions concerning the pathogenesis of OSA, its effect on the cardiovascular system and prognosis, nowadays. Despite the fact that the decrease in blood pressure during CPAP-therapy in patients with OSA is usually small, a small drop in blood pressure, even a few mm Hg can significantly reduce the cardiovascular risk, but the combination of drug therapy and CPAP-therapy can result in significant decrease in blood pressure, especially in people with poorly controlled AH. Patients who have been attended clinics, specializing in the diagnosis and treatment of hypertension should be examined for the presence or absence of OSA as a possible modifiable risk factor.

Key words: obstructive sleep apnea syndrome, arterial hypertension, clinical findings, diagnosis, pathogenesis, treatment, CPAP-therapy.

[✉]alelitvin@yandex.ru

For citation: Litvin A.Yu., Mikhailova O.O., Elifimova E.M. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension: bidirectional relationship. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 34–39.

Введение

Апноэ сна встречается у 5–10% людей в общей популяции независимо от расы и этнической принадлежности. Тяжелыми формами заболевания страдают около 1–2% от всего населения старше 30 лет [1–3]. У пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) распространенность апноэ в зависимости от специфических патологий может варьировать от 47 до 83%. Данные показатели превышают распространенность бронхиальной астмы [4].

Ряд крупных хорошо спланированных объединенных исследований изучили взаимосвязь между синдромом обструктивного апноэ сна (СОАС), ССЗ и смертностью [5–8]. Однако объективность полученных данных оказалась ограниченной из-за небольшого числа пациентов с тяжелой степенью СОАС. В настоящее время существует много открытых вопросов, касающихся патогенеза СОАС, его влияния на сердечно-сосудистую систему и прогноз. В настоящей статье отражены данные недавних эпидемиологических и наблюдательных исследований, а также рассматривается модель двунаправленной взаимосвязи нарушений дыхания во время сна и артериальной гипертензии (АГ).

Нормальный сон

У здоровых людей во время фазы медленного сна (которая составляет 85% от общего времени сна) эфферентная симпатическая нервная импульсация снижается и нарастает тонус блуждающего нерва, в результате чего снижается скорость метаболизма, падают артериальное давление

(АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) [9, 10]. Таким образом, хотя сон – это, в общем, стабильное состояние сердечно-сосудистого покоя, его равновесие может быть нарушено как нормальными физиологическими процессами (прерывистые скачки тонуса симпатической нервной системы – СНС, АД и ЧСС во время фазы быстрого сна, которая составляет только 15% от общей продолжительности сна), так и патологическими: прерывистый сон, небольшое общее время сна (например, у пациентов с хронической сердечной недостаточностью – ХСН или рефрактерной гипертензией [11, 12]), а также сопутствующее апноэ сна – обструктивное (СОАС) или центральное.

Патофизиология обструктивного апноэ сна

Ширина просвета верхних дыхательных путей (ВДП) во время сна отличается от таковой при бодрствовании, поскольку в первом случае имеет место более высокая активность парасимпатической нервной системы, ведущая к снижению тонуса мышц глотки во время сна. Таким образом, хотя сужение просвета ВДП во время сна носит физиологический характер, это состояние может усугубляться наличием следующих патологических состояний:

- Дистрофические нервно-мышечные процессы (например, при старении), прием препаратов с миорелаксирующим действием (снотворные, транквилизаторы) или алкоголя. Как в общей популяции, так и у пациентов с ССЗ СОАС встречается в 2–3 раза чаще у мужчин, нежели у женщин, и чаще у пожилых, нежели у молодых.

- Анатомические особенности челюстных костей (например, ретрогнатия).
- Увеличение массы мягкой ткани глотки (гипертрофии миндалин, макроглоссия, избыточное отложение жирной клетчатки у тучных людей, накопление перифарингеальной жидкости), ведущее к увеличению давления со стороны окологлоточной ткани [13, 14]. Хотя ожирение взаимосвязано с СОАС [15, 16], взаимосвязь между индексом массы тела и тяжестью СОАС невелика или даже отсутствует [11, 17].
- Заложенность носа также может увеличивать риск развития СОАС, возможно, из-за увеличения способности ВДП к коллапсу вследствие повышения резистентности дыхательных путей на вдохе, расположенных выше места спадения [18].
- Наследственные факторы и нестабильность системы респираторного контроля могут также вносить свой вклад в патогенез СОАС, но важность этих факторов остается спорной [18].

Спадение ВДП во время сна может быть причиной частичного или полного прекращения дыхательного потока (гипопноэ или апноэ, соответственно). И, поскольку «стимулирование» дыхания сохраняется, дыхательные усилия, приложенные против закрытых дыхательных путей, создают отрицательное внутригрудное давление, способствуя появлению «внефазных» торакоабдоминальных движений, искривлению грудной клетки и уменьшению воздушного потока.

Роль задержки жидкости в патогенезе апноэ сна

Задержка жидкости и ее перераспределение ночью (во время длительного нахождения тела в горизонтальном положении) тесно взаимосвязаны с патогенезом СОАС. Это подтверждается широкой распространенностью СОАС среди пациентов, не страдающих ожирением, но имеющих ХСН, рефрактерную гипертонию и почечную недостаточность [11, 19, 20]. Увеличение объема циркулирующей крови может приводить к развитию отека мягких тканей окологлоточного пространства и увеличивать давление со стороны мягких тканей, которые окружают ВДП, что предрасполагает к их обструкции.

В свою очередь, характер диеты [21], особенности нервной регуляции (например, повышенное симпатическое влияние на почки, ведущее к высвобождению ренина и задержке натрия [22]) или специфика гуморальной регуляции [23] могут играть ключевую роль в задержке жидкости при таких состояниях, как ожирение, гипертония и ХСН.

В некоторых работах [13, 14, 24] у здоровых пациентов нижнюю часть тела подвергали 5-минутному воздействию положительного давления, после которого увеличивалась окружность шеи, уменьшалось поперечное сечение глотки, возрастали сопротивление и склонность к спадению ВДП – одновременно с сокращением объема жидкости в ногах. Изменение объема жидкости в тканях окологлоточной области могут обуславливать столь быстрые изменения окружности шеи и свойств ВДП. В подтверждение данному предположению была выявлена прямая взаимосвязь (у 23 здоровых мужчин, не страдающих ожирением) между перераспределением жидкости в течение ночи, увеличением окружности шеи и тяжестью СОАС [25]. Подобные результаты были воспроизведены также и у пациентов с ХСН [26], почечной недостаточностью [27], гипертонией [28]. Интересно, что объем жидкости оказался прямо пропорционален времени, проведенному в положении сидя в течение дня, и степени отека ног, а также обратно пропорционален физической активности [25, 26].

Таким образом, в механизме развития СОАС или усугублении его тяжести определенную роль играют задержка жидкости и ее перераспределение в ростральную часть тела в течение ночи вследствие ее накопления в области шеи

и сужения глотки, ведущего к увеличению склонности к коллапсу окологлоточных мягких тканей [13, 14, 24]. В качестве аргумента против значимости перераспределения жидкости в работе V.Jafari и др. [29] был продемонстрирован факт отсутствия изменений степени тяжести СОАС при сравнении 1-й половины ночи со 2-й. Тем не менее нельзя делать каких-либо заключений относительно роли перераспределения жидкости при СОАС исходя из данного исследования, поскольку здесь не был оценен объем жидкости в ногах в течение ночи.

В других исследованиях [30, 31] использование компрессионного трикотажа у мужчин без ожирения с СОАС и у пациентов с хронической венозной недостаточностью приводило к снижению индекса апноэ/гипопноэ (ИАГ) на 35% вследствие снижения день-зависимого накопления жидкости и объема ее рострального движения ночью.

Дальнейшие доказательства в пользу данной концепции получены из нескольких следующих наблюдений. В исследовании T.Kasai и др. [21] было выявлено, что тяжесть СОАС у пациентов с ХСН прямо пропорциональна количеству потребляемой соли. В другой работе [23] назначение спиронолактона, ведущее к уменьшению задержки жидкости, приводило к снижению ИАГ. A.Witkowski и др. [22] выявили снижение ИАГ вследствие уменьшения задержки жидкости и натрия почками после радиочастотной денервации почечных артерий. В исследованиях S.Tang и соавт. [32, 33] продемонстрировано, что удаление жидкости ночью посредством циклического перитонеального диализа у пациентов с почечной недостаточностью снижает тяжесть СОАС и увеличивает диаметр просвета глотки по сравнению с удалением такого же количества жидкости за 24 ч. Аналогичные наблюдения сделали P.Hanly и A.Pierratos [34], когда пациенты с почечной недостаточностью перешли от дневного к ночному гемодиализу. Наконец, назначение диуретической терапии оказалось взаимосвязано с увеличением диаметра просвета глотки в сочетании со снижением ИАГ у пациентов с декомпенсацией диастолической сердечной недостаточности [35].

Основываясь на этих данных, логично предположить, что распространенность СОАС более высока у пациентов с ССЗ в сравнении с общей популяцией, поскольку физиология первых более склонна к задержке натрия. С другой точки зрения, может ли СОАС с течением времени предрасполагать пациентов группы риска к развитию гипертонии, ишемической болезни сердца, ХСН или инсульта?

Отрицательное внутригрудное давление

СОАС приводит к увеличению как преднагрузки, так и постнагрузки на левый желудочек, что в дальнейшем усугубляется скачками АД (подробно изложено ниже). Без успешных инспираторных усилий в момент обструкции ВДП приводят к нарастанию отрицательного внутригрудного давления. Последнее, в свою очередь, ведет к увеличению трансмурального давления левого желудочка (постнагрузка) и увеличению венозного возврата (преднагрузка). Преднагрузка объемом правого желудочка становится причиной внутрижелудочкового смещения межжелудочковой перегородки влево, препятствующего заполнению левого желудочка, что в дальнейшем усугубляется снижением его расслабления. Кроме того, постнагрузка возрастает и вследствие СОАС-индуцированной гипоксической легочной вазоконстрикции. Эти механизмы снижают ударный объем и сердечный выброс.

Дисбаланс автономной нервной системы

Во время обструктивных апноэ происходят следующие изменения в работе автономной нервной системы. Во-первых, вследствие того, что падает ударный объем, снижается и импульсация с барорецепторов каротидных синусов, что становится причиной снижения симпатингибиторной ак-

тивности со стороны сосудистого центра и парасимпатической нервной системы. Во-вторых, апноэ-индуцированная гипоксия и задержка CO₂ стимулируют центральные и периферические хеморецепторы, что сопровождается сужением периферических сосудов и замедлением ЧСС. В-третьих, уменьшается ингибирование центральной симпатической активности вследствие прекращения растяжения легочных рецепторов на вдохе. И наконец, когда апноэ прерывается пробуждениями ото сна, последнее сразу же увеличивает симпатическую нервную импульсацию и снижает активность блуждающего нерва. Как результат перечисленных процессов, мы наблюдаем скачок АД и ЧСС.

Такая гиперактивация СНС сохраняется и в дневные часы, что подтверждается уровнем норадреналина в плазме и моче, а также мышечной симпатической активностью [36–41]. В исследовании D. Brooks у собак с искусственно моделированным хроническим СОАС подъемы АД сохранялись и во время бодрствования [42]. В работе J. Spaak и соавт. у пациентов с СОАС и ХСН также наблюдали повышенную активность СНС и сниженный тонус парасимпатической нервной систем во время бодрствования [43].

Таким образом, пациенты с СОАС демонстрируют более высокую ЧСС, сглаженную вариабельность сердечного ритма, и большую изменчивость АД, нежели у контрольной группы [44, 45]. Дисбаланс автономной нервной системы является мощным фактором риска для развития сердечно-сосудистых событий [46, 47].

Лечение СОАС посредством СИПАП-терапии (от англ. Constant Positive Airway Pressure, CPAP) – режима искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением – снижает активность СНС и повышает парасимпатическое влияние на сердечно-сосудистую систему – как во время сна, так и во время бодрствования [48, 49]. Механизмы сохранения влияния ночного апноэ в дневное время остаются неясными, но могут быть связаны с адаптацией хеморецепторных рефлексов или с центральным процессом, регулирующим ответ автономной нервной системы.

Кроме того, снижение тонуса парасимпатической нервной системы и симпатическая гиперактивация приводят к повышению ЧСС, снижению высокочастотной вариабельности сердечного ритма, что является показателем неблагоприятных исходов, включая злокачественные аритмии. Симпатическая гиперактивация также способствует повреждению и некрозу кардиомиоцитов, периферической вазоконстрикции и задержке натрия почками – как непосредственно, так и через стимуляцию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Окислительный стресс, воспаление и эндотелиальная дисфункция

Во время эпизода апноэ-обусловленная гипоксия падает, развивается апноэ-обусловленная гипоксия. При возобновлении дыхания постапноэтическая реоксигенация может запустить механизм развития оксидативного стресса [50–52]. Некоторые исследования сообщают о повышенных концентрациях реактивного вещества тиобарбитуровой кислоты, изопростанов и окисленных липопротеидов низкой плотности у пациентов с СОАС [53].

Гипоксемия наряду с депривацией сна [54, 55], по всей видимости, играет важную роль в запуске системного воспаления. Повторяющиеся эпизоды гипоксемии в сочетании с депривацией сна у пациентов с СОАС оказались взаимосвязаны с повышенными уровнями цитокинов плазмы, молекул адгезии [56, 57], сывороточного амилоида А [58] и С-реактивного белка [57, 59–61]. Наряду с этим существуют данные об изменении активности лейкоцитов при СОАС [62, 63]. Моноциты у пациентов с СОАС более активно взаимодействовали с эндотелием, нежели у пациентов контрольной группы, и эта активность ослаблялась при применении СИПАП-терапии [62]. Интер-

митирующая гипоксия может также активировать ядерные транскрипционные факторы, включая ядерный фактор κВ, который стимулирует продукцию воспалительных медиаторов и некоторых внутриклеточных и сосудистых молекул адгезии [64]. Образование активных форм кислорода и активация воспалительных медиаторов могут приводить к ухудшению функции сосудистого эндотелия и способствовать развитию атеросклероза [65]. Кроме того, возросший апоптоз эндотелиальных клеток и недостаточная циркуляция эндотелиальных клеток-предшественников у пациентов с СОАС могут способствовать эндотелиальной дисфункции [66].

В рандомизированных исследованиях лечение СОАС посредством СИПАП-терапии улучшало как эндотелийзависимую, так и независимую вазодилатацию без уменьшения в плазме маркеров воспаления [65]. M. Butt и соавт. сообщают [67], что у здоровых пациентов с СОАС сниженная перфузия миокарда улучшалась при использовании СИПАП-терапии.

По сравнению с группой контроля, у пациентов с СОАС раньше выявляются признаки начального атеросклероза, включая увеличение толщины комплекса интима–медиа сонных артерий и повышенную артериальную жесткость [64]. В рандомизированном исследовании, включившем таких пациентов, СИПАП-терапия приводила к уменьшению как толщины комплекса интима–медиа сонных артерий, так и артериальной жесткости, что подтверждает причинную связь между СОАС и атеросклерозом [68].

Активация тромбоцитов и повышенная свертываемость крови

СОАС тесно взаимосвязан с увеличением активации тромбоцитов, повышением уровня фибриногена и другими потенциальными маркерами тромботического риска. В исследовании A. Barcelo [69] у пациентов с СОАС было отмечено увеличение концентрации маркеров тромботического риска во время сна. Утренние концентрации фибриногена и ингибитора активатора плазминогена 1-го типа также были повышены у пациентов с СОАС [70, 71]. R. Mehra и соавт. [72] в эпидемиологическом исследовании показали, что и фибриноген, и ингибитор активатора плазминогена 1-го типа имеют прямую зависимость со степенью тяжести СОАС, что свидетельствует в пользу состояния гиперкоагуляции. Существуют данные об обратимости указанных изменений после СИПАП-терапии [70, 71]. Таким образом, данные исследований предполагают, что тенденция к гиперкоагуляции при СОАС может играть роль в развитии предрасположенности к тромбоэмболическим феноменам, таким как инсульт [73].

Диагностика обструктивного апноэ сна

Ввиду указанных отрицательных воздействий СОАС во избежание провоцирования развития сердечно-сосудистых событий, а также возможной внезапной сердечной смерти важно своевременно проводить диагностику и лечение СОАС.

Полисомнографическое исследование – это «золотой стандарт» в диагностике нарушений дыхания во время сна. При полисомнографии регистрируются следующие параметры: электроэнцефалограмма, электроокулограмма, электромиограмма подбородочных мышц, движения нижних конечностей, электрокардиограмма, храп, носоротовой поток воздуха, экскурсия грудной клетки и брюшной стенки, положение тела, сатурация кислорода крови. Таким образом, данный метод является наиболее информативным, что позволяет поставить точный диагноз СОАС, в полной мере оценить сердечно-сосудистые и неврологические риски, а также определить оптимальную тактику лечения. Тем не менее ограничение повсеместного обследования посредством полисомнографии – это его трудоемкость и высокая цена.

Кардиореспираторное мониторирование по информативности уступает полисомнографическому исследованию из-за отсутствия регистрации электроэнцефалограммы, электроокулограммы и электромиограммы. Данные параметры позволяют оценивать стадию сна, однако для выявления собственно нарушений дыхания во сне не обязательно иметь указанную информацию. При кардиореспираторном мониторировании регистрируются: носоротовой поток воздуха, сатурация кислорода, экскурсия грудной клетки и брюшной стенки, электрокардиограмма, положение тела, храп, движения нижних конечностей. При умеренной и тяжелой степени СОАС чувствительность и специфичность кардиореспираторного мониторинга достаточно высока, что позволяет использовать его как самостоятельный метод диагностики нарушений дыхания во сне.

Бифункциональное мониторирование регистрирует ЧСС, сатурацию кислорода крови, дыхательный поток, что позволяет качественно оценить степень нарушения дыхания во время сна благодаря наличию объективных данных о частоте и продолжительности апноэ. Чувствительность данного анализа составляет 96,2%, а специфичность – 91,7%.

Пульсоксиметрическое скрининговое обследование – наиболее простой метод диагностики нарушений дыхания во время сна, назначаемый в первую очередь при наличии симптомов СОАС. При помощи пульсоксиметрии определяются ЧСС, сатурация кислорода крови за весь период сна и оценивается частота десатураций в час. Полученные данные позволяют косвенно судить о частоте эпизодов апноэ/гипопноэ в час.

Предположить наличие СОАС врач может на основании характерных жалоб, а также при проведении специализированного анкетирования (по опроснику Страдлинга, шкале сонливости Эпфорта и по Стенфордскому опроснику сонливости). Помимо этого возможно выявление симптомов нарушений дыхания во время сна при проведении рутинных методов обследования, таких как суточное мониторирование АД (отсутствие снижения АД в ночной период или преобладание гипертонии в ночные и утренние часы) и холтеровское мониторирование электрокардиограммы (выраженная синусовая аритмия и/или паузы в ночное время, преобладание нарушений ритма и проводимости в ночной период). При наличии симптомов СОАС больному в первую очередь показано проведение пульсоксиметрии, или бифункционального мониторирования, при необходимости – в дальнейшем проводится кардиореспираторное мониторирование или полисомнографическое исследование.

Взаимосвязь апноэ сна и ССЗ

Из-за обструкции ВДП, приводящей к эпизодам апноэ/гипопноэ со значительным изменением отрицательного внутригрудного давления и ухудшению газового состава крови, возникает ряд неблагоприятных последствий. Давно известно, что СОАС является причиной фрагментации сна и чрезмерной дневной сонливости. Более того, исследования последних лет показали негативное влияние СОАС на сердечно-сосудистую систему, такое как легочная гипертензия, застойная сердечная недостаточность, инсульт, брадиаритмии, фибрилляция предсердий и диастолическая дисфункция левого желудочка [74–78].

Таким образом, хотя в настоящее время и можно говорить о том, что СОАС способен усугубить некоторые ССЗ, имеются ли доказательства того, что СОАС может инициировать какие-либо из этих состояний?

Гипертоническая болезнь

Как гипертоническая болезнь, так и СОАС в настоящее время встречаются довольно часто. Около 50% пациентов

с СОАС страдают гипертонией [79], и примерно у 30% больных с гипертонической болезнью есть СОАС, который зачастую не диагностируют [80–84].

В работе A.Logan и соавт. [19] было выявлено наличие СОАС (ИАГ > 10) у 83% пациентов с рефрактерной гипертонией (АД > 140/90 мм рт. ст. при приеме 3 антигипертензивных препаратов, включая диуретик, в максимально переносимых дозах). В исследовании M.Pratt-Ubunama и соавт. было показано наличие СОАС у 85% пациентов с лекарственно устойчивой АГ [85]. В другом исследовании [86] СОАС оказался независимым предиктором неконтролируемой гипертонии у пациентов 50 лет.

Опосредованная взаимосвязь АГ и СОАС хорошо прослеживается в исследованиях, фокусирующих внимание на уровне альдостерона плазмы. Предполагается, что увеличение продукции альдостерона вносит определенный вклад в развитие рефрактерной АГ и СОАС [85, 87, 88]. В исследовании D.Calhoun и соавт. [87] у пациентов с высоким риском наличия СОАС вероятность гиперальдостеронизма была в 2 раза выше, чем у больных с низким риском наличия апноэ сна (36% против 19%, $p < 0,05$). Тучные пациенты имеют более высокий уровень альдостерона по сравнению с нормостениками, в связи с чем предполагается, что прогрессирование ожирения ведет к увеличению альдостеронобусловленной предрасположенности тучных людей к рефрактерной гипертонии [89]. Кроме того, повышение уровня альдостерона плазмы может способствовать увеличению степени тяжести СОАС [85]. В исследовании S.Gonzaga и др. [90] было показано, что распространенность СОАС значимо выше у пациентов с гиперальдостеронизмом – в сравнении с пациентами с гипертонией и нормальным уровнем альдостерона (84% против 77%).

Прямая причинно-следственная связь СОАС и АГ была получена из исследований на животных: на крысах и собаках. У 4 собак искусственно было воссоздано состояние ночного СОАС. Острый эффект – транзиторное повышение АД во время ночи. Важно отметить, что через 3 мес животные страдали от повышенного АД еще и днем [42, 91, 92].

В некоторых работах было предположено, что СОАС является независимым фактором риска развития эссенциальной гипертонии. В Wisconsin Sleep Cohort Study участники с ИАГ 15 имели в 2,89 раза большую вероятность развития гипертонии, чем те, у которых ИАГ был равен нулю – даже после поправки по полу, возрасту, индексу массы тела и антигипертензивным препаратам [93]. В исследовании Vitoria Sleep Cohort также выявили взаимосвязь между СОАС и возникновением гипертонии после регуляции по потенциальным искажающим переменным [94]. Факт того, что среди пациентов с рефрактерной гипертонией СОАС встречается в 65–80% [13, 95] и является самой часто определяемой вторичной причиной, а лечение СОАС может снизить АД у таких пациентов [96], позволяет предположить, что СОАС играет провоцирующую роль в развитии гипертонии.

В настоящее время считается, что ночное систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) играют более значимую роль в определении долгосрочного сердечно-сосудистого риска, нежели дневное давление, суточный профиль АД или данные офисных измерений АД. Пациенты с АГ, у которых давление не снижается в полной мере ночью (т.е. нондипперы), имеют более высокий риск развития гипертрофии левого желудочка и ХСН – по сравнению с дипперами [97]. СОАС вследствие ночной активации СНС является значимой причиной недостаточного снижения ночного давления и поэтому может являться особенно мощным и еще модифицируемым фактором риска развития гипертрофии левого желудочка и ХСН. В одном недавнем исследовании снижение САД на 5 мм рт. ст. во время сна снизило частоту возникновения неблагоприятных

сердечно-сосудистых событий на 17% у пациентов с АГ [98]; у мышей с гипертензией каптоприл предотвращал сердечно-сосудистое ремоделирование только тогда, когда его вводили перед сном [99].

Результаты других исследований указывают на возможные гендерные различия в восприимчивости к развитию АГ у пациентов с СОАС, так как взаимосвязь между СОАС и гипертензией не оказалась явной у женщин в постменопаузальном периоде [100]. В настоящее время взаимосвязь СОАС и АГ широко признана, что привело к рекомендациям в Joint National Committee of the NIH обследовать пациентов с АГ на предмет наличия СОАС [101].

Лечение СОАС и АГ

Было продемонстрировано, что эффективное лечение СОАС СИПАП-терапией приводит к снижению тонуса СНС и к снижению АД во время сна [15]. Однако краткосрочная СИПАП-терапия у пациентов с хорошо контролируемой гипертензией не приводит ни к какому улучшению [102]. Долгосрочное влияние СИПАП-терапии менее ясно из-за относительно недостаточного количества продольных контролируемых исследований.

В последнее время было опубликовано несколько мета-анализов, оценивших влияние СИПАП-терапии на уровень АД. В 2 метаанализах [103, 104] снижение АД было значимым, но небольшим (2 мм рт. ст.). В третьем [105], включившем рандомизированные контролируемые исследования, где имелись данные САД и ДАД до и после СИПАП/контроль, было выявлено небольшое (1,5 мм рт. ст.) снижение как САД, так и ДАД. В метаанализе I.Iftikhar и др. [106], включившем 6 рандомизированных контролируемых исследований с измерениями САД и ДАД до и после СИПАП-терапии, общие цифры средних изменений суточных САД и ДАД после СИПАП-терапии составили 7,21 мм рт. ст. ($p < 0,001$) и 4,99 мм рт. ст. ($p < 0,001$) соответственно.

Тем не менее стоит отметить, что поскольку АД существенно колеблется в течение ночи во время циклов апноэ/гипопноэ, возникает трудность определения ночного АД непосредственно во время данных эпизодов путем традиционного измерения АД. Другими словами – истинное влияние СИПАП-терапии на ночное АД может быть измерено только посредством непрерывного мониторинга АД.

Принимая во внимание факт снижения АД при применении СИПАП-терапии, был поднят вопрос об эффективности лечения СИПАП-аппаратом – в сравнении с эффективностью антигипертензивной терапии. В исследовании J.Рерин и др. [107] было оценено влияние на уровень АД СИПАП-терапии и терапии валсартаном. По результатам работы оказалось, что СИПАП-терапия снижает среднесуточное АД на $-2,1 \pm 4,9$ мм рт. ст. ($p < 0,01$), а валсартан – на $-9,1 \pm 7,2$ мм рт. ст. ($p < 0,001$), с разницей в -7 мм рт. ст. (95% доверительный интервал от $-10,9$ до $-3,1$ мм рт. ст., $p < 0,001$). Таким образом, хотя АД значимо снижается при лечении СИПАП-аппаратом, валсартан снизил среднесуточное АД в 4 раза больше, чем СИПАП у нелеченых пациентов с АГ и СОАС.

Взятые вместе, эти исследования предполагают, что существует умеренное влияние СИПАП-терапии на уровень АД у пациентов с СОАС. Больные с тяжелой степенью СОАС, с трудно контролируемой АГ и с хорошей приверженностью к СИПАП-терапии могут иметь более существенное снижение АД при использовании СИПАП-аппарата. Последнее позволяет предположить необходимость назначения антигипертензивных препаратов в сочетании с СИПАП-терапией пациентам с АГ и СОАС.

Заключение

СОАС встречается у 2–4% взрослых и является общим модифицируемым фактором риска для АГ. Кроме того, СОАС может предрасполагать к развитию АГ посредством

гиперальдостеронизма, ожирения, гиперактивации СНС, эндотелинобусловленной вазоконстрикции и вазоконстрикции, обусловленной гипоксией.

Исследования показали, что лечение СОАС с помощью СИПАП-терапии может приводить к улучшению контроля АД у пациентов с рефрактерной гипертензией. Несмотря на то, что снижение АД обычно незначительно, уменьшение хотя бы на несколько мм рт. ст. может значительно снизить сердечно-сосудистый риск, а комбинация медикаментозной терапии с СИПАП-терапией может приводить к более существенному снижению АД, особенно у лиц с трудно контролируемой АГ. Пациенты, направленные в клинику, специализирующуюся на диагностике и лечении гипертензии, должны быть обследованы на предмет наличия или отсутствия СОАС – как возможного модифицируемого фактора риска.

Литература/References

- Lindberg E, Elmasy A, Gislason T et al. Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 6024–7.
- Marin JM, Gascon JM, Carrizo S, Gispert J. Prevalence of sleep apnoea syndrome in the Spanish adult population. *Int J Epidemiol* 1997; 26: 381–6.
- Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1,001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85–90.
- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
- Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6: e1000132.
- Young T, Finn L, Peppard PE et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–8.
- Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–60.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–77.
- Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303–7.
- Trinder J, Kleiman J, Carrington M et al. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *J Sleep Res* 2001; 10: 253–64.
- Arzt M, Young T, Finn L et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1716–22.
- Friedman O, Bradley TD, Ruttanaumpawan P, Logan AG. Independent association of drug-resistant hypertension to reduced sleep duration and efficiency. *Am J Hypertens* 2010; 23: 174–9.
- Chiu KL, Ryan CM, Shiota S et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1378–83.
- Shiota S, Ryan CM, Chiu KL et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007; 62: 868–72.
- Yumino D, Wang H, Floras JS et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail* 2009; 15: 279–85.
- Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967–72.
- Arzt M, Young T, Peppard PE et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: e129–e134.
- Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2440–50.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001; 19: 2271–7.
- Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH et al. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 986–94.
- Kasai T, Arcand J, Allard JP et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1970–4.
- Witkowski A, Prejbisz A, Florkacz E et al. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559–65.
- Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532–7.
- Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161: 306–12.
- Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 241–6.
- Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121: 1598–605.
- Elias RM, Bradley TD, Kasai T et al. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1569–73.
- Friedman O, Bradley TD, Chan CT et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077–82.
- Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest* 2011; 140: 991–7.
- Redolfi S, Arnulf I, Pottier M et al. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2011; 175: 390–3.
- Redolfi S, Arnulf I, Pottier M et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 184: 1062–6.
- Tang SC, Lam B, Ku PP et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclical-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2607–16.

33. Tang SC, Lam B, Lai AS et al. Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 410–8.
34. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* 2001; 344: 102–7.
35. Bucca CB, Brussino L, Battisti A et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007; 132: 440–6.
36. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 2003; 177 (3): 385–90.
37. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96 (4): 1897–904.
38. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL et al. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98 (8): 772–6.
39. Carlson JT, Hedner J, Elam M et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103 (6): 1763–8.
40. Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2003; 26 (1): 15–9.
41. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol* 2000; 119 (2–3): 181–7.
42. Brooks D, Horner RL, Kozar LF et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106–9.
43. Spaak J, Egri ZJ, Kubo T et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. *Hypertension* 2005; 46: 1327–32.
44. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98 (11): 1071–7.
45. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142 (3): 187–97.
46. Curtis BM, O'Keefe Jr JH. Autonomic tone as a cardiovascular risk factor: the dangers of chronic fight or flight. *Mayo Clin Proc* 2002; 77 (1): 45–54.
47. Brook RD, Julius S. Autonomic imbalance, hypertension, and cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2000; 13 (6 Part 2): 112S–22S.
48. Usui K, Bradley TD, Spaak J et al. Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 2008–11.
49. Gilman MP, Floras JS, Usui K et al. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Sci (Lond)* 2008; 114: 243–9.
50. Prabhakar NR. Sleep apnoea: an oxidative stress? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 859–60.
51. Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea: impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566–70.
52. Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic Biol Med* 2006; 40: 1683–92.
53. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev* 2003; 7: 35–51.
54. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N et al. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 678–83.
55. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313–6.
56. Ohga E, Tomita T, Wada H et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003; 94: 179–84.
57. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612–7.
58. Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS et al. Serum amyloid A in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108: 1451–4.
59. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462–4.
60. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005; 111: 1978–84.
61. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep* 2007; 30: 29–34.
62. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934–9.
63. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Lymphocyte activation as a possible measure of atherosclerotic risk in patients with sleep apnea. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1051: 340–50.
64. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011; 140: 534–42.
65. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677–85.
66. Berger S, Lavie L. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and hypoxia—potential implications to obstructive sleep apnea. *Transl Res* 2011; 158: 1–13.
67. Butt M, Khair OA, Dwivedi G et al. Myocardial perfusion by myocardial contrast echocardiography and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 417–24.
68. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC et al. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–12.
69. Barcelo A, Pierola J, de la Pena M et al. Impaired circadian variation of platelet activity in patients with sleep apnea. *Sleep Breath* 2012; 16: 355–60.
70. Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972–6.
71. Von Kanel R, Loredro JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006; 10: 139–46.
72. Mehra R, Xu F, Babineau DC et al. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 826–33.
73. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 612–7.
74. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A et al. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112 (3): 375–83.
75. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107 (12): 1671–8.
76. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353 (19): 2034–41.
77. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110 (4): 364–7.
78. Schulz R, Eisele HJ, Weissmann N, Seeger W. Pulmonary hypertension and sleep-related breathing disorders. *Pneumologie* 2005; 59 (4): 270–4.
79. Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 353–7.
80. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190–5.
81. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005–8.
82. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373–6.
83. Vardan S, Dunskey MH, Hill NE et al. Systemic systolic hypertension in the elderly: correlation of hemodynamics, plasma volume, renin, aldosterone, urinary metanephrines and response to thiazide therapy. *Am J Cardiol* 1986; 58: 1030–4.
84. Williams AJ, Houston D, Finberg S et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985; 55: 1019–22.
85. Pratt-Ubunana MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007; 131 (2): 453–9.
86. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679–85.
87. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112–7.
88. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: therapy and pathophysiology. *Hypertension* 2004; 43: 518–24.
89. Rocchini AP, Katch VL, Grekin R. Role for aldosterone in blood pressure regulation of obese adolescents. *Am J Cardiol* 1986; 57 (8): 613–8.
90. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI et al. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010; 6 (4): 363–8.
91. Fletcher EC, Bao G. The rat as a model of chronic recurrent episodic hypoxia and effect upon systemic blood pressure. *Sleep* 1996; 19(10 Suppl): S210–2.
92. Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004; 34 (7): 420–6.
93. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378–84.
94. Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F et al. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 184: 1299–304.
95. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* 2011; 58: 811–7.
96. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM et al. Refractory hypertension and sleep apnea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Respir J* 2003; 21: 241–7.
97. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–36.
98. Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 1165–73.
99. Martino TA, Tata N, Simpson JA et al. The primary benefits of angiotensin-converting enzyme inhibition on cardiac remodeling occur during sleep time in murine pressure overload hypertrophy. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57: 2020–8.
100. Hedner J, Bengtsson-Bostrom K, Peker Y et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J* 2006; 27 (3): 564–70.
101. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289 (19): 2560–72.
102. Bloch MJ, Basile J. Short-term treatment of sleep apnea with nocturnal continuous positive airway pressure does not improve blood pressure in patients with well controlled hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 673–5.
103. Haentjens P, van Meerhaeghe A, Moscarillo A et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757–64.
104. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of treatment with nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417–23.
105. Alajami M, Mulgrew AT, Fox J et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung* 2007; 185: 67–72.
106. Ifukhara IH, Valentini CW, Bittencourt LRA et al. Magalangk Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertension* 2014; 32 (Issue 12): 2341–50.
107. Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G et al. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182 (7): 954–60.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Литвин Александр Юрьевич – д-р мед. наук, рук. лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК. E-mail: alelitvin@yandex.ru

Михайлова Оксана Олеговна – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Елфимова Евгения Михайловна – лаборант-исследователь, лаб. апноэ сна, отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Бугаев Тимофей Дмитриевич – аспирант отд. гипертонии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Треть кардиологических больных страдают расстройствами дыхания во сне Что делать?

Р.В.Бузунов✉

ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» Управления делами Президента РФ. 143083, Россия, Московская обл., Одинцовский р-н, ст. Барвиха; МОО Ассоциация сомнологов. 123290, Россия, Москва, 1-й Магистральный тупик, д. 5а

В статье обсуждается взаимосвязь между апноэ сна и кардиологической патологией с точки зрения специалиста-сомнолога. Приводятся методы скрининга и диагностики расстройства дыхания во сне, которые могут применяться не только в профильных сомнологических, но и в кардиологических отделениях силами персонала этих отделений.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, дыхание Чейна–Стокса, полисомнография, респираторный мониторинг, мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия, режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением (СИПАП-терапия), неинвазивная вспомогательная вентиляция легких.

✉7633331@mail.ru

Для цитирования: Бузунов Р.В. Треть кардиологических больных страдают расстройствами дыхания во сне. Что делать? Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 40–41.

One third of cardiac patients suffer from respiratory failure during sleep. What should we do?

R.V.Buzunov✉

Clinical Sanatorium «Barvicha». 143083, Russian Federation, Moscow Region, Odintsovskii r-n, st. Barvika; Russian Association of Sleep Medicine. 123290, Russian Federation, Moscow, 1-i Magistral'nyi tupik, d. 5a

The article discusses the relationship between sleep apnea and cardiac pathology with the point of somnologist view. We show screening and diagnostic methods of breathing disorders during sleep, which can be applied not only in special somnology, but also in cardiac departments by efforts of the departments staff.

Key words: obstructive sleep apnea, central sleep apnea, Cheyne–Stokes respiration, polysomnography, respiratory monitoring, computer monitoring pulse oximetry, CPAP-therapy, non-invasive assist ventilation.

✉7633331@mail.ru

For citation: Buzunov R.V. One third of cardiac patients suffer from respiratory failure during sleep. What should we do? Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 40–41.

От 30 до 50% пациентов кардиологического профиля страдают клинически значимыми расстройствами дыхания во сне – РДС (синдром обструктивного апноэ сна, синдром центрального апноэ сна по типу дыхания Чейна–Стокса, хроническая ночная гипоксемия). Таким образом, лица с кардиологической патологией находятся в группе риска по наличию РДС и требуют пристального внимания и более тщательного обследования.

До некоторых пор основным методом диагностики РДС являлась полисомнография – дорогой и трудоемкий метод исследования, требующий специальной подготовки медицинского персонала. Исследования, как правило, проводились в специализированных сомнологических центрах и были малодоступны в отечественном практическом здравоохранении. Однако даже при наличии сомнологическо-

го подразделения в многопрофильном центре не представлялось возможным обследовать огромное число кардиологических больных с подозрением на РДС из-за дороговизны методики.

В последние десятилетия в клиническую практику начали внедряться существенно более простые и дешевые методы скрининга и диагностики РДС. Скрининг можно выполнять с помощью мониторинговой компьютерной пульсоксиметрии (МКП). За 8 ч ночного сна прибор выполняет около 25 тыс. измерений сатурации. По трендам сатурации можно с высокой степенью вероятности заподозрить или исключить наличие апноэ сна и хронической ночной гипоксемии. Метод чрезвычайно прост, его себестоимость не превышает 200 рублей, а трудозатраты на его выполнение меньше, чем на регистрацию и расшифровку

Пациент спит под контролем мониторингового компьютерного пульсоксиметра.



Применение СИПАП-аппарата.



Применение респираторного монитора.



обычной электрокардиограммы. Простота и дешевизна метода позволяют проводить тотальный пульсоксиметрический скрининг у всех кардиологических пациентов амбулаторно или в стационаре.

Для уточняющего диагноза также применяются достаточно простые системы – респираторные мониторы, которые регистрируют дыхательный поток, храп, сатурацию и пульс. На основании данного исследования можно поставить уже точный диагноз. Трудоемкость и себестоимость данной методики не намного выше, чем МКП. МКП и

респираторный мониторинг может проводить любая медицинская сестра. А кардиолог вполне может интерпретировать результаты исследования всего после нескольких часов обучения.

Терапия умеренных или тяжелых форм РДС предполагает применение разных методов респираторной поддержки в зависимости от установленного диагноза (неинвазивная вспомогательная вентиляция легких постоянным или двухуровневым положительным давлением, низкотоковая кислородотерапия). Данные методики более трудоемки, но и здесь технологии существенно продвинулись вперед и облегчили работу врачей. В клиническую практику внедрены системы с автоматической настройкой параметров, которые самостоятельно подбирают лечебный режим без участия медицинского персонала.

Прогресс в технологиях привел к тому, что диагностика и лечение РДС могут с успехом проводиться непосредственно в кардиологических отделениях силами персонала этих отделений после непродолжительного обучения. Это подтверждается нашим многолетним опытом обучения кардиологов на 2-недельном цикле усовершенствования врачей «Диагностика и лечение храпа, обструктивного апноэ сна и соннозависимой дыхательной недостаточности» на базе отделения медицины сна ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ. Значительное число наших слушателей-кардиологов в дальнейшем внедрило методы диагностики и терапии РДС в свою повседневную практику или даже создали сомнологические кабинеты/центры на базе своих кардиологических отделений.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Бузунов Роман Вячеславович – проф., д-р мед. наук, засл. врач РФ, зав. отд-нием медицины сна ФГБУ Клинический санаторий «Барвиха» УД Президента РФ, президент МОО Ассоциация сомнологов. E-mail: 7633331@mail.ru

В продолжение темы

Роль врача-оториноларинголога в решении проблемы храпа и синдрома обструктивного апноэ сна

В.М.Свистушкин✉

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

В статье обсуждается тема храпа и обструктивного апноэ с точки зрения специалиста-оториноларинголога. Приводятся причины, диагностика и пути коррекции этих состояний.

Ключевые слова: обструктивное апноэ сна, центральное апноэ сна, дыхание Чейна-Стокса, полисомнография, респираторный мониторинг, мониторинговая компьютерная пульсоксиметрия, СИПАП, неинвазивная вспомогательная вентиляция легких.

✉ svvm3@yandex.ru

Для цитирования: Свистушкин В.М. Роль врача-оториноларинголога в решении проблемы храпа и синдрома обструктивного апноэ сна. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 41–42.

The role of otorhinolaryngologist in solving snoring problems and obstructive sleep apnea syndrome

V.M.Svistushkin✉

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

This article deals with the topic of snoring and obstructive sleep apnea from the viewpoint of otorhinolaryngologist. We showed the causes, diagnostics and ways of correcting these conditions.

Key words: the nasal septum, the soft palate, obstruction of the upper respiratory tract, snoring, obstructive sleep apnea syndrome.

✉ svvm3@yandex.ru

For citation: Svistushkin V.M. The role of otorhinolaryngologist in solving snoring problems and obstructive sleep apnea syndrome. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 41–42.

Проблема храпа и обструктивного апноэ сна (синдром обструктивного апноэ сна – СОАС), которое возникает на фоне храпа, – его наиболее яркое, значимое и опасное по своим последствиям проявление – безусловно, представляется чрезвычайно актуальной мультидисципли-

нарной задачей. Нельзя переоценить в этой связи роль оториноларинголога как одного из основных специалистов в диагностике данной патологии и терапии таких больных. Само понятие «храп» или «ронхопатия» (от греч. ronhus – храпение) определяет основу заболевания – зву-

ковой феномен, вызываемый вибрацией мягких тканей ротоглотки при неполной обструкции верхних дыхательных путей. Таким образом, любое нарушение при прохождении воздуха через суженные верхние отделы дыхательных путей может приводить к появлению храпа, а соответственно, и обструктивным остановкам дыхания во сне. По статистике такие сужения встречаются в 90% случаев у лиц с храпом и СОАС.

Причины сужений крайне разнообразны, вариабельны, встречаются как на уровне одного отдела верхних дыхательных путей, так и в сочетании нескольких факторов (см. рисунок).

При СОАС воздушные пути сужены за язычком, мягким небом и корнем языка, где возникает полная обструкция во время эпизода апноэ.

От патологии зубочелюстной системы (микро и ретрогнатии) до изменений на уровне корня языка, гортани, гортаноглотки – состояние данных органов принципиально важно в понимании причин храпа и СОАС, оценке выраженности данных изменений и определении адекватного алгоритма обследования и лечения пациента.

Одной из самых распространенных патологий, приводящих к возникновению обструкции, становится искривление перегородки носа – встречается в более 1/2 всех случаев храпа и СОАС. Степень искривления может быть самой разной, но даже при незначительных деформациях порой имеется существенная степень обструкции. В этой связи важно понимание, что деформация перегородки, как правило, приводит к появлению той или иной формы хронического ринита с затруднением носового дыхания, особенно в лежачем положении. Больные для улучшения дыхания носом зачастую прибегают к длительному применению сосудосуживающих капель – вазоконстрикторов, что обуславливает развитие медикаментозного ринита.

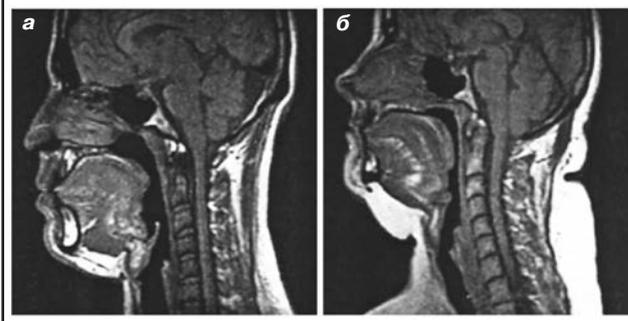
На этом фоне существенно повышается вероятность патологии околоносовых пазух – острого и хронического синусита.

Безусловно, важную роль в патогенезе СОАС играет аллергия с развитием персистирующей или интермиттирующей форм аллергического ринита.

Храп и СОАС встречаются в детском возрасте, что обусловлено сужением просвета носоглотки за счет гипертрофии глоточной миндалины – аденоидов, проявления могут быть выраженными, как правило, исчезают после восстановления просвета данного отдела.

Наиболее частой причиной сужения становятся изменения на уровне ротоглотки за счет гипертрофии мягкого неба, язычка, небных миндалин и небных дужек, утолще-

Данные магнитно-резонансной томографии у здорового человека и пациента с храпом и СОАС: а – здоровый человек; б – пациент с СОАС.



ния боковых отделов глотки, языка и т.д. Имеют значение не только факт гипертрофии, но и изменения тонуса мягких тканей.

Важно понимание значимости осмотра и оценки состояния данного отдела дыхательных путей, так как основной процент хирургических вмешательств при храпе и СОАС приходится именно на структуры глотки (более 80%).

Для определения правильного алгоритма терапии требуются современные методы ЛОР-диагностики, в обязательном порядке рекомендуемые лицам с храпом и СОАС. Помимо традиционного осмотра оториноларингологом проводят эндоскопию полости носа, носоглотки, гортаноглотки и гортани с применением мягкой и жесткой оптики с разным углом обзора (0°, 30°, 70°), компьютерную и магнитно-резонансную томографию, слипвидеоэндоскопию и т.д.

При использовании способов и методов хирургического лечения имеется возможность оказания эффективной помощи в уменьшении проявлений храпа и апноэ. Помимо традиционных операций в полости носа, носоглотки, структурах мягкого неба (увулопалатофарингопластика в разных ее объемах) проводим высокотехнологичные, точные, малотравматичные вмешательства с использованием методов радиоволновой, лазерной, холодноплазменной хирургии.

Однако эффективность любой операции, как и все существующие способы терапии пациентов с храпом и апноэ, не является абсолютной, что определяет необходимость тесного взаимодействия оториноларинголога со своими коллегами именно на этапе предварительного обследования и определения первоочередности того или иного способа лечения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Свиштушкин Валерий Михайлович – проф., д-р мед. наук, дир. клиники, зав. каф. болезней уха, горла и носа ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: svwm3@yandex.ru

Описание серии случаев использования тикагрелора при проведении фибринолитической терапии инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST

И.Г.Починка^{1,2}, С.Н.Ботова^{1,2}, Л.Г.Стронгин¹, А.В.Суворов³, К.И.Дьячкова², М.С.Пиманкина¹

¹ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1;

²ГБУЗ НО Городская клиническая больница №13. 603018, Россия, Нижний Новгород, ул. Патриотов, д. 51;

³ГБУЗ НО Городская клиническая больница №39. 603950, Россия, Нижний Новгород, Московское ш., д. 144

Имеется ограниченное число публикаций, посвященных использованию тикагрелора в составе антитромбоцитарного лечения при проведении системного тромболитика у больных с инфарктом миокарда с элевацией сегмента ST. В статье представлен анализ безопасности такой терапии на основании данных госпитальных регистров, выявивших 54 случая назначения тикагрелора в течение первых 24 ч после тромболитика. Использование тикагрелора не сопровождалось увеличением риска геморрагических осложнений по сравнению со стандартной терапией клопидогрелом.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, тромболитическая терапия, тикагрелор.

✉ pochinka4@ya.ru

Для цитирования: Починка И.Г., Ботова С.Н., Стронгин и др. Описание серии случаев использования тикагрелора при проведении фибринолитической терапии инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 43–44.

Several cases of ticagrelor application on conducting fibrinolytic therapy of ST elevation myocardial infarction

I.G.Pochinka^{1,2}, S.N.Botova^{1,2}, L.G.Strongin¹, A.V.Suvorov³, K.I.D'iachkova², M.S.Pimankina¹

¹Nizhny Novgorod State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russian Federation. 603005, Russian Federation, Nizhny Novgorod, pl. Minina I Pozharskogo, d. 10/1;

²City Clinical Hospital №13. 603018, Russian Federation, Nizhny Novgorod, ul. Patriotov, d. 51;

³City Clinical Hospital №39. 603950, Russian Federation, Nizhny Novgorod, Moskovskoe sh., d. 144

There have been found limited number of publications devoted to ticagrelor application as a part of antiplatelet treatment on conducting systemic thrombolysis in patients with ST elevation myocardial infarction. The paper showed the analysis of such therapy safety, based on hospital data registers; we found out 54 cases of ticagrelor application within the first 24 hours after thrombolysis. The usage of ticagrelor was not accompanied by an increased risk of bleeding complications in comparison with standard clopidogrel therapy.

Key words: myocardial infarction, thrombolytic therapy, ticagrelor.

✉ pochinka4@ya.ru

For citation: Pochinka I.G., Botova S.N., Strongin L.G. et al. Several cases of ticagrelor application on conducting fibrinolytic therapy of ST elevation myocardial infarction. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 43–44.

Введение

Доступность эндоваскулярного лечения острого инфаркта миокарда с элевацией (подъемом) сегмента ST (ИМпST) в Российской Федерации в течение нескольких последних лет существенно возросла. При этом системная тромболитическая терапия (ТЛТ) сохраняет свое значение в качестве первого этапа реперфузионного лечения на удаленных от центров чрескожного коронарного вмешательства территориях. Проведение современной ТЛТ предусматривает использование двойной антитромбоцитарной блокады, включающей ацетилсалициловую кислоту и блокатор P2Y₁₂ аденозиндифосфат-рецепторов тромбоцитов.

Из числа оральных блокаторов P2Y₁₂ наиболее быстрым началом действия и наиболее мощным антитромбоцитарным эффектом характеризуется тикагрелор. В исследовании PLATELET inhibition and patient Outcomes (PLATO) у больных с острым коронарным синдромом (ОКС) среднего и высокого риска, включая ИМпST, тикагрелор лучше клопидогрела предупреждал ишемические события, снижал сердечно-сосудистую и общую смертность без увеличения риска больших кровотечений [1]. Однако в протоколе PLATO ТЛТ при ИМпST являлась критерием исключения. Результаты PLATO нашли свое отражение в текущих европейских рекомендациях, согласно которым при всех вариантах ОКС, за исключением ИМпST при использовании ТЛТ, в качестве блокатора P2Y₁₂ предпочтение следует отдавать тикагрелору [2]. По сути, ТЛТ при ИМпST является единственной клинической ситуацией, где клопидогрел сохранил свое исключительное значение. В силу перечисленных выше обстоятельств, использование тикагрелора в составе антитромбоцитарного лечения при проведении системного тромболитика не считается рутинным, и имеется ограниченное число публикаций, посвященных данному вопросу [3]. Между тем в реаль-

ной клинической практике встречаются случаи использования тикагрелора в течение первых 24 ч после проведения ТЛТ. Анализ этих случаев позволяет расширить доказательную базу безопасности подобного сочетания.

В данной работе представлен анализ госпитальных регистров ОКС, выявивших случаи использования тикагрелора за пределами зарегистрированных показаний в составе антитромбоцитарного сопровождения ТЛТ.

Цель исследования

Сравнить безопасность использования тикагрелора и клопидогрела в составе антитромбоцитарного лечения при проведении ТЛТ ИМпST на основании данных госпитальных регистров ОКС.

Материал и методы

Данные госпитальных регистров Регионального сосудистого центра на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №13» и первичного сосудистого отделения на базе ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №39» г. Нижнего

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. Имеется противопоказание. *Согласно условиям программы.
Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «АстраЗенка 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_529 618 011_17/11/2014

АстраЗенка 
Реклама

Характеристики пациентов, получивших разные варианты антитромбоцитарной терапии			
Параметр	Группа клопидогрела	Группа тикагрелора	p
Число больных	222	54	–
Возраст, лет	57,9±11,6	57,4±10,7	0,98
Мужской пол	77% (172)	74% (40)	0,59
Доля больных с предшествующим коронарным анамнезом	34% (76)	46% (25)	0,056
Доля больных, которым ТЛТ проведена в пределах первых 2 ч от начала симптомов	31% (81)	48% (26)	0,078
Тромболитические препараты:			
• стрептокиназа	0,9% (2)	2% (1)	0,48
• проурокиназа	80% (178)	74% (40)	0,35
• альтеплаза	14% (30)	22% (12)	0,14
• тенектеплаза	5% (12)	2% (1)	0,47
Сахарный диабет	18% (39)	19% (10)	0,84
Доля пациентов, подвергнутых селективной коронарографии	77% (172)	43% (23)	<0,001

Новгорода за 2013 г. включают 276 случаев применения ТЛТ у больных с ИМпST. Из них в 222 случаях в качестве блокатора P2Y12 использовался клопидогрел, а в 54 случаях – тикагрелор. Пациенты, принимавшие тикагрелор («группа тикагрелора»), в 28 случаях получали его в насыщающей дозе 180 мг одновременно с проведением ТЛТ с последующим поддерживающим лечением 90 мг дважды в сутки. А в 26 случаях одновременно с ТЛТ назначалась насыщающая доза клопидогрела (300 мг), но уже до истечения первых 24 ч после ТЛТ пациенты переводились на тикагрелор в поддерживающей дозе. Клиническая характеристика групп представлена в таблице. Различие между анализируемыми группами выявилось в частоте выполнения ангиографии после ТЛТ, что было обусловлено случайными обстоятельствами – доступность тикагрелора для использования совпала с периодом неисправности ангиографа. По характеристикам, определяющим эффективность и безопасность ТЛТ, группы не отличались (см. таблицу).

С целью оценки безопасности лечения нами проводилось сравнение между группами по количеству зарегистрированных геморрагических осложнений и летальных исходов, в то время как об эффективности терапии заключение делалось на основании оценки электрокардиографических (ЭКГ)-признаков реперфузии. Под ЭКГ-критерием эффективности понимали редукцию элевации сегмента ST на 50% от исходного уровня в течение 60–90 мин от начала проведения ТЛТ. Различия долей оценивали с помощью двухстороннего метода Фишера.

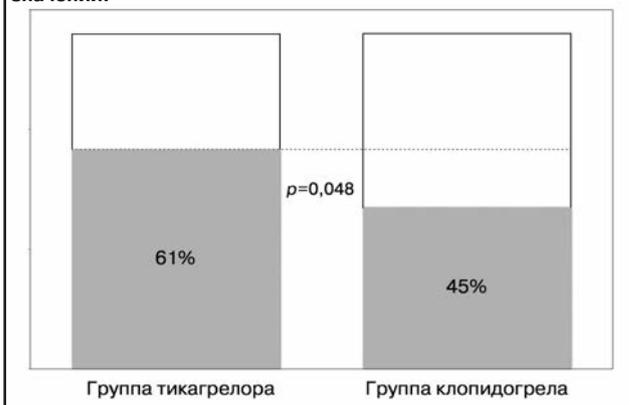
Результаты

В группе тикагрелора зарегистрировано 1 (2%) нефатальное внутричерепное кровоизлияние. В группе клопидогрела зафиксированы 2 (1%) случая внутричерепной гематомы, $p=0,48$. В одном из этих случаев наступил летальный исход. Кроме того, в группе клопидогрела имелся 1 случай массивного желудочного кровотечения.

В группе тикагрелора госпитальная летальность составила 5,6% ($n=3$). Анализ причин выявленных случаев смерти показал, что причиной одного из них явился кардиогенный шок, другого – фибрилляция желудочков, и третьего – острая левожелудочковая недостаточность. В группе клопидогрела госпитальная летальность оказалась равной 5,4% ($n=12$), $p=1,0$. Проведенный анализ показал, что причиной летального исхода у 7 пациентов данной группы явился кардиогенный шок, у 2 пациентов – острая левожелудочковая недостаточность, еще у 2 – разрыв стенки левого желудочка и у 1 пациента – внутричерепная гематома.

При оценке эффективности ТЛТ на основании ЭКГ-критериев тромболитический был признан эффективным у 33 (61%) па-

Сравнение эффективности ТЛТ согласно ЭКГ-критериям эффективной реперфузии. Отображена доля пациентов в обеих группах с 50% снижением элевации сегмента ST от исходных значений.



циентов в группе тикагрелора и у 100 (45%) больных в группе клопидогрела; $p=0,048$ (см. рисунок). Данное различие можно объяснить тем, что в группе тикагрелора доля пациентов, которым ТЛТ проведена в первые 2 ч от начала симптомов, оказалась больше, чем в группе клопидогрела.

Выводы

Анализ серии случаев использования тикагрелора в составе антитромбоцитарной поддержки при проведении ТЛТ у больных с ИМпST в реальной клинической практике не выявил увеличения риска геморрагических осложнений по сравнению со стандартной терапией клопидогрелом.

Ограничения

Небольшое количество наблюдений и ретроспективный характер данного исследования не позволяют надежно судить о безопасности использования тикагрелора в качестве антитромбоцитарной поддержки ТЛТ. Для окончательных выводов по данному вопросу необходимо проведение дополнительных проспективных рандомизированных исследований.

Литература/References

- Wallentin L, Becker RC, Budaj A et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045–57.
- Steg G, James SK, Atar D et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 2569–619.
- Goudevenos J, Ntalas I, Xanthopoulou I et al. Use of ticagrelor in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing thrombolysis. *J Thromb Thrombolysis* 2014; 37: 356–7.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Починка Илья Григорьевич – доц. ГБОУ ВПО НГМА, зав. отд-нием ГБУЗ НО ГКБ №13. E-mail: pochinka4@ya.ru
Ботова Светлана Николаевна – ассистент ГБОУ ВПО НГМА, зав. отд-нием ГБУЗ НО ГКБ №13
Стронгин Леонид Григорьевич – проф., зав. каф. ГБОУ ВПО НГМА
Суворов Александр Валерьевич – зав. отд-нием ГБУЗ НО ГКБ №39
Дьячкова Кира Игоревна – врач ГБУЗ НО ГКБ №13
Пиманкина Мария Сергеевна – ассистент ГБОУ ВПО НГМА

Дилтиазем при фибрилляции предсердий: эффективность, безопасность, лекарствосберегающие свойства

С.Н.Бельдиев[✉]

ГБОУ ВПО Тверской государственный медицинский университет Минздрава России. 170100, Россия, Тверь, ул. Советская, д. 4

В статье обсуждается современный алгоритм выбора лекарственных средств для контроля частоты сердечных сокращений при фибрилляции предсердий. Показано, что его использование в клинической практике может приводить к избыточному назначению дигоксина и β -адреноблокаторов по сравнению с недигидропиридиновыми АК. Представлен модифицированный алгоритм, расширяющий показания к применению дилтиазема. Обосновывается целесообразность комбинированного применения дилтиазема с аликсабаном для снижения затрат на антикоагулянтную терапию.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, дилтиазем, β -адреноблокаторы, дигоксин, аликсабан.

[✉]sbeldiev@yandex.ru

Для цитирования: Бельдиев С.Н. Дилтиазем при фибрилляции предсердий: эффективность, безопасность, лекарствосберегающие свойства. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 45–49.

Diltiazem in atrial fibrillation: effectiveness, safety, drug-sparing properties

S.N.Beldiev[✉]

Tver State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 170100, Russian Federation, Tver, ul. Sovetskaja, d. 4

The article discusses current algorithm for choice of drugs for rate control in atrial fibrillation. It is shown that algorithm use in clinical practice may lead to excessive prescribing of digoxin and β -blockers compared to non-dihydropyridine calcium antagonists. A modified algorithm is proposed to extend indications for use of diltiazem. A rationale is provided for diltiazem-apixaban combination to reduce the cost of anticoagulation therapy.

Key words: atrial fibrillation, diltiazem, β -blockers, digoxin, apixaban.

[✉]sbeldiev@yandex.ru

For citation: Beldiev S.N. Diltiazem in atrial fibrillation: effectiveness, safety, drug-sparing properties. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 45–49.

Недигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) дилтиазем и верапамил наряду с сердечными гликозидами и β -адреноблокаторами (β -АБ) уже многие годы успешно используются для длительного контроля (урежения) частоты сердечных сокращений (ЧСС) у пациентов с фибрилляцией предсердий (ФП) [1]. Однако начиная с конца прошлого века частота применения недигидропиридиновых АК неуклонно снижается [2], в результате чего в настоящее время в странах Европы, включая Россию, дилтиазем и верапамил почти полностью вытеснены β -АБ из числа средств, применяемых для контроля ЧСС [3].

Основной причиной «триумфального шествия» β -АБ послужили результаты исследований, показавших, что эти препараты улучшают выживаемость пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и низкой фракцией выброса (ФВ) левого желудочка. Сложилось представление, что и у пациентов с ФП β -АБ должны оказывать благоприятное влияние на прогноз. Однако опубликованный в 2014 г. метаанализ рандомизированных контролируемых исследований по применению β -АБ при ХСН опроверг это представление. Оказалось, что при синусовом ритме β -АБ снижают общую смертность больных с ХСН, тогда как при ФП – нет [4].

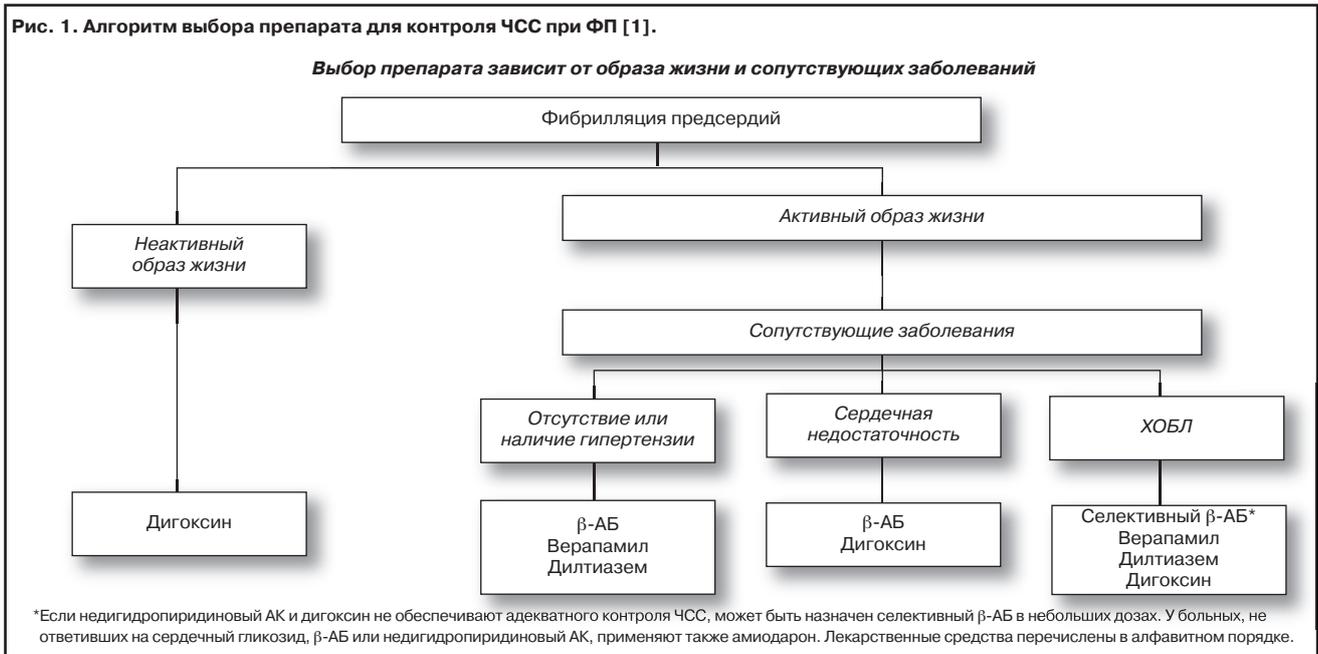
Этот факт мог бы способствовать восстановлению позиций недигидропиридиновых АК, в первую очередь дилтиазема, так как последний в значительной части случаев не только не уступает β -АБ по эффективности, но и превосходит их, а в ряде ситуаций может оказаться экономически более выгодным вследствие присущих ему лекарственных взаимодействий. Вместе с тем более широкому применению дилтиазема может препятствовать алгоритм выбора препарата для контроля ЧСС, включенный в действующие российские рекомендации по диагностике и лечению ФП [1]. В нынешнем виде (рис. 1) алгоритм вызывает у практических врачей ряд вопросов.

Почему дигоксин – препарат выбора при неактивном образе жизни? Данная рекомендация основывается на том, что дигоксин эффективно контролирует ЧСС в покое, но не при физической нагрузке, тогда как β -АБ и неди-

гидропиридиновые АК обеспечивают контроль ЧСС как в покое, так и при нагрузке. Из этого, казалось бы, следует, что малоактивным пациентам достаточно дигоксина: ведь они не нуждаются в снижении ЧСС при нагрузке. Но кто такие малоактивные пациенты? Преимущественно пожилые люди с множественными сопутствующими заболеваниями. В числе сопутствующих заболеваний не такая уж редкость ХСН со сниженной ФВ, при которой, согласно алгоритму, в первую очередь показан β -АБ, а уж затем – дигоксин. Еще чаще встречается артериальная гипертензия (АГ), при которой замена дигоксина и антигипертензивного препарата, не урежающего ЧСС, на β -АБ или недигидропиридиновый АК позволяет сократить число принимаемых препаратов. Например, вместо комбинации дигоксин (для снижения ЧСС) + амлодипин (для снижения артериального давления) можно использовать дилтиазем (для достижения обеих целей). Следовательно, рекомендация выбирать препарат для контроля ЧСС сначала с учетом образа жизни и только после этого – с учетом сопутствующих заболеваний представляется недостаточно обоснованной. Целесообразно начинать выбор препарата именно с сопутствующих заболеваний.

Если дигоксин – единственный препарат выбора при неактивном образе жизни, то в каких дозах его следует назначать? В рекомендациях приводится достаточно широкий диапазон *обычных поддерживающих* (курсив наш. – Прим. авт.) доз дигоксина, которые могут быть использованы для контроля ЧСС при ФП, – от 0,125 до 0,5 мг/сут. В исследованиях прошлых лет, показавших, что при ФП дигоксин снижает ЧСС в покое примерно так же, как β -АБ и недигидропиридиновые АК, дигоксин, как правило, назначался в поддерживающей дозе 0,25 мг/сут [5]. Однако в настоящее время такие дозы, не говоря уже о 0,375–0,5 мг/сут, рассматриваются как небезопасные в прогностическом отношении, а оптимальными считаются дозы, при которых концентрация дигоксина в сыворотке крови поддерживается на уровне менее 1 нг/мл [6, 7].

Поскольку определение сывороточной концентрации дигоксина далеко не всегда доступно в повседневной прак-



тике, разработана номограмма для подбора доз дигоксина, при использовании которой его сывороточная концентрация оказывается в диапазоне 0,5–0,9 нг/мл (рис. 2) [8]. В номограмме учитываются определенный по формуле Коккрофта клиренс креатинина (КК) в мл/мин (горизонтальная ось) и рост в см – отдельно для женщин (вертикальная ось слева) и для мужчин (вертикальная ось справа). Доза дигоксина, которую необходимо назначить пациенту, определяется по точке пересечения вертикальной линии, соответствующей величине КК, и горизонтальной линии, соответствующей росту пациента. Например, для женщины с КК 40 мл/мин и ростом 165 см – 0,0625 мг ежедневно (или 0,125 мг через день), а для мужчины с такими же показателями КК и роста – 0,125 мг ежедневно.

В инструкции по использованию номограммы обращается внимание на то, что треугольная зона с надписью «0,25 мг ежедневно» двуцветная: ее верхний правый угол белый, а остальная часть – серая. Доза 0,25 мг ежедневно показана только пациентам, КК и рост которых попадают в белую часть. Тем пациентам, КК и рост которых соответствуют серой части, предпочтительно принимать дигоксин, чередуя дозы: день – 0,25 мг, день – 0,125 мг (средняя доза – 0,1875 мг в день) [8].

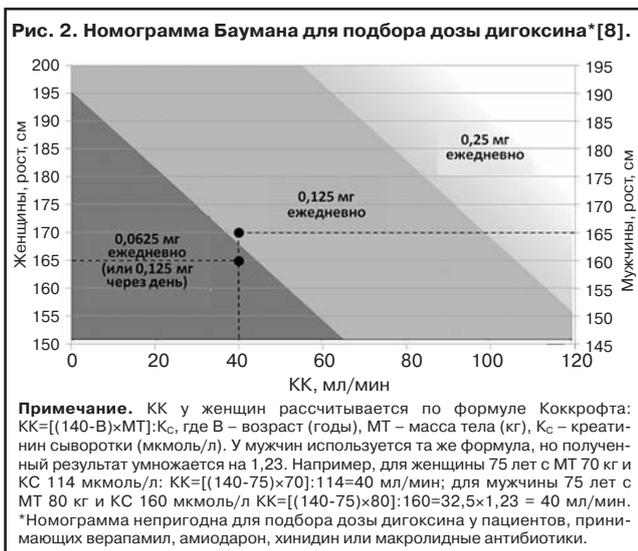
При изучении номограммы становится ясно, что доза дигоксина 0,25 мг/сут остается практически не востребованной, так как величина КК 100–120 мл/мин, при кото-

рой может быть назначена такая доза, характерна для молодых здоровых людей, а не для больных с ФП. Очевидно также, что большинству пациентов с ФП для поддержания сывороточной концентрации дигоксина на уровне 0,5–0,9 нг/мл достаточно принимать дигоксин по 0,125 мг/сут и даже по 0,0625 мг/сут. Как отмечалось выше, дигоксин вызывает сопоставимое с β-АБ и недигидропиридиновыми АК урежение ЧСС в покое, если используется в дозе 0,25 мг/сут. Меньшие дозы окажут менее выраженный эффект, и одного дигоксина может оказаться недостаточно. Следовательно, дигоксин не может рассматриваться как единственный препарат выбора для контроля ЧСС у малоактивных пациентов с ФП.

С какого препарата для контроля ЧСС предпочтительно начинать лечение у пациентов с ФП, ведущих активный образ жизни, если сопутствующих заболеваний нет или имеется АГ? Согласно алгоритму, в этом случае могут быть назначены β-АБ, верапамил или дилтиазем. Причем β-АБ не отдается явного предпочтения, потому что хотя он идет в списке первым, в примечании указано, что лекарственные средства перечислены в алфавитном порядке.

Однако, как показывает опыт, практические врачи в этой ситуации почти всегда считают средством 1-го ряда β-АБ и только при наличии противопоказаний к его приему выбирают альтернативный препарат. Причина в том, что диагноз «ишемическая болезнь сердца» (ИБС) ставится едва ли не каждому пациенту с ФП, так как, по укоренившейся в практике традиции, ФП рассматривается как одна из форм ИБС. Поэтому пункт алгоритма «сопутствующие заболевания – отсутствие или наличие гипертензии» воспринимается как «сопутствующие заболевания – ИБС или гипертензия». В результате в первую очередь выбирается β-АБ, чему способствует достаточно распространенное мнение о том, что при ИБС β-АБ более эффективно, чем верапамил и дилтиазем, предупреждают сердечно-сосудистые осложнения и смертельные исходы. Причем рекомендации по диагностике и лечению ФП порой воспринимаются как поддерживающие это мнение, так как в разделе «Медикаментозный контроль частоты желудочкового ритма» говорится, что применение β-АБ может быть наиболее оправдано при ишемии миокарда на фоне ФП. А про возможность применения при ишемии миокарда недигидропиридиновых АК в том же разделе ничего не сказано.

Учитывая изложенное, представляется практически важным конкретизировать в алгоритме, при каких сопут-



ствующих заболеваниях и/или состояниях β -АБ предпочтительны по отношению к недигидропиридиновым АК. Очевидно, что при ФП в сочетании с $ФВ < 40\%$ β -АБ – средства выбора для контроля ЧСС, а недигидропиридиновые АК в этом случае не показаны [1]. При ФП у пациентов с $ФВ \geq 40\%$ и наличием инфаркта миокарда (ИМ) в анамнезе β -АБ тоже остаются средствами 1-го ряда, так как доказательная база их способности предотвращать повторный ИМ обширнее, чем у недигидропиридиновых АК [9, 10]. Напротив, при ФП у пациентов с $ФВ \geq 40\%$ и отсутствием ИМ в анамнезе средства 1-го ряда – недигидропиридиновые АК, так как они более эффективно, чем β -АБ, снижают риск инсульта. Так, в исследовании NORDDI у больных АГ, принимавших дилтиазем (180–360 мг/сут), частота инсультов была на 20% ниже, чем у больных, принимавших β -АБ [11].

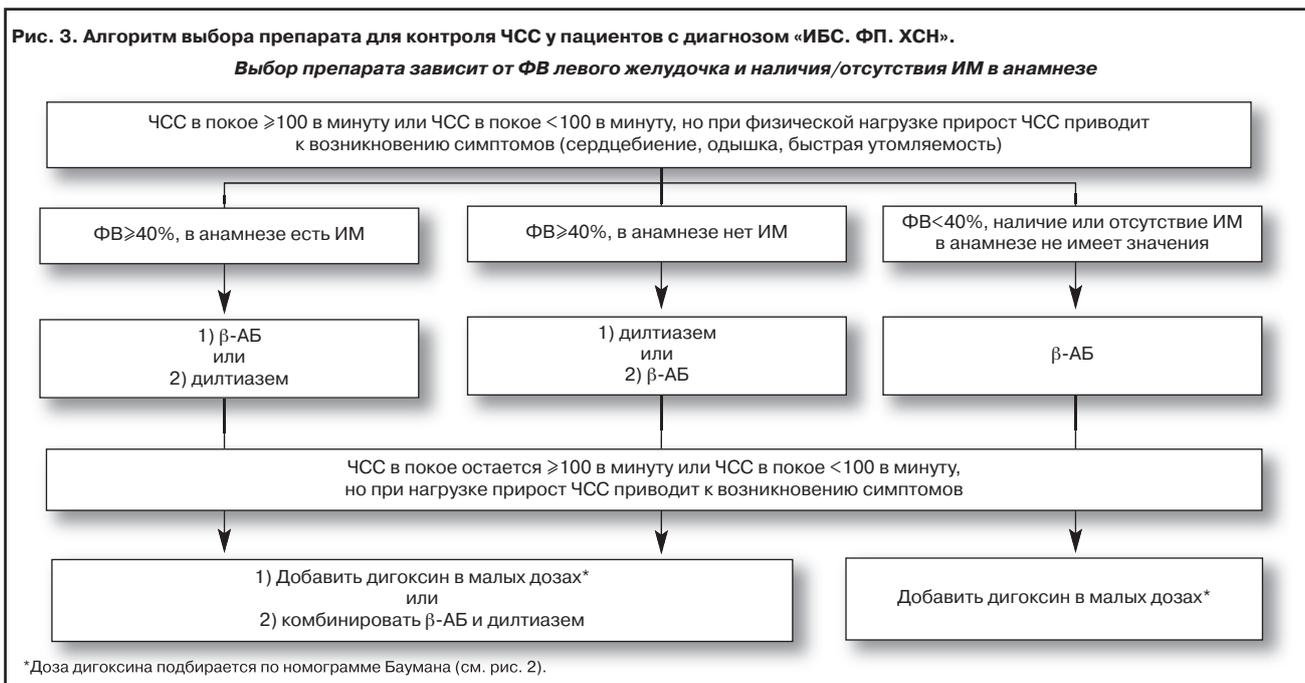
Таким образом, во избежание неоправданно широкого назначения β -АБ больным с ФП вследствие гипердиагностики ИБС в алгоритм вместо пункта «сопутствующие заболевания: наличие или отсутствие гипертензии» целесообразно включить такие критерии как « $ФВ < 40\%$ или $\geq 40\%e$ » и «ИМ в анамнезе: есть или нет».

Противопоказаны ли при сердечной недостаточности недигидропиридиновые АК? Согласно алгоритму, если у ведущего активный образ жизни пациента с ФП сопутствующее заболевание – сердечная недостаточность, то для контроля ЧСС показаны β -АБ и дигоксин. Верапамил и дилтиазем в списке отсутствуют и, следовательно, противопоказаны. Неконкретность термина «сердечная недостаточность» на практике оборачивается тем, что врачи опасаются назначать недигидропиридиновые АК почти каждому больному с ФП. Ведь ХСН наряду с ИБС фигурирует в диагнозе большинства больных с ФП. В результате алгоритм в его нынешнем виде, аккуратно вырезанный и положенный под стекло в кабинете врача, порой превращается в орудие для зачистки местности от недигидропиридиновых АК.

Чтобы избежать произвольного толкования термина «сердечная недостаточность», было бы практично использовать вместо него в алгоритме показатель $ФВ$ левого желудочка (менее 40% или 40% и более), как это обсуждалось выше. Тем более что в самих рекомендациях, в разделе «Сердечная недостаточность», предлагается дифференцированный подход к выбору препаратов для контроля ЧСС в зависимости именно от $ФВ$ левого желудочка. Так, у пациентов с сердечной недостаточностью и низкой $ФВ$ β -АБ считается препаратом первой линии, при неадекватном контроле ЧСС к нему рекомендуется добавить дигоксин, при этом недигидропиридиновые АК использовать не рекомендуется. Напротив, у пациентов с сердечной недостаточностью и сохранной $ФВ$ предлагается сначала использовать недигидропиридиновый АК и только в качестве альтернативы ему – β -АБ [1].

В канадских рекомендациях по ведению больных с ФП [12], так же как и в российских, недигидропиридиновые АК рассматриваются как средства первой линии для контроля ЧСС у лиц с сохранной $ФВ$. При этом подчеркивается, что «эффективность» (авторы даже берут слово в кавычки) β -АБ у данной категории больных относительно. β -АБ эффективнее, чем недигидропиридиновые АК, снижают ЧСС в покое и при нагрузке. Однако, несмотря на это, они не улучшают переносимость физической нагрузки и даже могут ее ухудшать. Напротив, менее эффективные в снижении ЧСС недигидропиридиновые АК переносимость физических нагрузок не снижают и в значительном числе случаев – повышают [12].

В 2013–2014 гг., уже после выхода в свет российских и канадских рекомендаций, опубликованы результаты исследования RATAF [13, 14], которые подтверждают преимущества недигидропиридиновых АК над β -АБ у пациентов разных возрастных групп (средний возраст – 71 год) при



ФП на фоне сохранной (в среднем 61%) ФВ левого желудочка. Оказалось, что дилтиазем (360 мг/сут) и метопролол (100 мг/сут) в форме таблеток продленного действия примерно в равной степени снижали ЧСС в покое, в течение суток и во время пробы с физической нагрузкой. Однако при этом дилтиазем в большей степени, чем метопролол, уменьшал выраженность симптомов заболевания [13]. Кроме того, при проведении пробы с физической нагрузкой на фоне приема дилтиазема уровень натрийуретического пептида в крови снижался, а на фоне приема метопролола – повышался. По мнению авторов исследования, повышение уровня натрийуретического пептида может свидетельствовать о том, что прием β-АБ при ФП сопровождается нарушением релаксации левого желудочка и поэтому переносимость физической нагрузки ухудшается [14].

Таким образом, при ФП и сердечной недостаточности с ФВ ≥40% дилтиазем не только не противопоказан, но имеет преимущество перед β-АБ по влиянию на переносимость физических нагрузок и качество жизни больных.

Влияет ли наличие у пациента с ФП хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) на выбор препарата для контроля ЧСС? Согласно алгоритму, при активном образе жизни пациенту с ФП, у которого сопутствующим заболеванием является ХОБЛ, показаны верапамил (или дилтиазем) и дигоксин. При их недостаточной эффективности может быть назначен селективный β-АБ в небольших дозах. На практике рекомендация назначать при ХОБЛ недигидропиридиновые АК обычно игнорируется по той же причине, что обсуждалась ранее: у больного в диагнозе наряду с ХОБЛ почти всегда присутствуют ИБС и ХСН.

Если же подходить к выбору препарата с учетом величины ФВ и сердечного анамнеза, то, несмотря на наличие ХОБЛ, при ФВ <40%, а также при ФВ ≥40% в сочетании с ИМ в анамнезе в первую очередь показаны селективные β-АБ. В остальных случаях (ФВ ≥40% без ИМ в анамнезе) первоочередными становятся недигидропиридиновые АК. Следовательно, ХОБЛ сама по себе практически не влияет на выбор препарата для контроля ЧСС, поэтому присутствие ХОБЛ в алгоритме становится излишним.

В результате внесения поправок и дополнений алгоритм выбора препарата для контроля ЧСС при ФП преобразуется в **алгоритм выбора препарата для контроля ЧСС у пациентов с диагнозом «ИБС. ФП. ХСН»** (рис. 3). В нем вместо 4 показателей (образ жизни и 3 сопутствующих

заболевания) остаются только 2 переменные: величина ФВ левого желудочка и наличие/отсутствие ИМ в анамнезе. Начинать прием ритмурежающих препаратов рекомендуется при ЧСС в покое 100 и более в минуту, а также в том случае, если ЧСС в покое ниже 100 в минуту, но ее увеличение при физической нагрузке субъективно плохо переносится, вызывая жалобы на сердцебиение, одышку, быструю утомляемость.

На I этапе пациентам с сохранной (40% и более) ФВ левого желудочка назначается β-АБ или дилтиазем. Препарат 1-го ряда при наличии ИМ в анамнезе – β-АБ, а при отсутствии ИМ в анамнезе – дилтиазем. Препарат 2-го ряда назначается при непереносимости препарата 1-го ряда или противопоказаниях к его приему. Пациентам с низкой (менее 40%) ФВ на первом этапе лечения назначается β-АБ.

Если монотерапия β-АБ или дилтиаземом не обеспечивает адекватного контроля ЧСС, то добавляется дигоксин. Дигоксин назначается в малых дозах, подбор которых осуществляется по номограмме Баумана (см. рис. 2). Следует подчеркнуть, что номограмма Баумана непригодна для подбора дозы дигоксина у пациентов, принимающих верапамил, так как последний значительно повышает сывороточную концентрацию дигоксина (по этой причине верапамил не включен в алгоритм). Если подобранная доза дигоксина не обеспечивает адекватный контроль ЧСС, то дальнейшее увеличение дозы допустимо только при условии доступности лабораторной оценки концентрации дигоксина в крови.

Альтернативой увеличению дозы дигоксина является комбинация β-АБ + дилтиазем, однако использовать ее можно лишь при сохранной функции левого желудочка (ФВ ≥40%). Пациентов с ФВ ≥40%, у которых монотерапия β-АБ или дилтиаземом не обеспечивает адекватный контроль ЧСС, в ряде случаев целесообразно сразу перевести на комбинацию β-АБ + дилтиазем, минуя этап добавления дигоксина. Такая тактика наиболее оправдана при сочетании высокой ЧСС с артериальным давлением 160/100 мм рт. ст. и более и/или стенокардией напряжения III–IV функционального класса. В британском руководстве по ведению ФП комбинация β-АБ + дилтиазем рекомендована к применению наряду с комбинациями β-АБ + дигоксин и дилтиазем + дигоксин, тогда как комбинация β-АБ + верапамил не рекомендована ввиду ее потенциальной опасности для сократительной функции миокарда [15]. Комбинация высоких доз β-АБ и дилтиазема у некоторой части

больных может вызвать брадикардию вследствие нарушения атриовентрикулярного проведения. Поэтому добавлять второй препарат к высокой дозе первого следует начиная с малых доз. Например, к бисопрололу 10 мг/сут дилтиазем сначала добавляется по 90 мг/сут, затем доза при необходимости и хорошей переносимости увеличивается до 180 мг/сут, иногда – до 360 мг/сут. Аналогичным образом к дилтиазему 360 мг/сут бисопролол сначала добавляется по 2,5 мг/сут, затем доза может быть увеличена до 5 мг/сут и в ряде случаев – до 10 мг/сут.

Существует еще одна причина, по которой дилтиазем предпочтительнее верапамила. В проведенных к настоящему времени исследованиях показано, что **дилтиазем в дозе 360 мг/сут повышает концентрацию апиксабана в плазме крови в 1,4 раза** [16]. В отличие от дилтиазема, количественные показатели взаимодействия апиксабана с верапамилом не изучены. Как это преимущество дилтиазема может быть использовано практически? В соответствии с инструкцией к препарату доза апиксабана должна быть снижена вдвое, с 5 мг дважды в день до 2,5 мг дважды в день, если имеются по меньшей мере 2 из 3 признаков: возраст 80 лет и более, масса тела 60 кг и менее, креатинин сыворотки 133 мкмоль/л и более [17]. Снижение дозы апиксабана предусмотрено потому, что каждый из этих факторов приводит к повышению концентрации апиксабана в крови: возраст 80 лет и более – в 1,16 раза, масса тела 60 кг и менее – в 1,2 раза, креатинин сыворотки 133–200 мкмоль/л (КК 30–50 мл/мин) – в 1,29 раза [18]. Очевидно, что дилтиазем в дозе 360 мг/сут приводит к более выраженному увеличению концентрации апиксабана, чем любой из этих 3 факторов.

Следовательно, правило уменьшения дозы апиксабана может быть расширено следующим образом. Апиксабан по 2,5 мг дважды в день назначается пациентам с ФП, если имеются по меньшей мере 2 из 4 признаков: 1) возраст 80 лет и старше; 2) масса тела 60 кг и менее; 3) почечная недостаточность (креатинин сыворотки 133 мкмоль/л и более или КК 30–50 мл/мин); 4) прием дилтиазема.

Практические последствия перевода с 5 мг на 2,5 мг апиксабана таковы: пациенты вместо упаковки таблеток по 2,5 мг приобретают упаковку таблеток по 5 мг и принимают их по 1/2 2 раза в день, растягивая упаковку на 2 мес. Такой подход не противоречит инструкции, которая допускает нарушение целостности таблетки, например при необходимости ввести ее через назогастральный зонд [17]. Поскольку цена месячной упаковки таблеток апиксабана по 2,5 мг и по 5 мг примерно одинакова, затраты на апиксабан снижаются вдвое (в среднем – на 18 тыс. руб. в год [19]), что позволяет говорить о лекарствосберегающих свойствах дилтиазема. В конце прошлого века лекарствосберегающие (drug-sparing) свойства дилтиазема широко использовались в трансплантологии для снижения затрат на оригинальный циклоспорин [20]. Теперь эти же свойства дилтиазема могут не менее широко использоваться в кардиологии для снижения затрат на оригинальный апиксабан.

Таким образом, в настоящее время дилтиазем занимает неподобающе скромное место среди средств, назначаемых врачами для контроля ЧСС у больных с ФП, чему способствуют распространенное заблуждение об универсальности кардиопротективных свойств β-АБ и сложившаяся за долгие годы практика формулировки диагноза. Более широкое клиническое использование дилтиазема должно

способствовать улучшению качества жизни больных и повышению эффективности профилактики сосудистых катастроф.

Литература/References

1. Национальные рекомендации по диагностике и лечению фибрилляции предсердий. 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu fibrillatsii predserdii. 2012. http://www.scardio.ru/content/Guidelines/FP_rkj_13.pdf [in Russian]
2. Vaughan-Sarrazin MS, Mazur A, Chrischilles E, Cram P. Trends in the pharmacologic management of atrial fibrillation: Data from the Veterans Affairs health system. *Am Heart J* 2014; 168 (1): 53–9.e1.
3. Lip GY, Laroche C, Dan GA et al. A prospective survey in European Society of Cardiology member countries of atrial fibrillation management: baseline results of EURObservational Research Programme Atrial Fibrillation (EORP-AF) Pilot General Registry. *Europace* 2014; 16: 308–19.
4. Kotecha D, Holmes J, Krum H et al. on behalf of the Beta-Blockers in Heart Failure Collaborative Group. Efficacy of b blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 2014; 384: 2235–43.
5. Farshi R, Kistner D, Sarma JS et al. Ventricular rate control in chronic atrial fibrillation during daily activity and programmed exercise: a crossover open-label study of five drug regimens. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 304–10.
6. Rathore SS, Curtis JP, Wang Y et al. Association of serum digoxin concentration and outcomes in patients with heart failure. *JAMA* 2003; 289: 871–8.
7. Khan SS, Gheorghade M. Digoxin use in atrial fibrillation: a critical reappraisal. *Lancet* 2015; 385: 2330–2.
8. Bauman JL, DiDomenico RJ, Viana M, Fitch M. A method of determining the dose of digoxin for heart failure in the modern era. *Arch Intern Med* 2006; 166: 2539–45.
9. Bangalore S, Makani H, Radford M et al. Clinical outcomes with b-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2014; 127: 939–53.
10. Messerli FH, Hansen JE, Gibson RS et al. Heart rate-lowering calcium antagonists in hypertensive post-myocardial infarction patients. *J Hypertens* 2001; 19: 977–82.
11. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P et al. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356: 359–65.
12. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol* 2012; 28: 125–36.
13. Ulimoen SR, Enger S, Carlson J et al. Comparison of four single-drug regimens on ventricular rate and arrhythmia-related symptoms in patients with permanent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2013; 111: 225–30.
14. Ulimoen SR, Enger S, Pripp AH et al. Calcium channel blockers improve exercise capacity and reduce N-terminal Pro-B-type natriuretic peptide levels compared with beta-blockers in patients with permanent atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2014; 35: 517–24.
15. National Clinical Guideline Centre (UK). Atrial fibrillation: The management of atrial fibrillation. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK), 2014. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0068959/pdf/TOC.pdf>
16. Frost CE, Byon W, Song Y et al. Effect of ketoconazole and diltiazem on the pharmacokinetics of apixaban, an oral direct factor Xa inhibitor. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 79: 838–46.
17. Food and Drug Administration. ELIQUIS (apixaban) tablets for oral use. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/202155s006lbl.pdf
18. Food and Drug Administration: Center for drug evaluation and research. Apixaban (Eliquis): clinical pharmacology and biopharmaceutical review. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2012/202155Orig1s000ClinPharmR.pdf
19. ФАРМ-индекс – российский фармпортал, цены в аптеках, наличие лекарств на рынке. <http://www.pharmindex.ru> / FARM-indeks – rossiiskii farmportal, tseny v aptekakh, nalichie lekarstv na rynke. <http://www.pharmindex.ru> [in Russian]
20. Martin JE, Daoud AJ, Schroeder TJ, First MR. The clinical and economic potential of cyclosporin drug interactions. *Pharmacoeconomics* 1999; 15: 317–37.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Бельдиев Сергей Николаевич – канд. мед. наук, доц. каф. внутренних болезней ФДЛО ГБОУ ВПО Тверской ГМУ. E-mail: sbeldiev@yandex.ru

Особенности применения торасемида у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью

В.В.Евдокимов, А.Г.Евдокимова[✉], М.В.Ложкина, К.И.Темлюев

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

Диуретики – это препараты, увеличивающие объем выделяемой мочи и экскрецию натрия. Однако применение большинства диуретиков ограничивается их неблагоприятным влиянием на электролитный баланс, углеводный, липидный и пуриновый обмен. В статье приводится современная классификация диуретиков. Особое внимание уделено петлевым диуретикам, в частности торасемиду. Торасемид обладает пролонгированным действием, снижает риск развития гипокалиемии, обладает антигипертензивным, диуретическим и антиальдостероновым эффектами. Обсуждаются преимущество и клиническая эффективность применения торасемида (Бритомара) замедленного высвобождения.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, хроническая сердечная недостаточность, торасемид.

[✉]aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимов В.В., Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Темлюев К.И. Особенности применения торасемида у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью. Consilium Medicum. 2015; 17 (10); 50–56.

The characteristics of torasemide application in patients with arterial hypertension and chronic heart failure

V.V.Evdokimov, A.G.Evdokimova[✉], M.V.Lozhkina, K.I.Tebloev

Moscow State Medical and Dental University named after A.I.Evdokimov of the Ministry of Health of the Russian Federation. 127473, Russian Federation, Moscow, ul. Delegatskaia, d. 20, str. 1

Diuretics are drugs that increase the amount of urine and excretion of sodium. However, the application of most of diuretics is limited by the diuretics adverse influence on the electrolyte balance, carbohydrate, lipid and purine metabolism. This article shows the modern diuretics classification. Special attention is paid to loop diuretics, in particular, torasemide. Torasemide possesses prolonged action, reduces the risk of hypokalemia developing and has antihypertensive, diuretic and antialdosterone effects. We discuss the advantage and clinical efficacy of prolonged release torasemide (Britomar).

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, torasemide.

[✉]aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimov V.V., Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Tebloev K.I. The characteristics of torasemide application in patients with arterial hypertension and chronic heart failure. Consilium Medicum. 2015; 17 (10); 50–56.

*Врачевание не состоит в лечении болезни.
Врачевание состоит в лечении больного.*

М.Я.Мудров, 1820 г.

Применение диуретиков при лечении больных с артериальной гипертензией (АГ) и хронической сердечной недостаточностью (ХСН) основывается на уменьшении содержания натрия, внеклеточной жидкости, снижении венозного возврата, диастолического давления в левом желудочке и, независимо от натрийуреза, протективного влияния на сосуды.

Классификация диуретиков основывается на разных принципах – точке приложения эффекта (петлевые диуретики); химической структуре (тиазидные диуретики); влиянии на выделение калия (калийсберегающие диуретики), скорости наступления и длительности эффекта.

В зависимости от механизма действия диуретики подразделяют на:

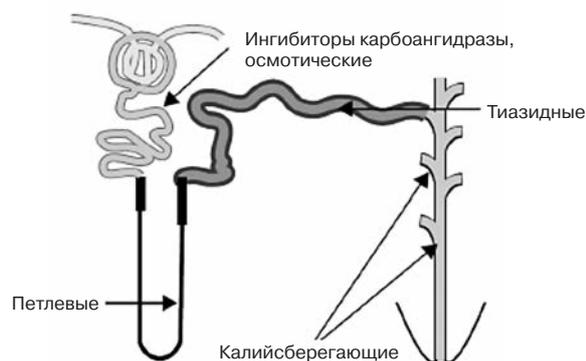
- ингибиторы карбоангидразы;
- осмотические диуретики;
- петлевые диуретики (усиливающие выведение из организма главным образом Na^+ , Cl^-);
- тиазиды и тиазидоподобные диуретики (усиливающие выведение из организма главным образом Na^+ , K^+ , Cl^-);
- антагонисты минералокортикоидных рецепторов;
- ингибиторы почечных эпителиальных натриевых каналов (непрямые антагонисты альдостерона, калийсберегающие диуретики) (табл. 1, рис. 1)[1].

Группа петлевых диуретиков получила свое название в связи с их точкой приложения – эти препараты блокируют реабсорбцию ионов Cl^- , а также Na^+ , K^+ в восходящей части петли Генле, вследствие чего уменьшается реабсорб-

Таблица 1. Классификация диуретиков

Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	
Осмотические диуретики	Маннитол	
Тиазидовые и тиазидоподобные диуретики	Гидрохлоротиазид Хлорталидон Индапамид Метолазон	
Петлевые диуретики	Фуросемид Торасемид Этакриновая кислота	
Антагонисты вазопрессина	Толваптан, кониваптан	
Калийсберегающие диуретики	Антагонисты альдостерона	Спиронолактон Эплеренон
	Неантагонисты альдостерона	Амилорид Триамтерен

Рис. 1. Классификация диуретиков в соответствии с местом их действия в нефроне.



Проксимальный извитой каналец

Ингибиторы карбоангидразы
Осмотические

Восходящая часть петли Генле

Петлевые: фуросемид, буметанид, торасемид, торасемид с пролонгированным высвобождением

Дистальный извитой каналец

Тиазидные и тиазидоподобные

Дистальный извитой каналец и собирательная трубочка

Калийсберегающие

ция воды. Наиболее распространенные представители этого класса – фуросемид, торасемид и этакриновая кислота. Петлевые диуретики по силе своего мочегонного действия превосходят другие группы мочегонных средств, поэтому их использование лежит в основе лечения синдрома задержки жидкости при ХСН, а также почечных и печеночных отеков. Как правило, эти препараты оказывают быстрое, мощное и относительно непродолжительное диуретическое действие, которое усиливается при увеличении дозы. В связи с этим их широко используют в острых ситуациях, когда необходимо быстро добиться эффекта, например при отеке легких. При АГ петлевые диуретики используются, как правило, лишь при гипертонических кризах, резистентности к тиазидным диуретикам, а также при сопутствующей тяжелой хронической почечной недостаточности (ХПН) [2]. Однако существуют петлевые диуретики пролонгированного действия, характеризующиеся более широко спектром применения. К этой группе препаратов относится торасемид.

Торасемид, как и все петлевые диуретики, ингибирует реабсорбцию натрия и хлоридов в восходящей части петли Генле и, в отличие от фуросемида, блокирует также эффекты альдостерона, т.е. в меньшей степени усиливает почечную экскрецию калия. Это снижает риск развития гипокалиемии – одного из главных побочных эффектов петлевых и тиазидных диуретиков. Антигипертензивный эффект торасемида обусловлен снижением общего периферического сосудистого сопротивления за счет нормализации нарушений электролитного баланса, в основном – снижения содержания ионов кальция в гладкомышечном

слое артерий [3]. Торасемид оказывает прямые сосудистые эффекты: достоверно увеличивает вазодилатацию у здоровых волонтеров и у пациентов с АГ с помощью механизма, связанного с высвобождением оксида азота (NO) [4]. Данный препарат блокирует также вазоконстрикторное действие эндотелина-1 [5]. Имеются данные, что торасемид способен уменьшать активность ренин-ангиотензиновой системы и чувствительность рецепторов ангиотензина II 1-го типа, препятствуя вызываемому ими спазму артерий [6]. Антиальдостероновый эффект торасемида интересен как с позиций достижения более строгого контроля артериального давления (АД), так и в отношении торможения прогрессирования поражения органов-мишеней, во многом опосредуемого именно избытком альдостерона, наблюдающимся у пациентов с АГ. Кроме этого, у торасемида отмечают наличие плейотропных свойств, а именно – способности данного препарата ингибировать синтез и депозицию коллагена 1-го типа в миокарде у пациентов с ХСН. Кроме того, в отличие от пациентов, получающих фуросемид, у пациентов в группе торасемида снижается концентрация в сыворотке крови С-терминального пропептида проколлагена 1-го типа, биохимического маркера миокардиального фиброза [7].

На настоящий момент торасемид является единственным мочегонным средством, эффективность которого подтверждена в крупных многоцентровых исследованиях. Данный препарат впервые синтезирован в 1988 г., однако был зарегистрирован в России не так давно (в 2006 г.) и сейчас существует на отечественном рынке под разными торговыми генерическими названиями (Диувер, Триграм). Оригинальная пролонгированная форма торасемида (Бритомар) была зарегистрирована в России в 2011 г. Преимуществом Бритомара является наличие гуаровой камеди, которая замедляет высвобождение действующего вещества, что уменьшает колебания его концентрации в крови [8].

Фармакокинетика торасемида и его пролонгированной формы

Фармакокинетические свойства торасемида отличаются от таковых у других петлевых диуретиков (табл. 2). Торасемид имеет более высокую и более предсказуемую биодоступность, а также более длительный период полувыведения [9].

Торасемид метаболизируется цитохромом P450, чем объясняется отсутствие изменений его фармакокинетических свойств у пациентов с сердечной недостаточностью или ХПН. При этом 75–80% торасемида выводится в виде метаболитов с мочой или другими путями, а оставшаяся часть выделяется в неизменном виде. Наличие двух путей клиренса – почечного и печеночного – снижает риск кумуляции торасемида в случае нарушения функции почек (выводится печенью), а при циррозе печени повышается его выделение почками. 80% этого препарата подвергается метаболизму в печени. Таким образом период полувыведения торасемида у лиц с почечной дисфункцией не будет значи-

Таблица 2. Особенности фармакокинетики петлевых диуретиков

Характеристика	Торасемид	Фуросемид	Буметанид
Биодоступность, %	80–100	10–100 (в среднем – 50)	80–100
Ухудшение всасывания при приеме с пищей	Нет	Да	Да
Метаболизм	80% в печени	60% конъюгация в почках	50% в печени
Период полувыведения, ч			
• в норме	3–4	1,5–2	1
• при сердечной недостаточности	6	2,7	1,3
• при дисфункции почек	4–5	2,8	1,6
• при дисфункции печени	8	2,5	2,3
Время начала действия при пероральном приеме, мин	30–60	30–60	30–60

мо удлиняться. В то же время при циррозе печени отмечено увеличение длительности периода полувыведения торасемида (до 4,8 ч) [10]. Тем не менее у таких больных за сутки с мочой выводилось около 80% дозы препарата (в неизменном виде и в виде метаболитов), поэтому кумуляции его при длительном приеме не ожидается. В противоположность этому фуросемид в значительной степени метаболизируется в почках путем конъюгации с глюкуроновой кислотой. Поэтому его фармакокинетика зависит больше от функции почек, нежели от функции печени, и дисфункция почек может привести к кумуляции препарата [11].

В целом характеристика пролонгированной формы торасемида совпадает с таковой для формы с обычным (быстрым) высвобождением. Однако из пролонгированной формы действующее вещество высвобождается постепенно, что обеспечивает плавное повышение концентрации препарата в крови – без «пиков» (рис. 2). Вследствие этого можно избежать феномена повышенной постдиуретической реабсорбции. А отсутствие быстрого увеличения объема выделяемой мочи не вызывает резкого изменения объема циркулирующей крови, а значит не потенцирует избыточный синтез ангиотензина II и норадреналина, которые приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и ухудшению почечной функции. Абсорбция препарата протекает более медленно, время достижения максимальной концентрации препарата (T_{max}) удлинено, максимальная концентрация (C_{max}) снижена. Биодоступность, отражающая системную экспозицию препарата и оцениваемая как площадь под кривой «концентрация – время» (AUC), не меняется. После повторных введений препарата наблюдается меньшая вариация концентрации в плазме крови. Кроме того, прием пролонгированной формы торасемида связан с более стабильным диурезом и более высокой натрийуретической активностью.

Фармакодинамика торасемида и его пролонгированной формы

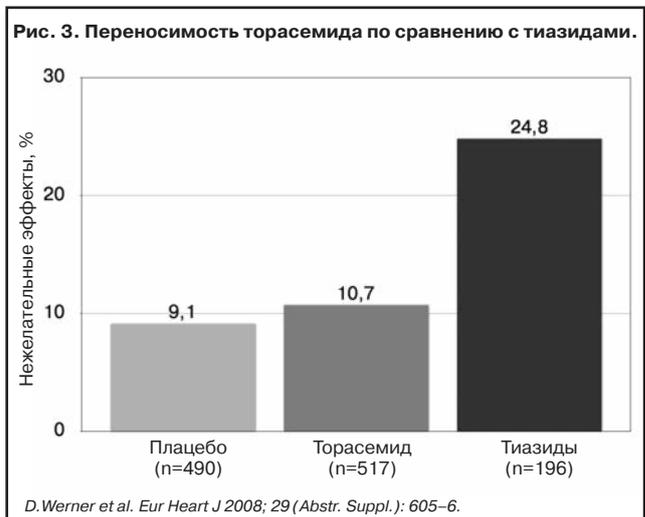
Фармакодинамические эффекты торасемида напрямую связаны с дозой: по мере увеличения дозы препарата диурез и экскреция натрия и хлоридов линейно возрастают, при этом экскреция калия остается минимальной. Торасемид не изменяет концентрацию калия, магния и кальция в плазме крови даже при длительном применении в комбинации с тиазидным диуретиком [12]. В исследовании TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) гипокалиемия наблюдалась более часто при использовании фуросемида и других диуретиков, нежели при назначении торасемида [13]. По сравнению с фуросемидом торасемид действует дольше (24 ч по сравнению с 6–8 ч для фуросемида), его диуретический, натрийуретический и хлоруретический эффекты в 8 раз выше, а калийурез увеличивается лишь в 3 раза [14]. При использовании пролонгированной формы торасемида диурез начинается приблизительно через 1 ч после приема препарата, достигает максимума через 3–6 ч и поддерживается 8–10 ч. Как и для обычной формы торасемида, взаимосвязь между вводимой дозой препарата и экскрецией натрия носит линейный характер в диапазоне доз от 2,5 до 20 мг. Прием пролонгированной формы торасемида характеризуется более высокой натрийуретической эффективностью, меньшим объемом мочи и меньшим выделением электролитов с мочой в первый час после введения препарата [15]. Экскреция калия увеличивается незначительно после однократного приема торасемида в дозе до 10 мг и лишь немного возрастает (5–15 мЭкв) после приема 20 мг препарата [16].

Применение торасемида и его пролонгированных форм при АГ

Стандартные петлевые диуретики при АГ обычно используют только для больных, резистентных к традицион-



ной терапии. Однако фуросемид в стандартных дозах реже, чем тиазидные диуретики, вызывает у больных АГ гипокалиемию и метаболические нарушения (рис. 3). Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем у фуросемида, продолжительностью действия, что расширяет показания для применения препарата при АГ [17]. Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [18, 19]. В одном из исследований [20] длительность наблюдения за больными АГ, принимавшими торасемид, составила 48 нед. Пациенты были распределены в две группы: «низких доз» – исходная доза 2,5 мг/сут, при неэффективности удваивалась; «высоких доз» – исходная доза 5 мг/сут, которая также при необходимости удваивалась. В процессе наблюдения различия в величине антигипертензивного эффекта в двух группах отсутствовали. На основании данного и некоторых других сравнительных исследований [21–25] можно сделать вывод, что доза торасемида 2,5 мг/сут для лечения АГ является оптимальной. У больных мягкой и умеренной АГ эта доза эффективна в 60–70% случаев, что сопоставимо с эффективностью других наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов. Следует отметить, что достижение целевых значений АД при длительном применении торасемида развивается медленнее, чем при применении других диуретиков и антигипертензивных лекарственных средств из других групп, что важно для пожилых пациентов, особенно тех, кто страдает сопутствующими цереброваскулярными заболеваниями [21]. В то же время сравнительные рандомизированные клинические исследования демонстрируют сопоставимый с другими диуретиками антигипертензивный эффект торасемида (табл. 3). Торасемид у пациентов с АГ, в отличие от гидрохлоротиазида, является метаболически нейтральным препаратом. Так, у 3074 пациентов 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 липопротеидов низкой плотности, холестерина липопротеидов 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 [26]. Это делает возможным применение торасемида у пациентов с АГ и сопутствующими сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией (но не подагрой), дислипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови и является существенным превосходством по сравнению с другими, особенно тиазидными диуретиками. Важным свойством торасемида является его способность не влиять на физиологический циркадный ритм изменения АД [27]. При этом длительность антигипертензивного эффекта позволяет применять его 1–2 раза в сутки.

Торасемид может применяться в качестве антигипертензивного средства, особенно у пациентов с сопутствующей ХСН, заболеваниями почек [28]. При этом рекомендованной стартовой является доза 2,5–5 мг/сут, при необходимости целевых значений АД в течение 4–6 нед допускается повышение дозы до 10 мг/сут.

При лечении АГ торасемид можно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β -адреноблокаторами [21]. При этом отмечается потенцирование антигипертензивного эффекта.

Пролонгированная форма торасемида снижает АД в той же самой степени, что и обычная форма торасемида, однако в отношении других аспектов эффективность пролонгированной формы может быть выше. Так, в рамках рандомизированного двойного слепого исследования 432 пациентам с АГ была назначена обычная форма торасемида 5 мг в день ($n=223$) или пролонгированная форма торасемида 5 мг в день ($n=219$) сроком на 12 нед. Спустя 4 или 8 нед доза могла быть увеличена до 10 мг в день в том случае, если целевое снижение давления не было достигнуто. В результате было обнаружено, что спустя 8 и 12 нед процент пациентов с адекватным контролем АД был достоверно выше в группе, получавшей пролонгированную форму торасемида. Кроме того, амбулаторный суточный мониторинг АД показал, что снижение систолического АД в течение дня было достоверно более высоким при назначении пролонгированной формы торасемида ($128,0 \pm 9,9$ мм рт. ст.) по сравнению с обычной формой ($133,5 \pm 10,4$ мм рт. ст., $p < 0,05$). При этом между обеими формами торасемида не было различий в переносимости и безопасности [29].

Применение торасемида и его пролонгированной формы при ХСН

Диуретические средства рекомендуется применять у больных с застойной сердечной недостаточностью. В последних Национальных рекомендациях по лечению ХСН (2013 г.) сделан особый акцент на торасемиде, который характеризуется как «самый эффективный и безопасный» препарат этого ряда. На настоящий момент торасемид является единственным мочегонным средством, эффективность которого подтверждена в крупных многоцентровых исследованиях.

Первое большое двойное слепое многоцентровое исследование, в котором изучалось использование торасемида у больных ХСН, было проведено I. Achhammer и соавт. в 1988 г. Данное исследование включало 111 пациентов, которые получали торасемид в дозе 5 и 10 мг/сут (с возможностью при необходимости удвоить дозу) в качестве базовой терапии отеочного синдрома. В результате 24-недельного наблюдения было выявлено достоверное уменьшение массы тела.

В большом проспективном исследовании по изучению использования торасемида в общей медицинской практике были подтверждены хорошие результаты применения

препарата как в качестве первого назначаемого мочегонного средства, так и при переходе на него с другого диуретика. Кроме того, было еще раз подтверждено отсутствие негативного влияния препарата на уровень калия, глюкозы и мочевой кислоты. При этом 95,1% врачей и 93,6% пациентов оценили результат использования торасемида как хороший или очень хороший.

В открытом исследовании, включавшем 234 пациента с ХСН, получавших торасемид ($n=113$) или фуросемид ($n=121$) в течение 12 мес, было обнаружено, что частота повторной госпитализации вследствие сердечной недостаточности или всех сердечно-сосудистых причин была достоверно ниже на фоне лечения торасемидом. Длительность госпитализации вследствие сердечной недостаточности также была достоверно ниже в группе, получавшей торасемид [30]. Снижение частоты госпитализации при приеме торасемида было обнаружено еще в одном исследовании, включавшем 1 тыс. пациентов [31].

Окончательное подтверждение эффективности и безопасности применения торасемида у больных ХСН было получено в крупном исследовании TORIC, которое включало 1377 больных ХСН III–IV функционального класса – ФК (NYHA). В течение 12 мес 778 пациентов получали торасемид 10 мг/сут, 527 – фуросемид 40 мг/сут, а 72 – другие диуретики. Каждые 3 мес оценивались заболеваемость, смертность, ФК ХСН, уровень калиемии, а также индивидуальная переносимость препарата. В группе торасемида наблюдалось достоверное уменьшение общей и сердечно-сосудистой смертности (рис. 4). Функциональные улучшения наблюдались у 45,8% пациентов, получавших торасемид, и у 37,2% пациентов, получавших фуросемид или другие диуретики ($p=0,00017$). Торасемид лучше переносился и достоверно реже вызывал гипокалиемию [32]. Позднее было доказано, что качество жизни больных, получающих торасемид, достоверно выше, чем при использовании фуросемида, что выражалось в значительном уменьшении функциональных ограничений и в высокой социальной активности пациентов.

В ряде новых исследований было продолжено изучение эффективности торасемида при сердечной недостаточности. У 51 пациента с ХСН, получающих лечение диуретиками (включая торасемид), β -адреноблокаторами, ингибиторами ангиотензиновых рецепторов и другими препаратами, была удвоена получаемая ранее доза диуретиков. В результате через 24 ± 6 дней наблюдалось статистически достоверное снижение массы тела, ФК по классификации NYHA и значений по Миннесотскому опроснику, а также достоверное увеличение дистанции, которую больной проходил в тесте с 6-минутной ходьбой. При этом не было отмечено изменений в систолической и диастолической функции левого желудочка [33].

При сердечной недостаточности торасемид оказывает ряд положительных эффектов в дополнение к его диуретическому действию. Результаты исследований свидетельствуют о том, что эти положительные эффекты могут быть связаны с блокадой альдостероновых рецепторов [34]. Торасемид благодаря своим антиальдостероновым эффектам снижал напряжение стенки левого желудочка во время систолы у пациентов с сердечной недостаточностью, при этом активация симпатической нервной системы не наблюдалась. Подобные изменения не были отмечены в группе больных, получавших фуросемид: в плазме крови увеличивалась концентрация норадреналина, а напряжение стенки левого желудочка не менялось [35]. Повышение в плазме крови концентрации альдостерона приводит к увеличению сердечно-сосудистого риска у пациентов с острой и ХСН и после инфаркта миокарда. В то же время блокада эффектов альдостерона снижает общую и сердечно-сосудистую смертность у этих пациентов. Введение то-

Автор, год	Доза торасемида, мг/сут (число больных)	Препараты сравнения, дозы, мг/сут (число больных)	ΔАД, мм рт. ст.		Достижение целевого АД, %		Длительность лечения, нед
			Торасемид	Контроль	Торасемид	Контроль	
N.Spannbrucker и соавт., 1988 [21]	2,5–5 (32)	Индапамид 2,5–5 (34)	25/22	28/22	94	88	12
A.Reyes и соавт., 1990 [22]	2,5 (13)	HTCZ 25 (11)	29/22	35/23	77	91	19
T.Boelke и соавт., 1993 [23]	2,5 (41)	HTCZ 25 + Триамтерен 50 (43)	17/13	21/14	76	72	12
I.Achhammer, R.Eberhard, 1990 [24]	2,5–5 (41)	HTCZ 25/50 + Триамтерен 50/100 (40)	17/16	27/21	71	77	24
T.Boelke и соавт., 1990 [25]	2,5–5 (72)	HTCZ 25/50 + Амилорид 5–10 (71)	25/17	31/19	80	90	24

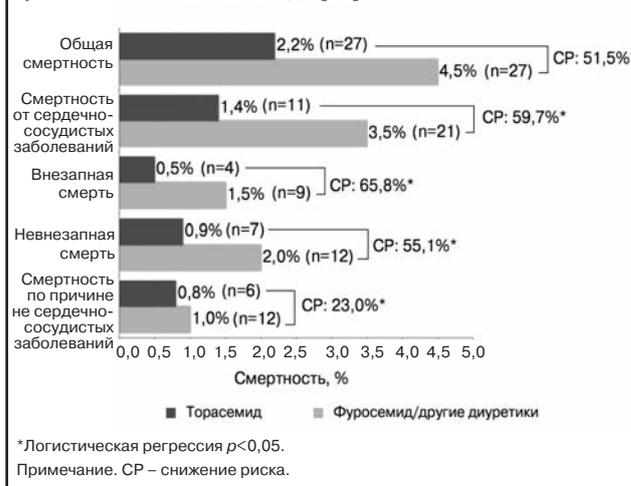
Примечание: HTCZ – дигидрохлоротиазид; ΔАД – величина снижения АД (мм рт. ст.).

расемида вместо фуросемида и других калийсберегающих диуретиков приводит к снижению концентрации альдостерона и связанного с ним сердечно-сосудистого риска, а также к снижению необходимости принимать антагонисты альдостерона [36].

Способность торасемида уменьшать фиброз миокарда была изучена в нескольких клинических исследованиях. Было показано, что у пациентов с сердечной недостаточностью этот препарат снижает выраженность ремоделирования миокарда желудочков [30–35]. В некоторых исследованиях было выявлено, что в результате лечения торасемидом происходит достоверное уменьшение конечного диастолического объема (КДО) ЛЖ. Были сделаны предположения, что торасемид обладает протективным действием в отношении ремоделирования миокарда. Это связывали с его способностью уменьшать активацию проколлаген-I-карбоксипротеиназы (ПКП), что приводит к замедлению фиброза стенки левого желудочка.

В миокарде пациентов с сердечной недостаточностью до и после лечения торасемидом или фуросемидом и у здоровых волонтеров были оценены выраженность образования поперечных сшивок в коллагене и экспрессия лизилоксидазы, которая регулирует этот процесс. В результате было обнаружено, что в миокарде пациентов с сердечной недостаточностью по сравнению со здоровыми волонтерами увеличивались оба упомянутых показателя. На фоне лечения торасемидом оба параметра достоверно снижались ($p=0,021$ и $p=0,034$ соответственно), в то время как в группе с фуросемидом таких изменений не наблюдалось. У всех пациентов с сердечной недостаточностью выраженность образования поперечных сшивок коррелировала с экспрессией лизилоксидазы и наоборот. Интересно, что способность торасемида уменьшать избыточную экспрессию лизилоксидазы и уменьшать образование поперечных сшивок в коллагене приводила к нормализации ригидности стенок левого желудочка у пациентов с сердечной недостаточностью [37]. Все перечисленные эффекты торасемида – в отношении образования коллагена и ремоделирования желудочков, продукции норадреналина и альдостерона – не наблюдались у фуросемида, что может иметь важное значение для лечения пациентов с сердечной недостаточностью с желудочковой дисфункцией и без нее. Однако в исследовании TORAFIC (2011 г.) было изучено действие пролонгированной формы препарата у пациентов с ХСН и ее влияние на кардиальный фиброз. В результате не было выявлено достоверного влияния торасемида либо фуросемида на уровень ПКП, а соответственно, на прогрессирование фиброза миокарда. Таким образом, уменьшение КДО левого желудочка вследствие применения торасемида, скорее всего, связано с закономерным уменьшением объема циркулирующей крови. Необходимо отметить, что в исследовании TORIC были включены преимущественно пациенты с ХСН I–II ФК, тогда как в исследовании TORAFIC проводилась терапия у пациентов с ХСН III–IV ФК.

Рис. 4. Результаты исследования TORIC: влияние на неблагоприятные клинические исходы [13].



В целом результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с ХСН торасемид [11]:

- улучшает функцию левого желудочка;
- снижает смертность;
- снижает частоту и длительность госпитализаций по поводу сердечной недостаточности;
- улучшает качество жизни;
- увеличивает переносимость физических нагрузок;
- уменьшает ФК сердечной недостаточности по классификации NYHA.

Преимущество пролонгированной формы торасемида при ХСН заключается в том, что за счет увеличения периода полувыведения можно избежать феномена «повышенной постдиуретической реабсорбции». А отсутствие быстрого увеличения объема выделяемой мочи не вызывает резкого изменения объема циркулирующей крови, а значит не потенцирует избыточный синтез ангиотензина II и норадреналина, которые приводят к снижению скорости клубочковой фильтрации и ухудшению почечной функции. Бритомар способствует снижению числа повторных госпитализаций вследствие снижения риска развития новой декомпенсации кровообращения у пациентов с ХСН [38]. Кроме того, пациент реже испытывает резкие позывы к мочеиспусканию, что позволяет сохранить привычный образ жизни.

Отдельное внимание следует уделить исследованиям, в которых доказаны фармакоэкономические преимущества назначения торасемида. Несмотря на большую стоимость лечения торасемидом, оно было не менее экономически эффективным, чем лечение фуросемидом. Причиной этого была большая длительность и стоимость госпитализаций больных, принимавших фуросемид.

Таким образом, результаты выполненных исследований свидетельствуют о том, что торасемид более эффективен и

безопасен по сравнению с фуросемидом при лечении пациентов с ХСН. Поэтому при данной патологии вместо фуросемида рекомендуется использовать торасемид [9].

Бритомар является современным эффективным диуретиком с единственной оригинальной пролонгированной формой высвобождения торасемида. В качестве антигипертензивного препарата Бритомар в наибольшей степени показан пациентам:

- у которых патогенез АГ может быть обусловлен несколькими механизмами (активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вазоспазм, соль-чувствительность и т.д.) из-за наличия у торасемида комплексного антигипертензивного механизма действия;
- пациентам пожилого и старческого возраста, с изолированной систолической АГ, сопутствующей ХСН, так как по профилю эффективности торасемид сопоставим с другими диуретиками – группой выбора для пациентов данной категории.

Профиль безопасности торасемида делает возможным его применение с осторожностью у пациентов с АГ и сопутствующими сахарным диабетом (в стадии компенсации), гиперурикемией, дислипидемиями под контролем соответствующих показателей в плазме крови.

Благодаря фармакологическим свойствам Бритомара его можно считать препаратом первого выбора для лечения застойной ХСН. Несмотря на более высокую стоимость по сравнению с фуросемидом, при использовании торасемида общие затраты на лечение значительно снижаются.

Литература/References

- 1.
2. Ramani GV, Uber PA, Mehra MR. Chronic heart failure: contemporary diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 2010; 85: 180–95.
3. Muniz P, Fortuno A, Zalba G et al. Effects of loop diuretics on angiotensin II-stimulated vascular smooth muscle cell growth. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 14–7.
4. De Berrazueta JR, Gonzalez JP, de Mier I et al. Vasodilatory action of loop diuretics: A plethysmography study of endothelial function in forearm arteries and dorsal hand veins in hypertensive patients and controls. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 49: 90–5.
5. Fortuno A, Muniz P, Zalba G et al. The loop diuretic torasemide interferes with endothelin-1 actions in the aorta of hypertensive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 18–21.
6. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 138–43.
7. Barrios Alonso V, Escobar Cervantes C, Llisterri Caro JL et al. Existen diferencias en el perfil clinico entre la insuficiencia cardiaca reconocida y la no reconocida? Estudio MERICAP. *Rev Esp Cardiol* 2009; 3: 1–226.
8. Гендлин Г.Е., Рязанцева Е.Е. Роль диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2012; 10: 23–8. / Gendlin G.E., Riazantseva E.E. Rol' diuretikov v lechenii khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti. *Serdechnaia nedostatochnost'* 2012; 10: 23–8. [in Russian]
9. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother* 2009; 43: 1836–47.
10. Anguita Sanchez M; Investigadores del Registro BADAPIC. Características clínicas, tratamiento y morbimortalidad a corto plazo de pacientes con insuficiencia cardiaca controlados en consultas específicas de insuficiencia cardiaca. Resultados del Registro BADAPIC. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 1159–69.
11. Ishido H, Senzaki H. Torasemide for the treatment of heart failure. *Cardiovasc Hematol Disord. Drug Targets* 2008; 8: 127–32.
12. Lyseng-Williamson KA. Torasemide prolonged release. *Drugs* 2009; 69: 1363–72.
13. Cosin J, Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–13.
14. Reyes AJ, Leary WP. Response of serum potassium concentration to the diuretic torasemide: formal assessment. *Am J Hypertens* 2002; 15: 38A. Abstract P-13.
15. Barbanof MJ, Ballester MR, Antonijoa RM et al. A bioavailability/bioequivalence and pharmacokinetic study of two oral doses of torasemide (5 and 10 mg): prolonged-release versus the conventional formulation. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2009; 36: 469–77.

16. Ficha tecnica de Sutril NeoR. <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=67986&formato=pdf&formulario=FICHAS>
17. Теблов К.И., Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Евдокимов В.В. Современные возможности оптимизации лечения больных АГ и ХСН при применении торасемида. РМЖ. 2013; 27: 1388–93. / Tebloev K.I., Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Evdokimov V.V. Sovremennye vozmozhnosti optimizatsii lecheniia bol'nykh AG i KhSN pri primeneniі torasemida. RMZh. 2013; 27: 1388–93. [in Russian]
18. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
19. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico del'ansa, nell trattamento dell'ipertensione ar-teriosa: Studio con trola to in doppla cecita. *BasRazion Terapia* 1990; 20: 407–10.
20. Baumgart P, Walger P, von Eiff M, Achhammer I. Long-term efficacy and tolerance of torasemide in hypertension. In: *Progress in pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 169–81.
21. Spannbrucker N, Achhammer I, Metz P, Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. *Drug Res* 1988; 38 (1): 190–3.
22. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihyper-tensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 183–209.
23. Boelke T, Piesche L. Influence of 2,5-5 mg torasemide o.d. versus 25-50 mg HCTZ/50-100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. In: *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications*. Excerpta Medica: Amsterdam 1993; 279–82.
24. 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 hydrochlorothi-azide o.d. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart 1990; 8: 211–20.
25. Boelke T, Achhammer I, Meyer-Sabellek WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. *Hochdruck* 1990; 9: 40–1.
26. Brunner G, Estrada E, Plesche L. Efficacy and safety of to-rasemide (5 to 40 mg o.d.) in the treatment of oedema in patients with hydrppically decompensated liver failure. In: *Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and clinical Applications*. Excerpta Medica: Amsterdam 1993; 27–30.
27. Suki W. Use of diuretics in chronic renal failure. *Kidney Int Suppl* 1997; 59: S33–5.
28. Stolar IC, Achhammer I, Georges B. Efficacy of torasemide in the treatment of patients with high-grade renal failure on dialysis. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gus-tav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 259–67.
29. Roca-Cusachs A, Aracil-Vilar J, Calvo-Gomez C et al. Clinical effects of torasemide prolonged release in mild-to-moderate hypertension: a randomized noninferiority trial versus torasemide immediate release. *Cardiovasc Ther* 2008; 26: 91–100.
30. Murray MD, Deer MM, Ferguson JA et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111: 513–20.
31. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: Are there differences between furosemide and torasemide? *Praxis (Bern)* 1994; 2002; 91: 1467–75.
32. European Society of Cardiology; Heart Failure Association of the ESC (HFA); European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur J Heart Fail* 2008; 10 (10): 933–89.
33. Kumar A, Aronow WS, Vadnerkar A et al. Effects of Increased Dose of Diuretics on Symptoms, Weight, 6-Minute Walk Distance, and Echocardiographic Measurements of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function in 51 Patients With Symptomatic Heart Failure Caused by Reduced Left Ventricular Ejection Fraction Treated With Beta Blockers and Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers. *Am J Ther* 2009. [Epub ahead of print].
34. 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.
35. Harada K, Izawa H, Nishizawa T et al. Beneficial effects of torasemide on systolic wall stress and sympathetic nervous activity in asymptomatic or mildly symptomatic patients with heart failure: comparison with azosemide. *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 468–73.
36. Pitt B, Nicklas J. Loop diuretics in patients with heart failure: time to change to torasemide? *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 435–7.
37. Lopez B, Querejeta R, Gonzalez A et al. Impact of treatment on myocardial lysyl oxidase expression and collagen cross-linking in patients with heart failure. *Hypertension* 2009; 53: 236–42.
38. Арутюнов А.Г., Драгунов Д.О., Арутюнов Г.П. и др. Влияние лекарственных форм петлевого диуретика с различной скоростью высвобождения на ранний и отсроченный прогноз у пациентов с декомпенсацией кровообращения. *Кардиология*. 2014; 9: 24–32. / Arutiunov A.G., Dragunov D.O., Arutiunov G.P. i dr. Vlianie lekarstvennykh form petlevogo diuretika s razlichnoi skorost'iu vysvobozhdeniia na rannii i otsrochennyi prognoz u patsientov s dekompensatsiei krovoobrashcheniia. *Kardiologija*. 2014; 9: 24–32. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Евдокимов Владимир Вячеславович – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Евдокимова Анна Григорьевна – д-р мед. наук, проф. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: aevdokimova@rambler.ru

Ложкина Марина Витальевна – канд. мед. наук, доц. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Теблов Константин Иналович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. госпитальной терапии №2 ГБОУ ВПО МГМСУ им.А.И.Евдокимова

Препараты ацетилсалициловой кислоты у больных с бессимптомным атеросклерозом: риск или польза?

Л.О.Минушкина✉

ФГБУ ДПО Учебно-научный медицинский центр Управления делами Президента РФ.
121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д.21

В настоящем обзоре представлены данные о проблемах назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) в широкой клинической практике. Показано, что это наиболее часто рекомендуемый специалистами антитромбоцитарный препарат, при назначении которого важное значение имеет соотношение эффективности и риска осложнений. Описаны проблемы, связанные с оценкой риска и выбором терапии для больного с субклиническим атеросклерозом. Описаны известные ассоциации разных маркеров атеросклероза с риском коронарных и церебральных осложнений, данные метаанализов эффективности антитромбоцитарной терапии. Рассмотрены вопросы, касающиеся возможностей профилактики пораженного желудочно-кишечного тракта. Наиболее значимым для безопасного использования является применение минимально эффективных доз АСК. Сочетание АСК с небольшими дозами антацидов может сделать ее применение более безопасным, не влияя существенно на эффективность лекарства.

Ключевые слова: первичная профилактика, субклинический атеросклероз, ацетилсалициловая кислота.

✉minushkina@mail.ru

Для цитирования: Минушкина Л.О. Препараты ацетилсалициловой кислоты у больных с бессимптомным атеросклерозом: риск или польза? Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 57–60.

Acetylsalicylic acid medications in patients with asymptomatic atherosclerosis: risk or benefit?

L.O.Minushkina✉

Teaching and Research Medical Center Office of the President of the Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 21

This review presents the problems of acetylsalicylic acid (ASA) application in general clinical practice. We showed that this was the most commonly used antiplatelet drug and it was very important to take the correlation of efficiency and risk of complications into account during the appointment of this drug. We described the problems associated with risk assessment and treatment selection in patient with subclinical atherosclerosis. We showed main associations between the different atherosclerosis markers and risk of coronary and cerebral complications; the results of meta-analysis concerning the efficiency of antiplatelet therapy. We discussed the possibilities for the prevention of the gastrointestinal tract damage. The application of the lowest effective quantity of ASA was the most important act for safe usage. The combination of ASA and small antacid doses could make its application more safety without significantly affecting the drugs efficiency.

Key words: primary prevention, subclinical atherosclerosis, acetylsalicylic acid.

✉minushkina@mail.ru

For citation: Minushkina L.O. Acetylsalicylic acid medications in patients with asymptomatic atherosclerosis: risk or benefit? Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 57–60.

Проблема назначения ацетилсалициловой кислоты (АСК) с целью первичной профилактики в настоящее время активно дискутируется в медицинской литературе. Существующие рекомендации по-разному трактуют показания к ее назначению, что связано с наличием противоречивых результатов исследований. В настоящее время рекомендации Европейского общества кардиологов и Европейского общества по гипертонии предусматривают назначение АСК больным артериальной гипертензией (АГ) с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, а также при снижении функции почек при условии хорошего контроля за артериальным давлением (АД) [1]. Выделение именно этих групп больных АГ базируется на результатах субанализа исследования HOT (Hypertension Optimal Treatment), данные которого показали наиболее значимую эффективность применения АСК у больных с уровнем креатинина выше 1,3 мг/дл, АД выше 180/107 мм рт. ст. и пациентов с высоким и очень высоким риском. В этих группах польза от назначения АСК существенно превышала риск, связанный с геморрагическими осложнениями [2]. Для оценки риска у больных АГ обычно используется шкала SCORE, которая учитывает лишь ограниченный набор факторов риска. В частности, много вопросов вызывает трактовка обнаруженных признаков нестенозирующего атеросклероза разной локализации. В качестве примера – данные конкретного клинического случая.

Клинический случай

Больной Г. 55 лет наблюдался амбулаторно с диагнозом: гипертоническая болезнь II стадии, АГ 1-й степени, умеренный риск сердечно-сосудистых осложнений. Извест-

но, что больной не предъявлял жалоб. При проведении профилактического осмотра было выявлено повышение АД до 140/95 мм рт. ст. Пациент был обследован.

Электрокардиография (ЭКГ): ритм синусовый, нормальное положение электрической оси сердца. ЭКГ в пределах нормы.

Эхокардиография: индекс массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) – 110 г/м² при норме до 115. Глобальная сократительная функция ЛЖ сохранена. Нарушение диастолической функции ЛЖ 1-го типа. Локальная сократимость не нарушена. Диаметр восходящего отдела аорты – 3,4 см, дуги аорты – 3,0 см (норма). Умеренное уплотнение стенок аорты, фиброзного кольца и створок аортального клапана. Раскрытие створок достаточное. Аортальная регургитация не определяется. Уплотнение фиброзного кольца и створок митрального клапана.

Холтеровское мониторирование ЭКГ: в течение всего исследования регистрировался синусовый ритм среднесуточной частоты сердечных сокращений (ЧСС) 75 уд/мин, максимальной ЧСС – 117 уд/мин (ходьба), минимальной ЧСС – 56 уд/мин. Вариабельность сердечного ритма резко снижена. Зарегистрированы 4 суправентрикулярные и 2 полиморфные правожелудочковые экстрасистолы. Нарушения атриовентрикулярной проводимости, паузы не регистрировались. Отмечены короткие эпизоды удлинения скорректированного интервала QT. Диагностически значимое смещение сегмента ST по ишемическому типу отсутствовало.

Биохимический анализ крови: глюкоза сыворотки крови – 5,4 ммоль/л, креатинин – 104 мкмоль/л, аспаратаминотрансфераза – 29 Е/л, аланинаминотрансфера-

за – 41 Е/л, общий холестерин – 5,79 ммоль/л, холестерин липопротеидов высокой плотности – 1,1 ммоль/л, триглицериды – 1,83 ммоль/л, холестерин липопротеидов низкой плотности – 3,7 ммоль/л.

Исследование брахиоцефальных артерий: исследованы общие, внутренние и наружные сонные артерии. Комплекс интима–медиа (КИМ) общих сонных артерий утолщен: справа – 1,0 мм, слева – до 1,3 мм, в области каротидной бифуркации справа по задней стенке – 1,5 мм, интима уплотнена. С-образная извитость внутренней сонной артерии слева (градиент скорости кровотока – 48–98 см/с). В области каротидной бифуркации слева лоцируется циркулярная гипоехогенная атеросклеротическая бляшка, стенозирующая просвет сосуда на 45–50%. Прироста линейной скорости кровотока в зоне стенозирования не регистрируется. В области каротидной бифуркации справа по переднебоковой стенке лоцируется атеросклеротическая бляшка средней эхоплотности, стенозирующая просвет сосуда на 20%.

Оценка риска коронарных событий по шкале SCORE для данного больного составила 4% в течение 10 лет, что соответствует умеренному риску.

Для коррекции АД пациенту была назначена антигипертензивная терапия периндоприлом 5 мг и амлодипином 5 мг/сут.

Через 2 мес после обследования у пациента была констатирована внезапная смерть дома. При секции обнаружены множественные поперечные разрывы кардиомиоцитов (фибрилляция желудочков). Атеросклероз артерий сердца (III стадия, 2-я степень, стеноз 30%, тромбоз и кровоизлияние в бляшку передней межжелудочковой артерии).

Анализируя представленный случай, можно сказать, что единственным из выявленных при обследовании фактором, говорящим о высоком риске сердечно-сосудистых событий, было наличие атеросклероза сонных артерий. По-видимому, риск этого больного был недооценен, что привело к неназначению гиполипидемической и антитромбоцитарной терапии. Для пациента, не имеющего клинических проявлений значимых сердечно-сосудистых заболеваний, была использована шкала риска SCORE. Наличие доклинического атеросклероза не входит в стандартные шкалы риска, однако на сегодняшний день существует ряд доказательств о более высоком риске как церебральных, так и коронарных осложнений у больных с субклиническим атеросклерозом разных локализаций.

Субклинический атеросклероз: распространенность и риск осложнений

Асимптомный атеросклероз является достаточно часто. Клинически значимым стенозированием сонных артерий, увеличивающим риск сердечно-сосудистых осложнений и инсультов, является стеноз более 50%. Частота выявления такого стеноза – 0,2% у мужчин старше 50 лет и 7,5% у лиц старше 80 лет. Частота выявления нестенозирующего атеросклероза сонных артерий у лиц старше 55 лет составляет 25–55% [3]. В исследовании EAS (Edinburgh Artery Study) было показано, что у больных среди лиц в возрасте 55–74 года распространенность клинически значимого симптоматического периферического атеросклероза составляет 4,5%, а асимптомного – 24,6%. Наиболее простым тестом, позволяющим диагностировать асимптомный атеросклероз сосудов нижних конечностей, является лодыжечно-плечевой индекс, который введен как рекомендуемое исследование для больных АГ. Снижение индекса менее 0,9 говорит о наличии асимптомного поражения периферических артерий [4].

Ассоциация увеличения толщины КИМ сонных артерий с риском неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов была показана в нескольких исследованиях. Прогностическую значимость измерения толщины КИМ сонных артерий и обнаружения в них атеросклеротических бляшек изучили в когортном исследовании ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities). Были проанализированы данные наблюдения за 12 576 лицами в течение 15 лет. За это время было зарегистрировано 1721 неблагоприятных исходов. Прогностические модели включали традиционные факторы риска, толщину КИМ сонных артерий, наличие бляшек и измерение толщины КИМ по сегментам. Добавление в диагностическую модель наличия бляшек и толщины КИМ существенно увеличивало предсказывающую ценность модели, особенно у женщин [5]. В исследовании, проведенном исследовательской группой Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group, и в роттердамском исследовании показана ассоциация толщины КИМ с риском инсульта [6, 7]. При анализе данных роттердамской когорты также было показано, что наличие бляшек сонных артерий увеличивает риск инфаркта миокарда в 1,83 раза. Утолщение КИМ более 1,12 мм увеличивало коронарный риск в 1,94 раза. В исследовании Cardiovascular Health Study в группе из 5020 лиц в возрасте старше 65 и толщина КИМ, и наличие бляшек

в сонных артериях увеличивали риск неблагоприятных исходов, в том числе сердечно-сосудистой и общей смертности.

В мультиэтническом исследовании атеросклероза (Multiethnic Study of Atherosclerosis) были изучены факторы риска атеросклероза у 6814 лиц без серьезных сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе, в качестве маркеров атеросклероза были изучены, в частности, индекс коронарного кальция и толщина КИМ. У больных с отягощенным семейным анамнезом низкий уровень коронарного кальция был достоверным предиктором хорошего прогноза и низкой эффективности профилактического назначения АСК и статинов. При увеличении индекса коронарного кальция риск неблагоприятных событий и эффективность профилактики увеличивались. Выраженность каротидного атеросклероза с прогнозом больных достоверно не ассоциировалась [8].

Таким образом, наличие самых разных маркеров субклинического атеросклероза говорит об утяжелении сердечно-сосудистого риска больных. Следующим практическим вопросом для пациентов с выявленными признаками субклинического атеросклероза является вопрос о необходимости назначения этим лицам антиромботической терапии.

Антиромботическая терапия у больных с субклиническим атеросклерозом

Разные источники дают различные ответы на этот вопрос. Так, например, в Руководстве Европейского общества кардиологов по профилактической кардиологии обращается внимание на то, что ряд исследований, включавших больных с асимптомным атеросклерозом, не продемонстрировали доказательств пользы назначения АСК (Aspirin for Asymptomatic Atherosclerosis Trial) [9]. В клинической практике вопросы о необходимости назначения АСК возникают часто.

Наиболее четкие рекомендации по назначению антиромботической терапии у больных с разными проявлениями атеросклероза дают рекомендации Американского колледжа грудных врачей 2012 г. [10]. В них указано, что больные с периферическим атеросклерозом, в том числе и бессимптомным, а также больные с каротидным атеросклерозом должны получать АСК в дозе 75–150 мг/сут.

Эти рекомендации базируются на результатах нескольких наиболее полных метаанализов эффективности АСК в первичной профилактике. Так, по данным метаанализа 2009 г., назначение АСК у больных без под-

твержденных сердечно-сосудистых заболеваний снижало риск любых сердечно-сосудистых осложнений на 12%, а нефатального инфаркта миокарда – на 23% [11].

Рандомизированных клинических исследований, в которых изучалась эффективность назначения АСК у больных с бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, почти нет. Чаще всего в исследованиях АСК назначали больным, подвергавшимся разным вмешательствам на сонных артериях. В отношении каротидного атеросклероза в настоящее время рекомендуется оптимальная медикаментозная терапия – для асимптомных больных со стенозированием менее 70% и симптомных больных со стенозированием – менее 50%. Оптимальной считается терапия, которая включает контроль за основными факторами риска (снижение АД, лечение сахарного диабета и дислипидемии), а также назначение низких доз АСК, которые должны составлять при этом 75–150 мг/сут. Такая терапия может влиять на прогрессирование каротидного атеросклероза. Это было показано в проспективном когортном исследовании у больных при умеренном каротидном атеросклерозе (стенозирование сонных артерий на 50–75%). Под оптимальной терапией понимали назначение АСК в низких дозах и статинов со снижением липопротеидов низкой плотности ниже 100 мг/дл. Всего в анализ были включены 794 больных, средний возраст которых составил 72,5 года, 77,2% из них страдали АГ, 59,6% – ишемической болезнью сердца. У 241 больного терапия была расценена как оптимальная. Пятилетняя выживаемость составила 81,9%. Характер терапии не оказывал существенного влияния на выживаемость. Отсутствие прогрессирования атеросклероза было отмечено у 61% больных. При многофакторном анализе на отсутствие прогрессирования достоверно влияли терапия антагонистами кальция и низкими дозами АСК [12].

Терапия АСК может быть полезна и в период подготовки больных к вмешательствам на сонных артериях. У пациентов с тяжелым асимптомным или умеренным симптомным каротидным стенозом лечение АСК до эндуартерэктомии улучшало исходы вмешательства (уменьшало количество неврологических и кардиологических осложнений). При этом не отмечено роста геморрагических осложнений. Это было показано в нерандомизированном исследовании, проводимом двумя европейскими сосудистыми центрами на группе из 540 больных [13].

Безопасность назначения АСК

Широкое применение АСК делает особенно актуальными задачу оценки риска осложнений антитромбоцитарной терапии и поиск возможных путей профилактики этих осложнений.

В большинстве имеющихся руководств рекомендуется назначение АСК в дозе 75–100 мг. Прием любых дозировок АСК сопровождается ростом риска поражений желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), однако с увеличением дозы препарата риск появления поражений ЖКТ возрастает. При анализе частоты кровотечений у больных, получавших 75, 150 и 300 мг АСК, было показано, что риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Кровотечения чаще развивались в начале приема АСК. Существенное увеличение риска от-

мечалось при комбинировании данного препарата с другими нестероидными противовоспалительными препаратами [14]. При анализе безопасности приема разных доз АСК у 12 562 больных было показано, что только применение дозировок 75–81 мг/сут является более безопасным, чем применение более высоких доз. При этом основной антиагрегантный эффект мало зависит от применяемой дозы АСК. При исследовании агрегации тромбоцитов у больных со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне терапии разными дозами АСК оказалось, что антиагрегантный эффект достоверно не отличается после приемов малых доз препарата (75–100 мг) и АСК в дозе более 100 мг. Не выявлено и существенных различий в продукции тромбосана A_2 [15].

К основным факторам риска развития поражений ЖКТ при терапии АСК относятся: наличие пептических язв и кровотечений в анамнезе, возраст больных старше 65 лет, одновременное употребление алкоголя и табака, сопутствующее применение кортикостероидов, антитромбоцитарных или антикоагулянтных препаратов и антидепрессантов из группы ингибиторов обратного захвата серотонина, а также инфекция *Helicobacter pylori* [16]. Более эффективны и широко используются, особенно у больных с высоким риском кровотечений, препараты из группы ингибиторов протонной помпы. В большом когортном исследовании, проведенном в Японии, было показано, что увеличение частоты использования ингибиторов протонной помпы у больных, получающих нестероидные противовоспалительные препараты и низкие дозы АСК, приводит к снижению частоты кровотечений из ЖКТ со 160 до 23,2 на 100 тыс. населения в год [17].

Для больных высокого риска могут быть рассмотрены дополнительные меры по обеспечению безопасности терапии АСК. Для пациентов с факторами риска желудочно-кишечных кровотечений важен выбор наиболее безопасной формы АСК. Особенный интерес представляет собой фармакологическая форма, сочетающая малую дозу АСК (75 мг) и невосасывающийся антацид – гидроокись магния – Кардиомагнил (Такеда, Япония). Показано, что такая форма АСК не уступает по влиянию на агрегацию тромбоцитов обычной лекарственной форме АСК или кишечнорастворимой форме, препарату Тромбо АСС [18]. При этом на фоне использования препарата Кардиомагнил, по сравнению с препаратом Тромбо АСС, ниже частота осложнений со стороны ЖКТ [19].

Литература/References

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood Press* 2014; 23 (1): 3–16.
- Zanchetti A, Hansson L, Dahlöf B. Benefit and harm of low-dose aspirin in well-treated hypertensives at different baseline cardiovascular risk. *J Hypertens* 2002; 20 (11): 2301–7.
- Gallino A, Aboyans V, Diehm C et al. European Society of Cardiology Working Group on Peripheral Circulation. Non-coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2014; 35 (17): 1112–9.
- Fowkes FG, Housley E, Cawood EH et al. Edinburgh Artery Study: prevalence of asymptomatic and symptomatic peripheral arterial claudication: ultrasound study in men at high and low risk for disease in the general population. *Int J Epidemiol* 1991; 20: 384–92.
- Nambi V, Chambless L, He M et al. Common carotid artery intima-media thickness is as good as carotid intima-media thickness of all carotid artery segments in improving prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Eur Heart J* 2012; 33 (2): 183–90.
- O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA et al. Carotid-artery intima media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. New Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
- Bots ML, Hoes AW, Koudstaal PJ et al. Common carotid intima-media thickness and risk of stroke and myocardial infarction: the Rotterdam Study. *Circulation* 1997; 96: 1432–7.
- Patel J, Al Rifai M, Blaha MJ et al. Coronary Artery Calcium Improves Risk Assessment in Adults With a Family History of Premature Coronary Heart Disease: Results From Multiethnic Study of Atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015; 8 (6): e003186.
- Gielen S, De Backer G, Piepoli M, Wood D ESC Textbook of Preventive Cardiology. Oxford University Press, 2015; p. 351.
- Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM et al. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines *Chest*, 2012; 141 (Suppl. 2): e637S–e668S.
- Baigent C, Blackwell L, Collins R et al. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative metaanalysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373 (9678): 1849–60.
- Conrad MF, Boulou V, Mukhopadhyay S et al. Progression of asymptomatic carotid stenosis despite optimal medical therapy. *J Vasc Surg* 2013; 58 (1): 128–35.
- Schoenefeld E, Donas K, Radicke A et al. Perioperative use of aspirin for patients undergoing carotid endarterectomy. *Vasa* 2012; 41 (4): 282–7.
- Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310 (6983): 827–30.
- Henry P, Vermillet A, Boval B. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011; 105 (2): 336–44.
- Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: add an anti-ulcer drug for patients at high risk only. Always limit the dose and duration of treatment with NSAIDs. *Prescrire Int* 2011; 20 (119): 216–9.
- Miyamoto M, Haruma K, Okamoto T. Continuous proton pump inhibitor treatment decreases upper gastrointestinal bleeding and related death in rural area in Japan. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 (2): 372–7.
- Баркаган З.С., Котовщикова Е.Ф. Сравнительный анализ основных и побочных эффектов различных форм ацетилсалициловой кислоты. *Клин. фармакология и терапия*. 2004; 13 (3): 40–3. / Barkagan Z.S., Kotovshchikova E.F. Sravnitel'nyy analiz osnovnykh i pobochnykh effektov razlichnykh form atsetilsalitsilovoy kisloty. *Klin. farmakologiya i terapiya*. 2004; 13 (3): 40–3. [in Russian]
- Яковенко Э.П., Краснолобова Л.П., Яковенко А.В. и др. Влияние препаратов АСК на морфофункциональное состояние слизистой оболочки желудка у кардиологических пациентов пожилого возраста. *Сердце*. 2013; 71 (3): 145–50. / Yakovenko E.P., Krasnolobova L.P., Yakovenko A.V. i dr. Vliyanie preparatov ASK na morfofunktsional'noe sostoyanie slizistoy obolochki zheludka u kardiologicheskikh patsientov pozhilogo vozrasta. *Serdts*. 2013; 71 (3): 145–50. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Минушкина Лариса Олеговна – проф. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики ФГБУ ДПО УНМЦ. E-mail: minushkina@mail.ru

Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России)

Н.М.Данилов[✉], Ю.Г.Матчин, Т.В.Мартынюк, И.С.Федотенков, И.Е.Чазова

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

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) – тяжелое заболевание, в основе которого лежат стойкое нарушение вентиляционно-перфузионного соотношения и повышение легочного сосудистого сопротивления. До последнего времени единственным способом остановить прогрессирование правожелудочковой недостаточности у больных ХТЭЛГ являлась операция тромбэндартерэктомии. Несмотря на высокую эффективность оперативного лечения, в ряде случаев тромбэндартерэктомия противопоказана в связи с дистальным типом поражения легочного сосудистого дерева. Несколько лет назад появился метод эндоваскулярной коррекции тромботического поражения дистальных ветвей легочной артерии – транслюминальная баллонная ангиопластика. Данный метод демонстрирует высокую эффективность и безопасность у неоперабельных больных ХТЭЛГ. Настоящая статья знакомит с первым опытом применения ангиопластики легочных артерий в России.

Ключевые слова: хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия, транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий.

[✉]ndanilov1@gmail.com

Для цитирования: Данилов Н.М., Матчин Ю.Г., Мартынюк Т.В. и др. Транслюминальная баллонная ангиопластика легочных артерий у больных с неоперабельной хронической тромбоэмболической легочной гипертензией (первый опыт в России). *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 61–66.

Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia)

N.M.Danilov[✉], Yu.G.Matchin, T.V.Martyniuk, I.S.Fedotenko, I.E.Chazova

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

Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH) is a severe disease, based on the persistent violation of ventilation-perfusion ratio and increase in pulmonary vascular resistance. The only way to stop the progression of right ventricular heart failure in patients with CTEPH was thromboendarterectomy, until later. In some cases, thromboendarterectomy was contraindicated in patients with lesions of distal branches of the pulmonary vascular tree, despite the high efficiency of surgical treatment. The method of endovascular correction of thrombosis in distal branches of the pulmonary artery (transluminal balloon angioplasty) was appeared several years ago. This method demonstrated the high efficiency and safety in patients with inoperable CTEPH. This article deals with the first experience of angioplasty of pulmonary arteries application in Russia.

Key words: chronic thromboembolic pulmonary hypertension, transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries.

[✉]ndanilov1@gmail.com

For citation: Danilov N.M., Matchin Yu.G., Martyniuk T.V. et al. Transluminal balloon angioplasty of pulmonary arteries in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (first experience in Russia). *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 61–66.

Введение

Хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия (ХТЭЛГ) является одной из наиболее распространенных форм легочной гипертензии как в России, так и за ее пределами [1]. Так же как и другие формы легочной гипертензии, при отсутствии адекватного лечения ХТЭЛГ быстро приводит к развитию недостаточности правых отделов сердца и преждевременной смерти больных. При этом ХТЭЛГ является единственной потенциально излечимой формой легочной гипертензии, и методом выбора лечения данного заболевания является операция тромбэндартерэктомии из легочных артерий (ЛА) [2]. Несмотря на высокую эффективность оперативного лечения у больных ХТЭЛГ, в ряде случаев выполнение тромбэндартерэктомии не представляется возможным. Так, согласно данным крупнейшего международного регистра, в 37% случаев больные ХТЭЛГ были признаны неоперабельными [3]. Помимо серьезных ограничений, связанных с необходимостью выполнения операции в условиях центра, обладающего исключительным опытом, существует целый ряд противопоказаний к оперативному вмешательству: пожилой возраст, сопутствующие заболевания, крайне высокий уровень легочного сосудистого сопротивления и т.д. Однако на первом месте в ряду противопоказаний стоит техническая невозможность выполнения тромбэндартерэктомии при наличии дистального типа поражения легочного сосудистого русла. Именно наличие патологических изменений дистальнее сегментарного уровня ЛА явилось причиной отка-

за в оперативном лечении 48% больных среди всех случаев, признанных неоперабельными.

Первые сообщения о применении альтернативного метода восстановления легочного кровотока, транслюминальной баллонной ангиопластики (ТБА) ЛА, появились в 2001 г. [4]. Специалисты по эндоваскулярной хирургии из Бостона опубликовали результаты серии внутрисосудистых вмешательств у неоперабельных больных ХТЭЛГ, которые, однако, были встречены медицинским сообществом с большой долей скептицизма. Негативная реакция на неоднозначные результаты ТБА ЛА привела к тому, что лишь через 11 лет данный метод вновь заявил о себе. 2012 г. дал старт целой серии обнадеживающих сообщений из нескольких центров в Японии, в которых были представлены данные о высокой непосредственной и отдаленной эффективности метода ТБА ЛА у больных ХТЭЛГ с дистальным типом поражения ЛА [5–7]. Результаты ТБА ЛА настолько впечатлили экспертов, что всего через год, на 5-м Всемирном симпозиуме по легочной гипертензии в Ницце, методика была официально представлена как альтернативный вариант оперативного лечения ХТЭЛГ [8], а еще спустя год прочно заняла свое место в алгоритме лечения неоперабельных больных на страницах европейских рекомендаций по диагностике и лечению острой и хронической эмболии ЛА [9]. В июне 2014 г. в Париже состоялась первая международная конференция под эгидой международной ассоциации ХТЭЛГ, программа которой в основном была посвящена обсуждению разных аспектов эндо-

васкулярного лечения легочной гипертензии. 1 декабря 2014 г. в Институте клинической кардиологии им. А.Л.Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» была выполнена первая в России ТБА ЛА у больного с диагнозом ХТЭЛГ.

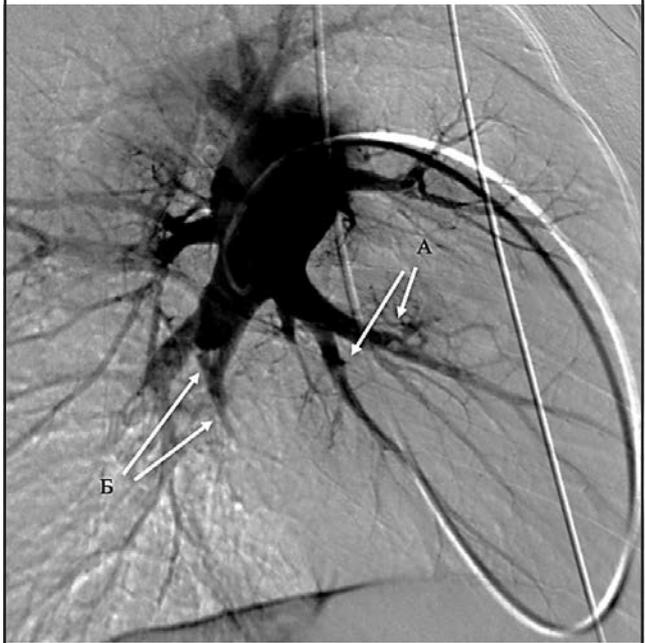
Материал и методы

За период с 01.12.2014 по 16.07.2015 в РКНПК было выполнено 10 процедур ТБА ЛА у 3 больных (2 мужчин и 1 женщины) с диагнозом ХТЭЛГ. Средний возраст больных на момент вмешательства составил 38±15 лет. Согласно международным рекомендациям решение вопроса о невозможности выполнения тромбэндартерэктомии принималось как минимум двумя независимыми экспертными центрами, и только после этого ставился вопрос о проведении ТБА ЛА [10]. Показания к ТБА ЛА складывались из двух основных составляющих: особенностей клинического статуса и наличия доступных для ангиопластики стенозов ЛА. Противопоказаниями для ТБА ЛА служили те же факторы и сопутствующие заболевания, что и для любого стандартного эндоваскулярного вмешательства. Нужно подчеркнуть, что при подготовке к плановой ТБА ЛА в обязательном порядке добивались медикаментозной компенсации явлений сердечной недостаточности, при этом уровень давления в ЛА, сердечный индекс и показатели легочного сосудистого сопротивления не влияли на решение вопроса о возможности проведения ТБА ЛА.

В процессе выбора между возможностью выполнения тромбэндартерэктомии или ТБА ЛА основную и решающую роль играет рентгеноконтрастная ангиопульмонография. Исследование проводилось в режиме дигитальной субтракции селективно в двух проекциях (прямой и боковой) для каждой ЛА. Контрастное вещество вводилось при помощи инжектора со скоростью подачи 22 мл/с в объеме 30 мл для каждой съемки. При выявлении дистального типа поражения легочного русла (сегментарный и субсегментарный уровень) и решении консилиума сердечно-сосудистых хирургов о невозможности оперативной коррекции позже выполнялась тщательная посегментарная оценка характера поражения легочного сосудистого русла с целью обнаружения оптимальных участков для эндоваскулярного лечения.

Согласно ангиографической классификации существует несколько типов поражения сосудов, характерных для ХТЭЛГ: мешотчатые деформации, сетевидные или щелевидные дефекты наполнения, неровности контуров, гемо-

Рис. 1. Ангиопульмонография правой ЛА больного Б. 21 года (боковая проекция).



Примечание. А – дефекты наполнения в сегментарных артериях С4–5; Б – окклюзии сегментарных артерий С8–9.

динамически значимые стенозы и окклюзии ЛА. Как правило, у 1 больного присутствуют все типы изменений в разных сегментах легочного сосудистого русла (рис. 1). При выборе субстрата для вмешательства в обязательном порядке проводилось сопоставление результатов ангиопульмонографии с данными мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ЛА. МСКТ позволяет детально визуализировать морфологию ветвей ЛА на всем протяжении с оценкой состояния просвета и характеристикой тромботических масс (рис. 2). При отсутствии признаков сохранного русла дистальнее обструкции попытки реканализации данного сосуда не предпринимались в связи с высоким риском паравазального позиционирования проводника и перфорации ЛА. Обычно используется следующий протокол проведения МСКТ с использованием 64–640 спиральных компьютерных томографов: положение пациента – лежа на спине, направление исследования

Рис. 2. МСКТ ЛА больного Б. 21 года. Маркер находится на уровне сегментарной ветви С6 правого легкого. Визуализируется сохранное русло дистальнее зоны поражения (указано стрелкой).



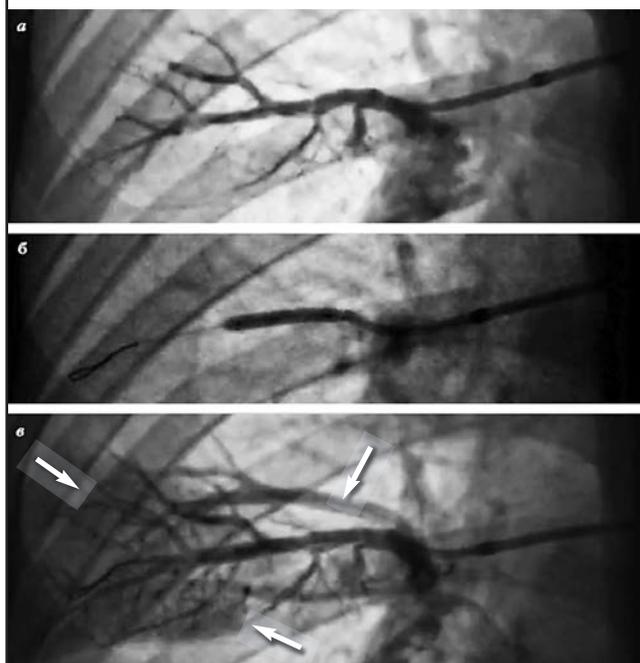
– от головы к ногам, томограмма – фронтальная, при исследовании необходима кардиосинхронизация, объем исследования – от верхушек легких до диафрагмы, фазы исследования – нативная, артериальная, венозная, толщина томографического среза – не более 0,5–0,625 мм. Внутривенное контрастирование осуществляется при помощи болюсного введения рентгеноконтрастного препарата со скоростью 4,5–6,0 мл/с. Объем контрастного препарата МСКТ 64–100 мл. МСКТ 320–640 – 50–60 мл. Для обработки изображений обычно используются стандартные рабочие станции, выполняются многоплоскостные реконструкции (MPR) по ходу ЛА. Для наглядности получаемой информации используется методика построения объемных изображений – метод объемного рендеринга.

Перед вмешательством всем пациентам проводилась стандартная медикаментозная подготовка: преднизолон 1 мг/кг массы тела накануне вечером, парацетамол 500 мг утром. Непосредственно перед процедурой назначалось противокашлевое средство бутамират с целью свести к минимуму вероятность кашля во время вмешательства, который может привести к дислокации направляющего катетера и травмированию стенки ЛА. ТБА ЛА выполнялась в условиях рентгеноперационной феморальным доступом под местной анестезией. В течение всего вмешательства обязательно проводилась оксигенация через маску. В феморальную вену устанавливался короткий интродьюссер диаметром 9 F. В одну из основных ветвей ЛА устанавливался длинный шлюз диаметром 6 F, и по проводнику проводился многоцелевой направляющий катетер МРА 6 F до позиции селективной катетеризации заранее выбранной ветви. В начале процедуры внутривенно вводился раствор гепарина из расчета 70 ЕД/кг массы тела больного, в течение процедуры он добавлялся в дозах, необходимых для поддержания активированного времени свертывания на уровне не менее 200 с. После проведения проводника интравазально дистальнее пораженного сегмента выполнялось последовательно несколько дилатаций баллонами разного диаметра – от 1,5 до 6 мм – в зависимости от должного диаметра сосуда. Для снижения риска разрыва артерии и во избежание острого реперфузионного поражения легочной ткани применялись баллоны последовательно, начиная с самого малого диаметра по нарастающей. Во избежание развития реперфузионного отека легких за 1 процедуру проводилась реканализация не более 2 сегментарных артерий одного легкого. С этой же целью в течение 4 ч после процедуры в условиях палаты интенсивного наблюдения пациенту проводилась респираторная СРАР-терапия (Continuous Positive Airways Pressure, режим искусственной вентиляции легких постоянным положительным давлением).

Результаты

Среднее время процедуры составило 65±15 мин. За весь период работы у 3 пациентов была достигнута полная реваскуляризация 7 субсегментарных и 6 сегментарных артерий, что составило 1,4 артерии на процедуру. При этом в 9 (90%) случаев вмешательство прошло успешно и лишь в одном не удалось провести проводник дистальнее окклю-

Рис. 3. ТБА ЛА сегментарной ветви С6 правого легкого у больного Б. 21 года: а – артерия до процедуры вида «обгорелого дерева»; б – ТБА ЛА баллоном 3х20 мм; в – результат в виде появления преплеуральной перфузии и признаков оттока по легочным венам (указано стрелками).



зированного сосуда. Перерыв между вмешательствами составил от 7 до 58 дней (21±19). Продолжительность перерыва зависела от скорости регрессии явлений реперфузионного поражения по данным рентгенографии и/или КТ легких. В большинстве случаев выполнялась реконструкция нижедолевых сегментарных и субсегментарных артерий С9 и С10 обоих легких. Критериями непосредственной эффективности вмешательства служили: визуализация новых ветвей дистальнее зоны дилатации, появление преплеуральной капиллярной фазы контрастирования, отражающей улучшение перфузии в сегменте интереса и появление оттока контрастного вещества по легочным венам, соответствующим восстановленным артериям (рис. 3). К критериям отдаленного успеха относились: уменьшение функционального класса сердечной недостаточности, увеличение дистанции в тесте 6-минутной ходьбы (6МХ), снижение уровня мозгового натрийуритического пептида (BNP), уменьшение размеров правых отделов сердца по данным рентгенографии грудной клетки и эхокардиографии, снижение среднего давления в ЛА (срДЛА) и правом предсердии (ПП), увеличение сердечного выброса, снижение легочного сосудистого сопротивления и увеличение сатурации смешанной венозной крови (табл. 1, 2). Следует подчеркнуть, что после ТБА ЛА пациенты не прекращали прием ЛАГ-специфической терапии, если она была назначена до вмешательства.

Осложнений непосредственно во время процедуры, таких как диссекция ЛА шлюзом или направляющим катетером, перфорация артерии проводником или баллоном, не

Таблица 1. Динамика показателей недостаточности кровообращения и параметров эхокардиографии у больных ХТЭЛГ после серии ТБА ЛА

	Функциональный класс		Тест 6МХ, м		BNP, пг/мл		Площадь ПП, мм ²		Апикальный размер ПЖ, см		СтЛА, см		СДЛА, мм рт. ст.		Степень НТК	
	Д	П	Д	П	Д	П	Д	П	Д	П	Д	П	Д	П	Д	П
Больной 1 (3 ТБА ЛА)	III	II	210	320	100	0	22	19	4,8	4,4	2,7	2,3	70	53	2	1
Больной 2 (5 ТБА ЛА)	III	I	330	500	353	0	38	20	5,6	4,2	3,2	2,4	80	62	2	1
Больная 3 (1 ТБА ЛА)	III	III	200	–	542	273	43	40	5,1	4,8	3,2	3,2	95	105	3	3

Примечание. Д – до серии ТБА ЛА, П – после серии ТБА ЛА, СтЛА – диаметр ствола ЛА, СДЛА – систолическое давление ЛА, НТК – недостаточность трикуспидального клапана.

Таблица 2. Динамика инвазивных параметров у больного Б. 21 года с ХТЭЛГ, которому с 14.04.2015 по 07.07.2015 выполнено 5 процедур ТБА ЛА и восстановлен кровоток по 5 сегментарным и 5 субсегментарным ЛА.

	Исходно	I этап	II этап	III этап	IV этап	V этап
срДЛА, мм рт. ст.	56	55	52	51	45	38
Давление в ПП, мм рт. ст.	11	7	6	4	5	5
Сердечный выброс, мл/мин	2,9	3,1	4,0	4,1	4,1	4,1
Легочное сосудистое сопротивление, дин с	1379	1135	956	840	679	624
SvO ₂ , %	44	46	61	59	61	62

Примечание. SvO₂ – степень насыщения смешанной венозной крови кислородом.

возникло. У 1 пациентки (10% процедур) возникло отсроченное осложнение в виде реперфузионного поражения легких, которое возникло спустя сутки после процедуры и выразилось в усилении одышки, появлении кашля с трудноотделяемой мокротой, снижении сатурации артериальной крови, появлении хрипов в легких со стороны поражения и дальнейшем присоединении пневмонии, потребовавшей длительной госпитализации и антибактериальной терапии.

Обсуждение

При неоперабельной ХТЭЛГ ТБА ЛА не следует рассматривать как альтернативу лекарственному лечению. Ряд исследований продемонстрировал высокую эффективность ЛАГ-специфической терапии у данной категории больных [11, 12]. Рациональнее рассматривать новый метод эндоваскулярного лечения как один из компонентов комбинированного подхода к лечению больных ХТЭЛГ.

Эффективность ТБА ЛА в основном зависит от трех факторов: правильного отбора кандидата на процедуру, соблюдения методики выбора субстрата для вмешательства и высокой квалификации оперирующих специалистов. На I этапе работает междисциплинарная комиссия, в которую входят кардиолог, сердечно-сосудистый хирург и специалист по рентгеноангиографическим методам диагностики и лечения. Выбор в пользу ТБА ЛА происходит методом исключения возможности оперативного лечения или только лекарственной терапии. На II этапе необходимо обеспечить качественную визуализацию ЛА при помощи МСКТ и ангиопульмонографии. При подготовке к операции два соответствующих специалиста по лучевой диагностике должны работать в тандеме и разработать план вмешательства, детально изучив структуру поражения каждой артерии. Основным достоинством такого комбинированного подхода является способность МСКТ обнаружить признаки антеградного кровотока дистальнее зоны окклюзии, выявленной при ангиографическом исследовании. Наличие контрастирования дистального русла повышает вероятность успешной реканализации сосуда и существенно снижает риск развития внутриоперационных осложнений.

Решающим фактором успеха ТБА ЛА является наличие всех условий для проведения качественного эндоваскулярного вмешательства (оптимально оснащенная рентгеноперационная и высокая квалификация персонала). Как на этапе выбора необходимых инструментов (направляющий катетер, тип проводника, размер баллона и т.д.), так и на этапе самой процедуры важно учитывать особенности анатомии легочного сосудистого русла и механизмы улучшения гемодинамики при ТБА ЛА. В отличие от тромбэндартерэктомии или эндоваскулярного лечения при острой ТЭЛА, при ТБА ЛА не происходит эвакуации тромботических масс из просвета артерий. Каков же механизм улучшения гемодинамики? Принцип ТБА ЛА заключается в разрушении при помощи баллона организованных тромбов, которые представляют собой плотно спаянные с интимой артерий структуры, напоминающие пленки или тяжи, значительно уменьшающие площадь сосудистого просвета. Разрыв пленок баллоном в значительной степени восстанавливает кровоток, а плотная фиксация организованных

масс к сосудистой стенке препятствует дистальной эмболизации [13]. Кроме того, согласно имеющимся наблюдениям, рестеноз после ТБА ЛА не наступает, что также следует из особенностей воздействия баллона на пораженный сегмент (в отличие от коронарной ангиопластики атеросклеротически измененных артерий) и исключает необходимость использования внутрилегочных стентов.

Профилактика осложнений при планировании ТБА ЛА играет первостепенную роль в обеспечении успешного лечения. По международным данным чаще всего встречаются два типа осложнений: повреждение структуры ЛА инструментами во время ангиопластики и реперфузионное сегментарное поражение легких после восстановления кровотока. В то время как травмирования артерий не так сложно избежать, если не пытаться реканализировать тотальные окклюзии, если правильно позиционировать шлюз и направляющий катетер, использовать проводник с мягким концом и подбирать диаметр баллона соответственно должному диаметру артерии (в ряде случаев подключая внутрисосудистое ультразвуковое исследование), реперфузионное осложнение в большинстве случаев избежать невозможно. Согласно международным данным от 9 до 60% случаев реперфузионного поражения проявляются клинически в виде симптомов отека легких с последующим развитием пневмонии, что в ряде случаев может привести к летальному исходу [14]. Попытки лекарственной профилактики эпопростенолом, гормональными препаратами или профилактики с использованием СРАР-терапии пока не продемонстрировали достоверного снижения частоты развития реперфузионного синдрома, поэтому поиски маркеров безопасности ТБА ЛА продолжаются [15].

На сегодняшний день самым эффективным средством является восстановление кровотока не более чем в двух сегментах легких за одну процедуру. В нашем исследовании при успехе процедуры 90% не отмечалось осложнений, связанных непосредственно с манипуляциями во время вмешательства. Мы отмечали улучшение показателей теста 6МХ (увеличение дистанции на 130±40 м). Наряду с этим у наших больных срДЛА после каждой процедуры снижалось всего на 3,6±2,3 мм рт. ст. и максимально снизилось на 17 (с 55 до 38) мм рт. ст. у пациента, перенесшего наибольшее количество вмешательств. Это обусловлено тем, что всем больным в нашем исследовании предстоят дополнительные процедуры для достижения максимально возможного восстановления кровотока в пораженных сегментах ЛА. По данным немногочисленных опубликованных зарубежных исследований, в среднем у 1 больного проводили 6–8 процедур в течение 4±1 мес со снижением срДЛА на 14–21 мм рт. ст., что позволяло добиться достоверного улучшения функции правого желудочка (ПЖ) по данным эхокардиографии и магнитно-резонансной томографии [16, 17].

Заключение

ТБА ЛА является безопасной и эффективной методикой лечения ХТЭЛГ при правильном отборе больных с дистальным типом поражения легочного сосудистого русла. Дальнейшие исследования продемонстрируют, каково будущее ТБА ЛА у больных с неоперабельной формой ХТЭЛГ.

Литература/References

1. UK National Specialised Commissioning Team. Service Specification 2011/2012.
2. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl.): D92–9. doi:10.1016/j.jacc.2013.10.024
3. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation* 2011; 124 (18): 1973–81. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.015008
4. Feinstein JA, Goldhaber SZ, Lock JE et al. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation* 2001; 103 (1): 10–3. doi: 10.1161/01.CIR.103.1.10
5. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M et al. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012; 5 (6): 748–55. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077
6. Sugimura K, Fukumoto Y, Satoh K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty markedly improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 2012; 76 (2): 485–8. doi: 10.1253/circj.CJ-11-1217
7. Kataoka M, Inami T, Hayashida K et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5 (6): 756–62. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390
8. Kim NH, Delcroix M, Jenkins DP et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62 (25 Suppl): D92–9.
9. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35: 3033–69.
10. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N et al. Pulmonary endarterectomy: experience and lessons learned in 1,500 cases. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1457–62.
11. Ghofrani HA, D'Armini AM, Grimminger F et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2013; 369 (4): 319–29. doi: 10.1056/NEJMoa1209657
12. Ghofrani HA, Schermuly RT, Rose F, Wiedemann R. Sildenafil for long-term treatment of nonoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1139–41.
13. Kitani M, Ogawa A, Sarashina T et al. Histological changes of pulmonary arteries treated by balloon pulmonary angioplasty in a patient with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 857–9. doi: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001533
14. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E et al. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart* 2013; 99 (19): 1415–20. doi: 10.1136/heartjnl-2012-303549
15. Inami T, Kataoka M, Shimura N et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv* 2013; 6 (7): 725–36. doi:10.1016/j.jcin.2013.03.009
16. Fukui S, Ogo T, Morita Y et al. Right ventricular reverse remodelling after balloon pulmonary angioplasty. *Eur Respir J* 2014; 43 (5): 1394–402. doi:10.1183/09031936.00012914
17. Tsugu T, Murata M, Kawakami T et al. Significance of echocardiographic assessment for right ventricular function after balloon pulmonary angioplasty in patients with chronic thromboembolic induced pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 2015; 115 (2): 256–61. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.10.034

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Данилов Николай Михайлович – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. отд. гипертонии ФГБУ РКНПК. E-mail: ndanilov1@gmail.com

Матчин Юрий Георгиевич – д-р мед. наук, рук. лаб. рентгенэндоваскулярных методов диагностики и лечения в амбулаторных условиях научно-диспансерного отд. ФГБУ РКНПК

Мартынюк Тамара Витальевна – д-р мед. наук, рук. лаб. легочной гипертензии ФГБУ РКНПК

Федотенков Игорь Сергеевич – зав. кабинетом компьютерной томографии ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК, канд. мед. наук

Чазова Ирина Евгеньевна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф. дир. ИКК им. А.Л.Мясникова ФГБУ РКНПК

Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России

Т.Э.Имаев[✉], А.Е.Комлев, М.А.Саидова, А.А.Марголина, Р.С.Акчурин

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

Стеноз аортального клапана (АК) – патология с неуклонно прогрессирующим течением, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом. Развитие новых технологий позволило разработать новые методы протезирования АК, в частности, в настоящее время используется транскатетерная имплантация аортального клапана (ТИАК), применяемая исключительно у пациентов высокого хирургического риска. С февраля 2010 г. по июнь 2015 г. в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК ТИАК выполнена 152 пациентам с критическим аортальным стенозом. Сравнительная характеристика основных исходов ТИАК, полученных в ФГБУ РКНПК, схожа с результатами других исследований. Госпитальная летальность за весь период наблюдения составила 7,8%, что соответствует данным разных международных регистров. Таким образом, процедура ТИАК представляет собой хорошую альтернативу хирургического протезирования АК у пожилых больных с сопутствующими заболеваниями. Важнейший аспект успеха ТИАК – координированные действия мультидисциплинарной команды в составе сердечно-сосудистого хирурга, кардиолога, специалистов по разным методам исследования, анестезиолога, а также младшего медицинского персонала, наличие которой специально подчеркивается в рекомендациях. В настоящее время исследователи находятся в поиске ответов на такие насущные вопросы, как снижение частоты инсультов и транзиторных ишемических атак после ТИАК, применение ТИАК у более молодых пациентов и больных с более низким риском.

Ключевые слова: аортальный клапан, аортальный стеноз, транскатетерная имплантация аортального клапана.

[✉]imaev.timur@mail.ru

Для цитирования: Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Саидова М.А. и др. Пятилетний опыт транскатетерной имплантации биопротезов аортального клапана в ФГБУ Российский кардиологический научно-производственный комплекс Минздрава России. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 67–72.

5-year experience with transcatheter aortic bioprosthetic valve implantation in Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation

T.E.Imaev[✉], A.E.Komlev, M.A.Saidova, A.A.Margolina, R.S.Akchurin

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

Aortic valve (AV) stenosis is a disease with steadily progressive course and associated with poor prognosis. The development of new technologies helps to develop new methods of AV prostheses; in particular, we use transcatheter aortic valve implantation (TAVI) especially in high-risk surgical patients, nowadays. TAVI was performed in 152 patients with critical aortic stenosis in the Department of cardiovascular surgery of Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex, from February 2010 till June 2015. The comparative characteristics of primary TAVI outcomes, received in RCSIC, were similar to the results of the other studies. Hospital mortality during the observation period was 7.8%; these data were appropriate to various international registers. Thus, the TAVI procedure was a good alternative to surgical AV prosthesis in elderly patients with concomitant diseases. Important aspect of TAVI success was coordinated action of multidisciplinary team consisting of cardio-vascular surgeon, cardiologist, and specialists of the various research methods, the anesthesiologist, as well as paramedics, which was specifically emphasized in the recommendations.

Currently, researchers are trying to get answers to questions concerning the reduction of stroke rate and transient ischemic attacks after TAVI, the application of TAVI in young patients and in patients with lower risk.

Key words: aortic valve, aortic stenosis, transcatheter aortic valve implantation.

[✉]imaev.timur@mail.ru

For citation: Imaev T.E., Komlev A.E., Saidova M.A. et al. 5-year experience with transcatheter aortic bioprosthetic valve implantation in Russian Cardiological Scientific-Industrial Complex of the Ministry of Health of the Russian Federation. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (10): 67–72.

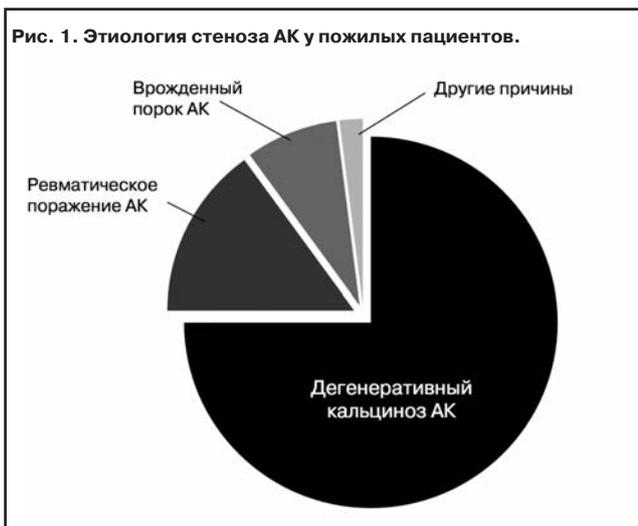
Старение населения – важнейший вызов современному обществу, который принесла с собой урбанизация. В последние годы отмечаются устойчивое снижение смертности и увеличение продолжительности жизни во всем мире [1–3]. Схожие тенденции выявлены и в нашей стране, хотя уровень продолжительности жизни остается более низким, чем в таких странах, как Япония, Норвегия, США и др. [4]. В то же время совершенно очевидно, увеличение продолжительности жизни в немалой степени является заслугой новых медицинских технологий, начиная от инновационной диагностической и лечебной аппаратуры и заканчивая выпуском новых классов лекарственных препаратов и разработкой разных профилактических мер [4, 7].

К сожалению, чаще всего увеличение продолжительности жизни сопровождается ростом числа лиц с разными заболеваниями, и более того – увеличением числа больных с сочетаниями заболеваний или полиморбидностью [5]. Накопление «патологических состояний» приводит к увеличению числа пациентов высокого риска, как терапевтического, так и хирургического. По мнению экспертов

Всемирной организации здравоохранения, увеличение распространенности сочетанной патологии в настоящее время становится одной из главных задач здравоохранения во всем мире [6].

Аортальный стеноз (АС) является наиболее частой патологией клапанного аппарата сердца, которая обнаруживается в преклонном возрасте. Причиной возникновения АС в большинстве случаев становится дегенеративный кальциноз створок и кольца АК с их фиброзно-склеротическими изменениями (рис. 1.) [8, 9].

Стеноз аортального клапана (АК) – патология с неуклонно прогрессирующим течением, характеризующаяся неблагоприятным прогнозом. Клиническая картина данного порока представляет собой длительный бессимптомный период, а также период развернутой клинической картины. Причем с момента возникновения клинических симптомов прогноз заболевания резко ухудшается [10]. Так, если 3-летняя выживаемость составляет не менее 50% (рис. 2) [11], то 5-летняя выживаемость у лиц с тяжелым АС без операции, по некоторым оценкам, снижается до 15% [12].



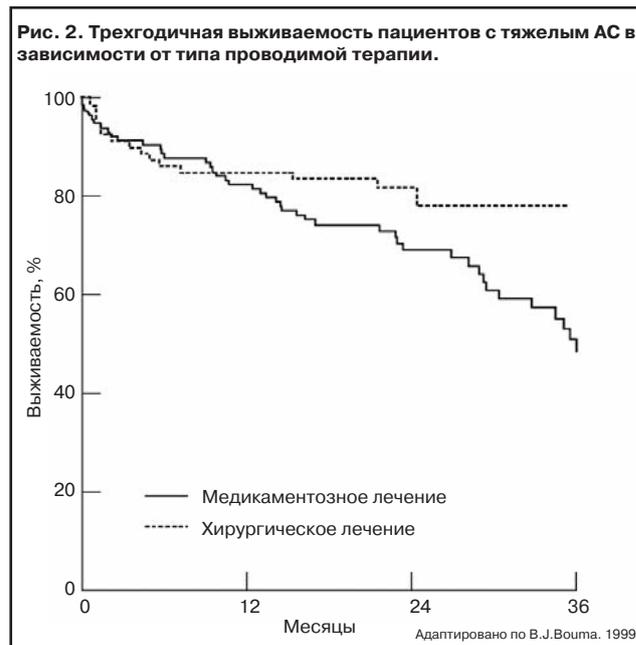
Со времени классических работ, проведенных E. Braunwald и J. Ross [13], единственно эффективным методом терапии АС для облегчения клинической симптоматики и улучшения прогноза становится хирургическое вмешательство – протезирование АК. Опыт протезирования АК насчитывает более чем полувековую историю [14, 15]. Развитие новых технологий позволило разработать новые методы протезирования АК, в частности, в настоящее время используется так называемая «транскатетерная имплантация АК» (ТИАК), более щадящее вмешательство, применяемое исключительно у пожилых пациентов с сопутствующей патологией, иначе говоря, у больных высокого хирургического риска [16]. Впервые успешная операция ТИАК была проведена в апреле 2002 г. французскими хирургами во главе с A. Cribier [17]. За эти годы были разработаны и апробированы разные модели протезов АК, и спустя 13 лет наибольшее распространение и доказательную базу получили 2 вида транскатетерных клапанов: Edwards Sapien XT (Edwards Lifesciences Inc., США) и CoreValve Revalving System (Medtronic Core Valve Inc., США) [18].

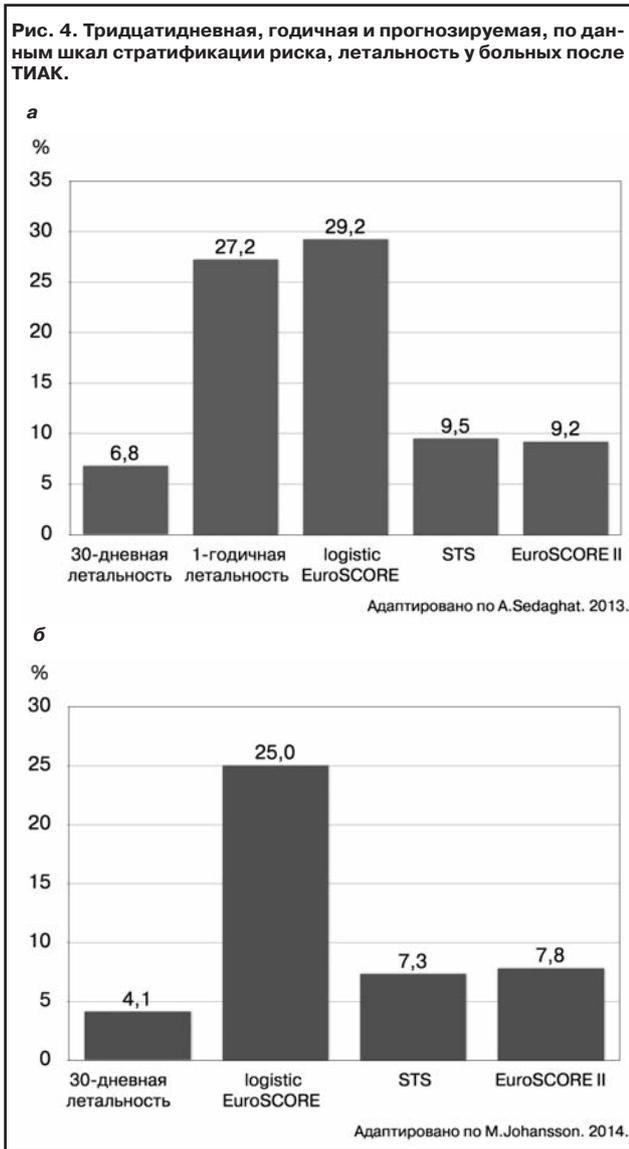
Так, по данным многоцентрового исследования PARTNER, в котором изучалась краткосрочная эффективность и безопасность ТИАК с использованием протеза Edwards Sapien, к концу первого года наблюдения отмечены уменьшение смертности от всех причин на 20%, а также улучшение качества жизни [19]. При сравнении результатов трансфеморальной и трансапикальной ТИАК и традиционной хирургической имплантации АК было показано отсутствие достоверных различий в уровне смертности от всех причин в течение 2-летнего наблюдения [20], несмотря на отмечавшуюся к концу первого года тенденцию к большей частоте неврологических и сосудистых осложнений в группе ТИАК. В то же время частота «больших» кровотечений, являющаяся мощным предиктором 1-годовой летальности, была выше в группе хирургического лечения. Изучению результатов ТИАК с применением клапана Medtronic CoreValve было посвящено многоцентровое контролируемое исследование Medtronic CoreValve U.S. Pivotal Trial. Смертность от всех причин в группе ТИАК оказалась достоверно ниже и составила к концу первого года наблюдения – 14,2% в сравнении с группой хирургического лечения – 19,1% (рис. 3) [21].

На основании полученных данных разными Европейскими медицинскими ассоциациями выпущено большое количество рекомендаций и положений по терапии заболеваний клапанов сердца с помощью ТИАК [22]. Так, в заключении Европейской Ассоциации кардиоторакальных хирургов (European Association of Cardio-thoracic Surgery – EACTS) и Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) в сотрудничестве с Европейской Ассоциацией по чрескожным сердечно-сосудистым

вмешательствам (European association of Percutaneous Cardiovascular Interventions – EAPCI) подчеркивается, что ТИАК представляет собой многообещающую методику коррекции аортального порока сердца у пациентов высокого риска с выраженным стенозом АК или при наличии противопоказаний к открытой операции. Однако в том же согласительном документе по ТИАК при определении тактики оперативного вмешательства подчеркивается необходимость учитывать разные количественные параметры, например, предполагаемую продолжительность жизни, а также такие показатели, как прогностически значимые сопутствующие заболевания, анамнез ранее перенесенных кардиохирургических вмешательств, лучевая терапия грудной клетки, выраженный кальциноз восходящего отдела аорты [22, 23]. Выбор в пользу того или иного метода хирургического лечения АС осуществляется после обследования больного и проведения оценки степени хирургического риска с помощью какой-либо модели стратификации риска ожидаемой смертности, однако единого мнения по вопросу предпочтительного применения той или иной модели нет.

В настоящее время наиболее часто используемыми моделями при отборе пациентов для проведения ТИАК становятся следующие шкалы: logistic European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (logistic EuroSCORE), Society of Thoracic Surgeons (STS) и EuroSCORE II. В этих шкалах учитываются такие характеристики, как пол, возраст, наличие сопутствующей патологии, а также особенности вмеша-





тельства. Несмотря на то что все шкалы достаточно хорошо оценивают возможный риск, существуют публикации результатов исследований, согласно которым модель logistic EuroScore несколько переоценивает смертность, в то время как STS отражает периоперационный риск как в случае проведения ТИАК, так и при проведении хирургической имплантации АК. В то же время, по данным A.Sedaghat и соавт., было показано, что риск по шкале logistic EuroSCORE был равен $29,2 \pm 17,8\%$, а по шкалам STS и EuroSCORE II – $9,5 \pm 6,8\%$ и $9,22 \pm 7,12\%$, в то время как 30-дневная летальность составила 6,8% (рис. 4, а), а годовичная – 27,2% [24].

Полученные данные свидетельствуют о том, что 30-дневную летальность лучше оценивать с помощью шкалы EuroSCORE II, в то время как годовичную – по результатам шкалы logistic EuroSCORE. Похожие результаты были получены M.Johansson и соавт. (рис. 4, б), в исследовании которых 30-дневная летальность составила 4,1%, в то время как прогнозируемая, по данным шкалы logistic EuroSCORE, – 25%. В то время как, по данным STS и EuroSCORE II, этот показатель достоверно не различался и составил 7,3 и 7,8% соответственно. Авторы рекомендуют применять шкалу EuroSCORE II для стратификации риска перед операцией ТИАК [25].

Одним из основных недостатков всех шкал является то, что в них не учитываются результаты разных методов неинвазивной визуализации. Например, точная оценка размеров кольца аорты будет иметь важное значение для правильного определения размера протеза, при этом заниже-

ние размера протеза может привести к возникновению аортальной регургитации после процедуры, а завышение приведет к разрыву кольца. У пациентов с аортальным пороком с феноменом «низкая скорость – низкий градиент» наиболее сложной задачей будет оценка тяжести стеноза. В таком случае по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) площадь отверстия АК составит менее $1,0 \text{ см}^2$, при этом фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) будет менее 40%, а средний градиент давления на АК $< 30\text{--}40 \text{ мм рт. ст.}$ Для решения вопроса о том, являются ли полученные данные результатом истинно тяжелого АС, при котором показано безотлагательное хирургическое вмешательство, или псевдотяжелого АС, при котором проводится консервативное лечение, необходимо проведение стресс-ЭхоКГ со ступенчатой инфузией добутина, результаты которой интерпретируются в зависимости от характера гемодинамического ответа [26]. В то же время несоответствие между градиентом на АК и его отверстием также отмечено у лиц с нормальной функцией ЛЖ, в таком случае обнаружить пациентов с «истинным» стенозом поможет количественная оценка кальция на клапане.

В связи с наличием упомянутых недостатков существующих моделей стратификации риска имеется необходимость разработать оценочную шкалу, которая позволит учитывать не только клинические характеристики и анамнестические данные, но и данные разных современных методов неинвазивной визуализации, что позволит определять не только вид хирургического вмешательства, но и тип клапана, а также вид доступа.

В настоящее время при проведении ТИАК во всем мире применяются несколько доступов, из которых наиболее часто используемыми становятся трансфemorальный и транспикальный, при этом ключевым вопросом становится выбор наиболее подходящего доступа. Так, при проведении операции посредством трансфemorального доступа баллонный катетер и биологический протез доставляются в позицию АК по супержесткому проводнику из места пункции общей бедренной артерии, тогда как при транспикальном доступе разрез выполняется в области верхушки ЛЖ, из которого на супержестком проводнике в аортальную позицию и подводится баллонный катетер и биологический протез. В обоих случаях по окончании операции проводится контрольная ангиография с оценкой проходимости коронарных артерий и записательной функции клапана. Однако имеющиеся данные о том, какой вид доступа необходимо использовать у того или иного больного, весьма противоречивы.

Между тем, по данным Европейского регистра, а также регистров ТИАК Великобритании и США, 75% ТИАК было проведено с использованием трансфemorального доступа, при этом выбор доступа осуществлялся исходя из данных анатомии АК и клиническо-инструментальных характеристик больного. По данным метаанализа смертности и возникновения серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых и цереброваскулярных осложнений у больных, перенесших ТИАК, достоверной разницы в 1-годовой смертности ($p=0,16$), частоте инсультов ($p=0,52$), возникновении инфарктов миокарда ($p=0,35$) или частоте кровотечений ($p=0,19$) между трансфemorальным и транспикальным доступами выявлено не было. При этом 30-дневная смертность в группе пациентов, у которых использовали трансфemorальный доступ, была ниже (отношение шансов 0,59; 95% доверительный интервал 0,45 до 0,76; $p<0,0001$), тогда как количество больших сосудистых осложнений было меньше в группе больных, ТИАК которым осуществлялся транспикальным доступом [27]. В свою очередь метаанализ 13 исследований, в котором также сравнивались трансфemorальный и транспикальный доступы, показал, что 30-дневная и 1-годовая смертность, а также риск кровотечений и инсультов были ниже в

случае проведения операции трансфеморальным доступом [28]. Полученные данные свидетельствуют о том, что при проведении ТИАК трансапикальный доступ может быть неплохой альтернативой трансфеморальному при наличии противопоказаний к последнему.

Процедура ТИАК может быть связана с возникновением серьезных осложнений, как во время операции, так и в послеоперационном периоде, несмотря на малую инвазивность операции ТИАК по сравнению с открытой хирургией АК. Такими осложнениями могут быть повреждение сосудов, кровотечения, инсульт, структурное повреждение аорты, сердца и клапанов, аортальная регургитация, дислокация клапана, окклюзия коронарных артерий с развитием инфаркта миокарда, экссудативный перикардит, кардиогенный шок.

В настоящее время в мире проведено более 100 тыс. ТИАК, результаты которых свидетельствуют о таких преимуществах данной методики, как более низкие показатели периоперационной летальности, сравнительно небольшое количество тяжелых осложнений и, соответственно, снижение затрат на госпитализацию и реабилитацию пациентов [29, 30]. По современным данным, периоперационная летальность в группе малоинвазивного протезирования АК не превышает 6% [31], а, по данным регистра ТИАК, в Великобритании 30-дневная выживаемость в 2009 г. после транскатетерного протезирования АК составила 92,9%, через 1 год – 78,6% и 2 года – 73,7% [32].

Широко внедрение технологии ТИАК в отечественную клиническую практику началось в 2010 г., когда в отделе сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК пациентам с критическим АС были проведены первые операции имплантации АК.

С февраля 2010 г. по июнь 2015 г. в отделе хирургии ФГБУ РКНПК ТИАК выполнена 152 больным, из них 96 (63%) женщин, 66 (37%) мужчин. Средний возраст пациентов составил $76,5 \pm 8,1$ года. По данным шкал стратификации риска logistic EuroScore, STS и Euroscore II, средний риск составил 24, 7,4 и 6,8% соответственно.

Самораскрывающиеся биопротезы Medtronic CoreValve были имплантированы 53 больным (35% от общего числа пациентов), при этом применялись протезы 3 размеров: №26 – 30 (57% в группе CoreValve) больных, №29 – 20 (38%), №31 – 3 (5%). Биопротезы данного типа в большинстве случаев (95%) имплантировались посредством трансфеморального доступа. В 2 случаях у пациентов с выраженной патологической извитостью обеих подвздошных артерий был использован трансаксиллярный доступ через левую подмышечную артерию, у 1 больной была предпринята попытка прямой трансортальной имплантации в ходе операции с искусственным кровообращением при развитии кардиогенного шока (в качестве «операции отчаяния»).

Баллон-раскрываемые биопротезы Edwards Sapien имплантированы 99 пациентам (65% из всех больных), из которых у 25 (25%) лиц был использован трансапикальный доступ, а у 66 (67%) – трансфеморальный. В 5 (5%) случаях клапан был установлен посредством трансортального доступа, а 1 пациентки – трансаксиллярным доступом. Распределение имплантируемых биопротезов Edwards Sapien по размерам клапанов было следующим: №23 – 31 (31,5%) больной, №26 – 50 (50,5%), №29 – 18 (18%).

Изолированные операции ТИАК были выполнены у 147 (97%) лиц. В 3 случаях одномоментно выполнялась операция коронарного шунтирования, в 2 – эндоваскулярная имплантация стент-графта в нисходящий отдел грудной аорты по поводу сопутствующего аневризматического поражения.

Успех имплантации был достигнут в 95% случаев (144 пациента). Шести (3,9%) больным потребовался переход в открытое оперативное вмешательство с искусственным кровообращением, причиной которого у 3 из них была

дислокация протеза. Примечательно, что данное осложнение возникло в случаях имплантации как клапана Edwards Sapien, так и CoreValve в течение первого года выполнения операций ТИАК, т.е. в начале так называемой «кривой обучения». Острая митральная недостаточность с развитием альвеолярного отека легких вследствие повреждения хордального аппарата передней створки митрального клапана возникла у 1 пациента после имплантации биопротеза CoreValve. Острая аортальная регургитация с отеком легких вследствие «глубокой» имплантации биопротеза CoreValve развилась у 1 пациентки. С целью коррекции данного осложнения была выполнена успешная имплантация второго биопротеза по методу «клапан-в-клапан».

Интраоперационная летальность в обеих группах в совокупности составила 2,6% (4 пациента), причинами которой были: окклюзия ствола левой коронарной артерии в одном случае, кровотечение из ЛЖ у 1 больного, разрыв фиброзного кольца АК также у 1 пациента, и кардиогенный шок у пациентки с сочетанной операцией коронарного шунтирования, ТИАК, аннулопластики митрального клапана. В то же время следует отметить, что за период с января 2013 г. по июль 2015 г. из 77 больных непосредственно во время имплантации погибла только 1 (1,3%) пациентка, переведенная из другой клиники в терминальном состоянии (logistic EuroSCORE – 54,1%).

Госпитальная летальность независимо от типа имплантированного устройства за весь период наблюдения составила 7,8% (12 пациентов), в том числе по причинам, связанным с операцией ТИАК и усугублением сопутствующей патологии. Частота послеоперационных нарушений мозгового кровообращения составила 5%, инфарктов миокарда – 1,6%. Частота развития контрастиндуцированной нефропатии и необходимость в проведении сеансов заместительной почечной терапии составили 14 и 11% соответственно. Имплантация электрокардиостимулятора в связи с возникновением атриоventрикулярной блокады потребовалась 17 больным, при этом данное осложнение возникло преимущественно после установки биопротеза CoreValve (20%).

Сравнивая исходы ТИАК, полученные в ФГБУ РКНПК, с результатами других исследований, мы получили схожие данные. Так, частота нарушений мозгового кровообращения при проведении ТИАК в отделе хирургии ФГБУ РКНПК составила 5%, что весьма близко к данным, полученным в исследованиях PARTNER B и CoreValve US High Risk Study, где этот показатель был равен 5 и 4,9% соответственно [21, 33]. Инфаркт миокарда в ФГБУ РКНПК обнаружен у 1,6% больных, а, по данным национального регистра Испании по TAVI (Transcatheter aortic valve implantation), данное осложнение развилось у 1% больных [34]. По результатам некоторых исследований, частота возникновения контрастиндуцированной нефропатии, требующей заместительной почечной терапии, колебалась от 11,6 до 28% и от 1,4 до 15,7% соответственно [35–37]. По нашим данным, подобная терапия потребовалась у 14 и 11% больных соответственно. Госпитальная летальность за весь период наблюдения была равна 7,8%, что соответствует данным регистра STS/ACC TVT, а также данным национального регистра Испании по TAVI, где госпитальная смертность составила 5,5 и 8% соответственно [34, 38].

В настоящее время исследователи находятся в поиске ответов на такие насущные вопросы, как снижение частоты инсультов и транзиторных ишемических атак после ТИАК, проведение ТИАК у более молодых пациентов и лиц с более низким риском.

Заключение

1. Важнейшим аспектом успеха ТИАК являются координированные действия мультидисциплинарной команды в составе сердечно-сосудистого хирурга, кардиолога, спе-

циалистов по разным методам исследования, анестезиолога, а также младшего медицинского персонала, наличие которой специально подчеркивается в рекомендациях.

2. Проведение ТИАК рекомендуется пожилым больным высокого хирургического риска, которым показано протезирование клапана, однако имеются противопоказания для проведения открытой операции, а предсказательная выживаемость после ТИАК > 12 мес.

3. Процедура ТИАК представляет собой хорошую альтернативу хирургического протезирования АК у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Литература/References

- 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.
- Asplund 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.
- 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.
- Андреев Е.М., Кваша Е.А., Харьковская Т.П. Продолжительность жизни в России: восстановительный рост. *Демоскоп*. 2014; 621. / Andreev E.M., Kvasha E.A., Khar'kova T.P. *Prodolzhitel'nost' zhizni v Rossii: vosstanovitel'nyi rost. Demoskop*. 2014; 621. [in Russian]
- Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev* 2013; 35: 75–83.
- WHO. Global status report on noncommunicable diseases 2010: description of the global burden of NCDs, their risk factors and determinants. Geneva: World Health Organization, 2011. http://www.who.int/nmh/publications/ncd_report2010/en/ (accessed Dec 22, 2011)
- Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: 933–44.
- Waller BF, Howard J, Fess S. Pathology of aortic valve stenosis and pure aortic regurgitation: A clinical morphologic assessment. *Clin Cardiol* 1994; 17: 85.
- Otto CM, Burwash IG, Leggett ME et al. Prospective study of asymptomatic valvular aortic stenosis clinical, echocardiographic and exercise predictors of outcome. *Circulation* 1997; 95: 2262–70.
- Rosenhek R, Binder T, Porenta G et al. Predictors of outcome in severe, asymptomatic aortic stenosis. *N Engl J Med* 2000; 343: 611–7.
- Bouma BJ, Van den Brink RBA, Van der Meulen JHP et al. To operate or not on elderly patients with aortic stenosis: the decision and its consequences. *Heart* 1999; 82: 143–8.
- Rosenhek R, Zilberszac R, Schemper M et al. Natural history of very severe aortic stenosis. *Circulation* 2010; 121: 151–6.
- Ross J, Braunwald E. Aortic Stenosis. *Circulation* 1968; 38: 61–7.
- Петровский Б.В., Соловьев Г.М., Шумаков В.И. Протезирование клапанов сердца. М: Медицина, 1966; 232. / Petrovskii B.V., Solov'ev G.M., Shumakov V.I. *Protezirovaniye klapanov serdtsa. M: Meditsina*, 1966; 232. [in Russian]
- Hufnagel CA, Harwey WP. Aortic plastic valvular prosthesis. *Bull Georgetown Univ Med Center* 1952; 4: 1.
- Имаев Т.Э., Комлев А.Е., Акчурин Р.С. Транскатетерная имплантация аортального клапана. Состояние проблемы, перспективы в России. *Рац. фармакотерапия в кардиологии*. 2015; 11 (1): 53–9. / Imaev T.E., Komlev A.E., Akchurin R.S. *Transkate-ternaia implantatsiya aortal'nogo klapano. Sostoianie problemy, perspektivy v Rossii. Rats. farmakoterapiya v kardiologii*. 2015; 11 (1): 53–9. [in Russian]
- Cribier A, Eltchaninoff H, Bash A et al. Percutaneous transcatheter implantation of an aortic valve prosthesis for calcific aortic stenosis: first human case description. *Circulation* 2002; 106: 3006–8.
- Mack MJ, Holmes DR, Webb J et al. Patient selection for transcatheter aortic valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: S1–10.
- Leon MB, Smith CR, Mack M et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597–607.
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al. PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366 (18): 1686–95.
- Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014; 370 (19): 1790–8.
- Vahanian A, Baumgartner H, Bax J. The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–68.
- Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: e1–148.
- Sedaghat A, Sinning J-M, Vasa-Nicotera M et al. The revised EuroSCORE II for the prediction of mortality in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Clin Res Cardiol* 2013; 102 (11): 821–9.
- Johansson M, Nozohoor S, Zindovic I et al. Prediction of 30-day mortality after transcatheter aortic valve implantation: a comparison of logistic EuroSCORE, STS score, and EuroSCORE II. *J Heart Valve Dis* 2014; 23 (5): 567–74.
- Kodali SK, Williams MR, Smith CR et al. PARTNER Trial Investigators. Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *N Engl J Med* 2012; 366 (18): 1686–95.
- Panchal HB, Ladia V, Amin P et al. A meta-analysis of mortality and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients undergoing transfemoral versus transapical transcatheter aortic valve implantation using Edwards Valve for severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2014; 114 (12): 1882–90.
- Conrotto F, D'Ascenzo F, Francesca G et al. Impact of access on TAVI procedural and midterm follow-up: a meta-analysis of 13 studies and 10,468 patients. *J Interv Cardiol* 2014; 27 (5): 500–8.
- Bleiziffer S, Ruge H, Mazzitelli D et al. Survival after transapical and transfemoral aortic valve implantation: talking about two different patient populations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138 (5): 1073–80.
- Buellesfeld L, Wenaweser P, Gerckens U et al. Transcatheter aortic valve implantation: predictors of procedural success – the Siegburg-Bern experience. *Eur Heart J* 2010; 31 (8): 984–91.
- Rodés-Cabau J, Dumont E, De LaRochelière R et al. Feasibility and initial results of percutaneous aortic valve implantation including selection of the transfemoral or transapical approach in patients with severe aortic stenosis. *Am J Cardiol* 2008; 102 (9): 1240–6.
- Moat NE, Ludman P, De Belder MA et al. Long-term outcomes after transcatheter aortic valve implantation in high-risk patients with severe aortic stenosis: the U.K. TAVI (United Kingdom Transcatheter Aortic Valve Implantation) Registry. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58 (20): 2130–8.
- Leon MB, Smith CR, Mack M et al. PARTNER Trial Investigators. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010; 363: 1597–607.
- Sabaté M, Cánovas S, García E et al. In-hospital and mid-term predictors of mortality after transcatheter aortic valve implantation: data from the TAVI National Registry 2010–2011. *Rev Esp. Cardiol* 2013; 66 (12): 949–58.
- Bagur R, Webb JG, Nietlispach F et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010; 31: 865–74.
- Elhmidy Y, Bleiziffer S, Piazza N et al. Incidence and predictors of acute kidney injury in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Am Heart J* 2011; 161: 735–9.
- Nuis RJ, van Mieghem NM, Tzikas A et al. Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *Catheter Cardiovasc Interv* 2011; 77: 881–9.
- Mack MJ, Brennan JM, Brindis R et al. Outcomes following transcatheter aortic valve replacement in the United States. *JAMA* 2013; 310 (19): 2069–77.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Имаев Тимур Эмвряевич – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. гибридных методов лечения отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК. E-mail: imaev.timur@mail.ru

Комлев Алексей Евгеньевич – врач-кардиолог отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК

Сайдова Марина Абдулатиповна – проф., д-р мед. наук, рук. лаб. ультразвуковой диагностики отд. новых методов исследования ФГБУ РКНПК

Марголина Анна Арнольдовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр. лаб. анестезиологии и защиты миокарда отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК

Акчурин Ренат Сулейманович – акад. РАН, проф., д-р мед. наук, рук. отд. сердечно-сосудистой хирургии ФГБУ РКНПК

Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска

О.Д.Остроумова[✉]

ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127423, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 1

В статье рассмотрены группы высокого риска развития инсульта у больных артериальной гипертонией (АГ) – пациенты пожилого и старческого возраста, изолированная систолическая АГ, сахарный диабет. Приведены данные современных рекомендаций по антигипертензивной терапии у больных высокого риска для снижения риска инсульта. Подробно рассмотрены результаты исследования Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe), в котором антагонист кальция нитрендипин ± эналаприл снизил риск развития инсульта и деменции, в том числе новых случаев болезни Альцгеймера.

Ключевые слова: артериальная гипертония, изолированная систолическая артериальная гипертония, инсульт, деменция, пожилой возраст, сахарный диабет, фиксированные комбинации антигипертензивных препаратов, нитрендипин, эналаприл, Энанорм.

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

Для цитирования: Остроумова О.Д. Профилактика инсульта и деменции у больных высокого риска. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 73–76.

Prevention of stroke and dementia in high-risk patients

O.D.Ostroumova[✉]

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

I.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. 1

The article deals with the high-risk of stroke in patients with arterial hypertension (AH) – elderly and senile patients, isolated systolic AH, diabetes mellitus. We show the modern recommendations for antihypertensive therapy in high-risk patients to reduce the risk of stroke. We discuss the results of Syst-Eur trial (The Systolic Hypertension in Europe), in which the calcium antagonist nitrendipine ± enalapril has reduced the risk of stroke and dementia, including new cases of Alzheimer's disease.

Key words: arterial hypertension, isolated systolic hypertension, stroke, dementia, old age, diabetes mellitus, fixed-dose combinations of antihypertensive agents, enalapril, nitrendipine, Enanorm.

[✉]ostroumova.olga@mail.ru

For citation: Ostroumova O.D. Prevention of stroke and dementia in high-risk patients. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 73–76.

В структуре смертности населения в России 2-е место по-прежнему занимают цереброваскулярные заболевания – 23,4% [1]. Заболеваемость от инсульта, в том числе среди лиц трудоспособного возраста, остается высокой и, к сожалению, даже увеличилась за последние 10 лет более чем на 30% [2]. Кроме того, инсульт является лидирующей причиной инвалидизации населения: каждый третий из перенесших инсульт больных нуждается в посторонней помощи, лишь каждый пятый может вернуться к трудовой деятельности [2]. Однако данная проблема помимо медицинского аспекта имеет еще и социальное значение. Так, стоимость лечения одного больного, перенесшего инсульт, включая стационарную терапию, медико-социальную реабилитацию и вторичную профилактику, составляет в нашей стране 127 тыс. рублей в год, т.е. общая сумма прямых расходов на инсульт (из расчета 499 тыс. случаев в год) составляет 63,4 млрд рублей [2]. Непрямые расходы на инсульт, оцениваемые по потере внутреннего валового продукта страны из-за преждевременной смертности, инвалидности и временной нетрудоспособности населения, составляют в России около 304 млрд рублей в год [2]. Именно поэтому вопросы профилактики инсульта становятся важной медицинской и социальной задачей.

Главный модифицируемый фактор риска развития инсульта – артериальная гипертония (АГ) [3]. Среди больных АГ риск инсульта особенно высок у лиц пожилого и старческого возраста, а также при сочетанном сахарном диабете (СД) [3].

Проблема АГ особенно актуальна для **гериатрической кардиологии**, поскольку ее распространенность нарастает с возрастом и после 50 лет превышает 50%, а у лиц старше 80 лет – 80% [4]. Кроме того, наличие АГ оказывает существенное влияние на состояние здоровья, продолжительность и качество жизни пожилых пациентов, поскольку

она является самостоятельным прогностически независимым фактором риска развития инсульта, а также ишемической болезни сердца и сердечно-сосудистой смертности [3–5]. Так, возраст старше 55 лет для мужчин и старше 65 лет для женщин – один из дополнительных факторов риска при стратификации риска сердечно-сосудистых осложнений при АГ [3, 5]. Другими словами, при одинаковом уровне артериального давления (АД), как систолического, так и диастолического, риск развития инсульта всегда выше у пациента пожилого возраста по сравнению с более молодыми лицами. Именно поэтому при терапии пожилых больных особенно важно достижение целевых уровней АД.

С возрастом увеличивается частота **изолированной систолической АГ (ИСАГ)**, превышая 40% у пациентов старше 60 лет [6]. Под ИСАГ понимают повышение уровня систолического АД (САД) 140 мм рт. ст. и выше при диастолическом АД (ДАД) менее 90 мм рт. ст. [5].

Вообще среди людей с ИСАГ преобладают лица старше 60 лет: в данной возрастной подгруппе ИСАГ составляет 65–75% от всех случаев АГ [7]. Это, по-видимому, связано с тем, что повышение САД происходит по меньшей мере до 80-летнего возраста, в то время как ДАД – только до 50-летнего, а затем оно либо выравнивается, либо имеет тенденцию к снижению [8].

Важность выделения проблемы ИСАГ связана с тем, что повышение САД, в том числе изолированное увеличение САД (при нормальном ДАД), является значительным фактором риска развития инсульта так же, как и сердечно-сосудистых и почечных осложнений АГ [6, 9]. Более того, во многих случаях повышение САД играет даже большую роль в развитии инсульта и других осложнений АГ: у лиц всех возрастных групп риск развития всех осложнений (в том числе инсульта) сильнее коррелировал с уровнем

САД, а не ДАД [6, 9]. Установлено, что ИСАГ увеличивает сердечно-сосудистую смертность в 2–5 раз и общую смертность на 51% по сравнению с таковой у лиц, имеющих нормальные показатели АД [6].

Снижение АД до целевого уровня у лиц с ИСАГ приводит к уменьшению риска инсульта, других осложнений и снижению смертности. Так, если уменьшить САД хотя бы на 12–13 мм рт. ст., это приведет к снижению риска развития инсульта на 37% и смертности от инсульта на 26% [6]. Средствами первого выбора для терапии ИСАГ становятся дигидропиридиновые антагонисты кальция (АК) и тиазидные диуретики [3, 5].

Сочетание АГ с СД также значительно повышает риск инсульта. В настоящее время СД является важнейшей неинфекционной пандемией. В Российской Федерации, по данным Государственного регистра, зарегистрированы 3 млн 779 тыс. больных СД, из них 325 тыс. – пациенты с СД типа 1 и 3 млн 453 тыс. – лица с СД типа 2 [10]. Однако исследования показывают, что фактическая распространенность СД больше регистрируемой в 3,1 раза для больных в возрасте 30–39 лет, в 4,1 раза – для возраста 40–49 лет, в 2,2 раза – для 50–59-летних и в 2,5 раза – для 60–69-летних [10]. По прогнозам, к 2025 г. число лиц с СД увеличится вдвое, а к 2030 г., по расчетам Международной федерации диабета, с этим диагнозом будет 500 млн человек [10].

АГ у пациентов, страдающих СД, встречается в 2 раза чаще по сравнению с лицами без СД [11]. При сочетании у одного и того же больного СД и АГ риск развития инсульта увеличивается в 2–3 раза [12].

В настоящее время лицам с СД рекомендуется целевое значение САД менее 140 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности: IA), а целевое значение ДАД – менее 85 мм рт. ст. (класс рекомендации и уровень доказанности: IA) [13]. Поскольку пациенты с СД и АГ имеют высокий или очень высокий риск развития осложнений [13], достигнуть целевых значений АД при СД труднее, необходима и целесообразна комбинированная антигипертензивная терапия, в том числе и в качестве стартовой [5, 13].

Для снижения АД и, следовательно, профилактики инсульта у больных АГ и СД предпочтительны блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (класс рекомендации и уровень доказанности: IA) – ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и блокаторы рецепторов ангиотензина II в комбинации с АК и/или тиазидными диуретиками [3, 5, 13].

Проведено специальное исследование для определения эффективности антигипертензивной терапии в профилак-

Рис. 1. Снижение риска инсульта в исследовании Syst-Eur.

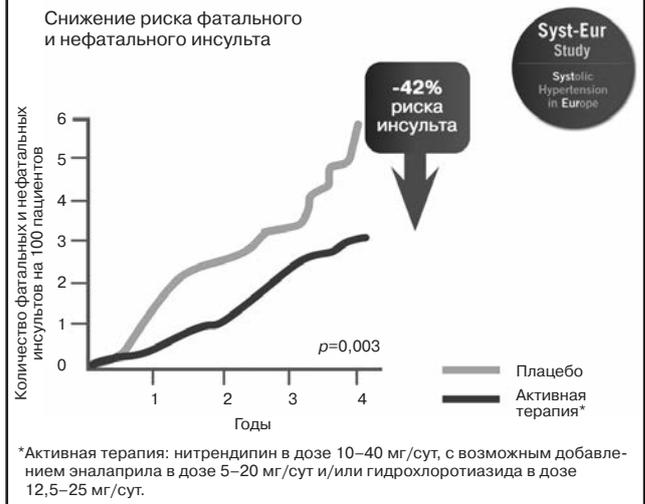
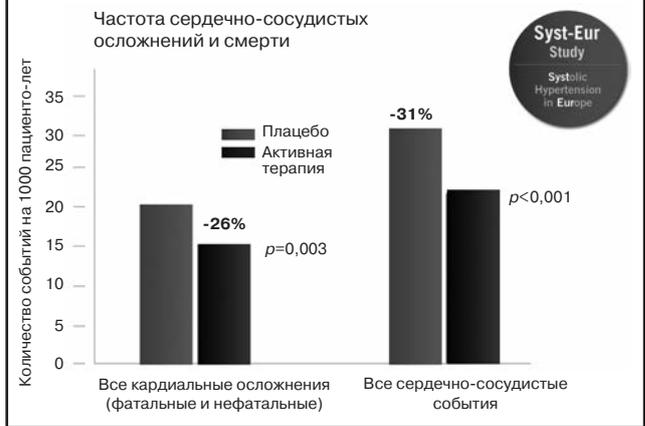
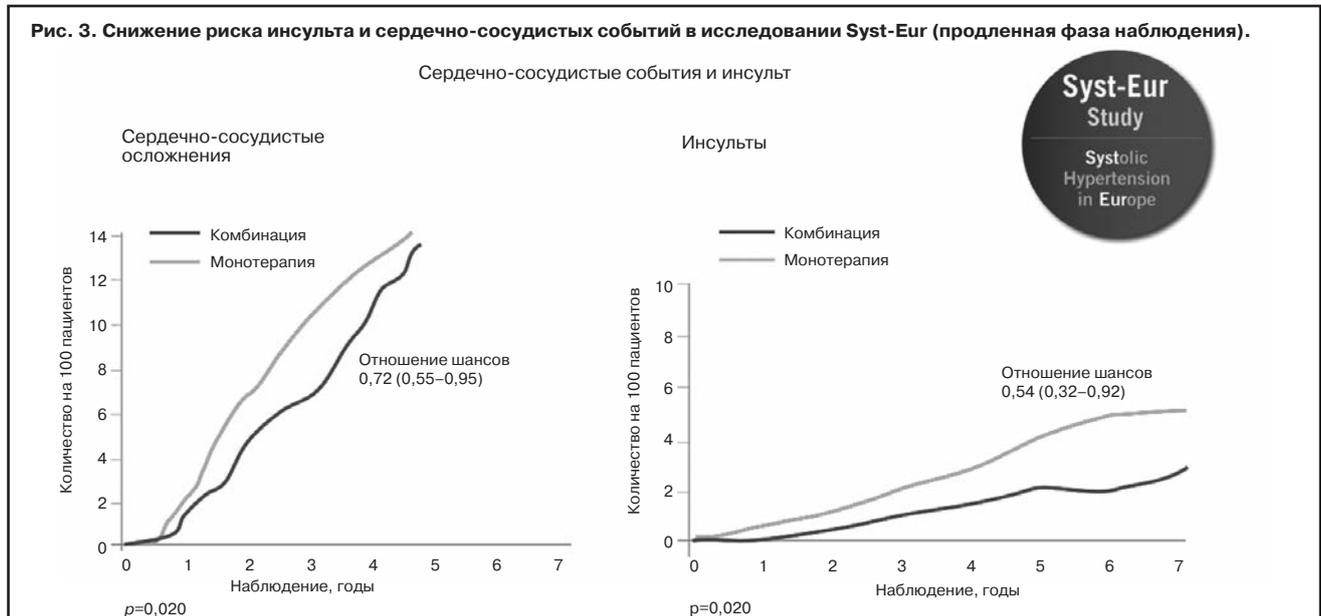


Рис. 2. Снижение риска сердечно-сосудистых осложнений в исследовании Syst-Eur.



тике инсульта у пожилых лиц с ИСАГ, в том числе при наличии СД, – Syst-Eur (The Systolic Hypertension in Europe) [14]. В данном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании приняли участие 4695 пациентов с ИСАГ в возрасте старше 60 лет. Больные были рандомизированы в группу терапии нитрендипином (дигидропиридиновый АК длительного действия) 10–40 мг/сут или группу плацебо. Для достижения целевого АД (САД<150 мм рт. ст.) в обе-

Рис. 3. Снижение риска инсульта и сердечно-сосудистых событий в исследовании Syst-Eur (продленная фаза наблюдения).



их группах при необходимости добавляли эналаприл (5–20 мг/сут) или гидрохлоротиазид (12,5–25 мг/сут). В итоге комбинированное лечение получали около 43% пациентов. Через 2 года наблюдения было отмечено достоверное снижение относительного риска фатального и нефатального инсульта (на 42%) и всех сердечно-сосудистых осложнений (на 31%); рис. 1, 2 [14].

Среднее снижение АД составило в группе активного лечения -23 мм рт. ст. для САД и -7 мм рт. ст. для ДАД, в группе плацебо -7 и -2 мм рт. ст., соответственно, для САД и ДАД. При этом в группе активной терапии средняя дозировка нитрендипина была 28 ± 12 мг/сут, а эналаприла – 13 ± 6 мг/сут [14]. Исследование было прекращено досрочно в связи с явными преимуществами терапии АК нитрендипином ± эналаприл.

Субанализ клинических исходов в подгруппе больных СД ($n=462$) в исследовании Syst-Eur выявил еще более значительное снижение риска инсульта, чем в общей группе – 69% ($p=0,02$), а также риска всех сердечно-сосудистых событий (на 62%; $p=0,002$) и сердечно-сосудистой смертности (на 70%); $p=0,001$ [15].

Исследование Syst-Eur имело и продленную фазу, в которой приняли участие 3516 пациентов, получающих активную терапию, средняя продолжительность периода последующего наблюдения составила 4,7 года [16]. Сравнивали результативность монотерапии нитрендипином ($n=1552$) и комбинированного лечения нитрендипином с эналаприлом ($n=871$). Средние дозы нитрендипина в группе монотерапии составили 24,9 мг/сут. В группе комбинированной терапии средние дозы нитрендипина составляли 35,6 мг/сут, эналаприла – 12,4 мг/сут. В результате в группе комбинированной терапии отмечено более значительное снижение САД по сравнению с группой монотерапии (разница составляла 3,1 мм рт. ст.) [16].

Снижение риска инсульта было на 46% больше в группе комбинированной терапии, чем на фоне монотерапии нитрендипином (относительный риск 0,54; доверительный интервал – ДИ 0,32–0,92; $p=0,02$); рис. 3 [16].

Также на фоне комбинированной терапии нитрендипином с эналаприлом установлено достоверно большее снижение риска сердечно-сосудистых событий (на 28%; $p=0,02$), сердечно-сосудистой смертности (на 35%; $p=0,039$) и общей смертности (на 46%); $p=0,0002$ [16].

Результаты исследования Syst-Eur и его продленной фазы свидетельствуют о высокой эффективности комбинированной терапии нитрендипином и эналаприлом в профилактике инсульта у пожилых пациентов с ИСАГ, особенно при наличии СД.

Неудивительно поэтому, что появилась фиксированная комбинация Энанорм (нитрендипин 20 мг и эналаприл 10 мг), т.е. дозы составных компонентов препарата максимально близки к дозам, использованным в исследовании Syst-Eur (см. выше). В последние годы фиксированная комбинация Энанорм стала доступной и в России.

Относительно недавно еще одним цереброваскулярным осложнением АГ стали считать **сосудистую деменцию** [5, 13]. Так, в the Göteborg Study, период наблюдения в котором составлял 15 лет, было установлено, что наличие повышенного АД в возрасте 70 лет достоверно влияет на факт возникновения деменции в возрасте 79–85 лет [17]. В исследовании Honolulu-Asia Aging study, в котором приняли участие более 3700 пациентов из Юго-Восточного региона Азии, была обнаружена достоверная взаимосвязь между уровнем САД в среднем возрасте и риском развития когнитивных расстройств и деменции в более старшем [18]. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра деменцию диагностируют при нарушении памяти и по крайней мере одной из других когнитивных функций (речь, праксис, гнозис, мышление) – при условии, что они затрудняют профессиональную деятель-

ность или социальную адаптацию и сохраняются не менее 6 мес [19].

Однако результаты немногочисленных, в том числе рандомизированных, исследований о возможности антигипертензивной терапии в снижении риска деменции неоднозначны и противоречивы [20]. На этом фоне существенно выделяются в положительную сторону результаты исследования Syst-Eur [21]. Продление исследования Syst-Eur до 8 лет наблюдений показало значительное снижение риска – более чем на 50% (!) новых случаев деменции: количество новых случаев деменции в ходе длительного антигипертензивного лечения нитрендипином ± эналаприлом было меньше на 55% (95% ДИ 24–73%) по сравнению с контрольной группой (3,3 случая против 7,4 случая на 1 тыс. пациенто-лет ($p < 0,001$)). При оценке типов деменции было обнаружено, что в группе активной терапии было зафиксировано меньше случаев деменции вследствие болезни Альцгеймера (12 случаев против 29 случаев в контрольной группе) [21]. Эти данные предполагают, что АГ может повлиять на развитие не только сосудистой, но и дегенеративной деменции, а комбинированная терапия нитрендипином с эналаприлом становится схемой терапии первого выбора для их предотвращения.

Таким образом, в арсенале врача сегодня имеются эффективные фиксированные комбинации для снижения риска инсульта и деменции у больных АГ, в том числе пожилого и старческого возраста, при наличии сопутствующего СД с изолированным повышением САД, что позволяет с оптимизмом смотреть в будущее.

Литература/References

- Смертность населения Российской Федерации, 1998 г. (статистические материалы). М: Минздрав РФ, 2006. / Smertnost' naseleniia Rossiiskoi Federatsii, 1998 g. (statisticheskie materialy). M: Minzdrav RF, 2006. [in Russian]
- Гусев Е.И., Скворцова В.И., Стаховская Л.В. Проблема инсульта в Российской Федерации: время активных совместных действий. Журн. неврологии и психиатрии. 2007; 8: 4–10. / Gusev E.I., Skvorcova V.I., Stahovskaja L.V. Problema insulta v Rossijskoj Federacii: vremja aktivnyh sovmestnyh dejstvij. Zhurn. nevrologii i psihiatrii. 2007; 8: 4–10. [in Russian]
- Goldstein LB, Bushnell CD, Adams RJ et al. Guidelines for the Primary Prevention of Stroke. A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. On behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council for High Blood Pressure Research, Council on Peripheral Vascular Disease, and Interdisciplinary Council on Quali. Stroke 2011;42: 517–84.
- Оганов Р.Г. Профилактическая кардиология: от гипотез к практике. Кардиология. 1999; 2: 4–9. / Oganov R.G. Profilaktičeskaja kardiologija: ot gipotez k praktike. Kardiologija. 1999; 2: 4–9. [in Russian]
- Диагностика и лечение артериальной гипертензии (Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов). Системные гипертензии. 2010; 3: 5–26. / Diagnosis and treatment of arterial hypertension. (Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federation. Systemic Hypertension. 2010; 3: 5–26. [in Russian])
- He J, Whelton PK. Elevated systolic blood pressure as a risk factor for cardiovascular and renal disease. J Hypertens 1999; 17 (Suppl. 2): 7–13.
- Amery A, Brixko P, Clement D. Mortality and morbidity results from the European Working Party in High Blood Pressure in the Elderly trial. Lancet 1985; 1349: 54–62.
- Burt VL, Whelton P, Rocella EJ. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–91. Hypertension 1995; 25: 305–13.
- MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older patients. BMJ 1992; 304: 405–12.
- Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика. Под ред. акад. РАН И.И.Дедова, чл.-корр. РАН М.В.Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство, 2011; с. 98, 103–8, 124–52. / Sakharnyj diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Pod red. akad. RAN I.I.Dedova, chl.-korr. RAN M.V.Shestakovo. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011; s. 98, 103–8, 124–52. [in Russian]
- Chair H, Sowers JR. National high blood pressure education program working group report on hypertension in diabetes. Hypertension 1994; 23: 145–58.
- Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия. В руководстве по артериальной гипертензии. Под ред. акад. РАН Е.И.Чазова, чл.-корр. РАН И.Е.Чазовой. М.: Медиа Медика, 2005; с.415–33. / Shestakova M.V. Saharnyj diabet i arterial'naja gipertonija. V rukovodstve po arterial'noj gipertonii. Pod red. akad. RAN E.I.Chazova, chl.-korr. RAN I.E.Chazovoj. M.: Media Medika, 2005; s.415–33. [in Russian]
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. 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.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350: 757–64.
- Tuomilehto J, Rastenyte D, Birkenhager WH et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension: Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. N Engl J Med 1999; 340: 677–84.
- Thijs L, Richart T, De Leeuw PW. Morbidity and mortality on combination versus monotherapy: a posthoc analysis of the Systolic Hypertension in Europe trial. J Hypertens 2010; 28: 865–74.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-years longitudinal study of blood pressure and dementia. Lancet 1996; 347: 1141–5.
- Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. JAMA 1995; 274: 1846–51.
- Henderson AS. Dementia. World Health Organization, Geneva, 1994.
- Marpillat NL, Macquin-Mavier I, Tropeano A-I et al. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. J Hypertens 2013; 31 (6): 1073–82.
- Forette F, Seux M-L, Staessen JA et al. for the Syst-Eur Investigators. The Prevention of Dementia with Antihypertensive Treatment. New evidence from the Systolic Hypertension (Syst-Eur) Study. Arch Intern Med 2002; 162 (18): 2046–52.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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: ostroumova.olga@mail.ru

Взаимосвязь развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом

Г.Б.Дорофеева^{✉1}, И.В.Дорофеев²

¹ГБОУ ВПО Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

²СПб ГБУЗ Городская больница №26. 196247, Россия, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, д. 2

Сахарный диабет (СД) – это гетерогенная группа метаболических расстройств, характеризующаяся гипергликемией, микро- и сердечно-сосудистыми осложнениями. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), число больных СД прогрессивно увеличивается. Ежегодно СД развивается у 7 млн человек, и ежегодно 3,8 млн умирают от причин, связанных с СД.

Наиболее значимым фактором, ведущим к повреждению сердечной мышцы при СД, становится гипергликемия, способствующая поражению миокарда. В настоящее время механизмы эндотелиальной дисфункции при СД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада ангиопротективного фактора – оксида азота вследствие оксидативного стресса. Доказано существование еще одного мощного фактора, ухудшающего кардиальный прогноз пациентов с СД, – диабетической кардиомиопатии. Длительное течение СД приводит к развитию не только атеросклероза коронарных артерий, диабетической кардиомиопатии, но и вегетативной нейропатии сердца и сосудов. Многими исследованиями было доказано, что нарушения в секреции инсулина и чувствительности к нему становятся важными детерминантами СД и нарушенной толерантности к глюкозе. Достижение целевых уровней гликемии, близких к недиабетическому статусу, приводит к значительному снижению развития микро- и макрососудистых осложнений.

Ключевые слова: сахарный диабет, инсулинорезистентность, сердечно-сосудистые заболевания, дисфункция эндотелия, диабетическая кардиомиопатия, вегетативная нейропатия сердца и сосудов, контроль гликемии.

✉DorofeevaGB@yandex.ru

Для цитирования: Дорофеева Г.Б., Дорофеев И.В. Взаимосвязь развития метаболических нарушений и инсулинорезистентности у пациентов с сахарным диабетом. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 77–80.

The relationship between metabolic disorders and insulin resistance in patients with diabetes mellitus

G.B.Dorofeeva^{✉1}, I.V.Dorofeev²

¹I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaia, d. 41

²Clinical Hospital №26. 196247, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kostiushko, d. 2

Diabetes mellitus (DM) is a heterogeneous group of metabolic disorder characterized by hyperglycemia, micro- and cardiovascular complications. According to the data of International Diabetes Federation (IDF), the number of patients with DM has been progressively increasing. DM can be determined in 7 million people and 3.8 million of them die annually from the causes associated with DM. The most significant factor leading to heart muscle damage in case of DM is hyperglycemia that can damage the myocardium. The mechanisms of endothelial dysfunction in patients with DM are associated with the synthesis reduction and the amplification of the angioprotective factor disintegration (nitric oxide) due to oxidative stress, nowadays. There is an existence of another important factor – diabetic cardiomyopathy, which can affect the cardiac prognosis in patients with DM. Long-lasting DM leads not only to the development of coronary arteries atherosclerosis, diabetic cardiomyopathy, but also to autonomic neuropathy affecting the heart and blood vessels. Many studies showed that disinsulinism and impaired insulin sensitivity were important determinants of DM and impaired glucose tolerance. The achievement of target glycemic levels close to nondiabetic status would bring to the significant reduction of the micro- and macrovascular complications development.

Key words: diabetes mellitus, insulin resistance, cardiovascular disease, dysfunction of endothelium, diabetic cardiomyopathy, vegetal autonomic neuropathy involving the heart and blood vessels, control of glycemia.

✉DorofeevaGB@yandex.ru

For citation: Dorofeeva G.B., Dorofeev I.V. The relationship between metabolic disorders and insulin resistance in patients with diabetes mellitus. Consilium Medicum. 2015; 17 (10): 77–80.

Сахарный диабет (СД) – это гетерогенная группа метаболических расстройств, характеризующаяся гипергликемией, микро- и сердечно-сосудистыми осложнениями. По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation – IDF), число больных СД прогрессивно увеличивается. Ежегодно СД развивается у 7 млн человек, и ежегодно 3,8 млн умирают от причин, связанных с СД. При этом нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) имеют более 10% населения. По данным экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), к 2030 г. предполагается увеличение числа пациентов до 552 млн человек, из них более 90% будут лица с СД типа 2, что позволило ВОЗ называть распространенность диабета «неинфекционной эпидемией» [1–3]. СД является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ).

ССЗ – основная причина смертности пациентов с СД типа 2. На момент верификации диагноза СД типа 2 более 1/2 больных уже страдают ишемической болезнью сердца, при этом ее течение зависит от длительности СД и часто протекает бессимптомно [1]. Наиболее значимым фактором, ведущим к повреждению сердечной мышцы при СД, является гипергликемия, способствующая

поражению миокарда и усиливающая отрицательное влияние других факторов риска развития сердечно-сосудистой патологии [1–3]. S.Haffner и соавт. (1998 г.) показали, что большая распространенность атеросклероза среди лиц с СД начинается до клинической манифестации диабета [4, 5].

СД и НТГ – важные детерминанты клинических и субклинических ССЗ. Среди больных СД по сравнению с остальной популяцией присутствуют большая распространенность атеросклероза, повышенный риск тромбообразования, снижения фибринолиза, гликозилирования белков, усиленный воспалительный ответ – эти факторы приводят к развитию дисфункции эндотелия и создают риски развития ССЗ [6]. L.Kuller и соавт. в Cardiovascular Health Study было показано, что пациенты с диабетом имеют повышенный риск инфаркта миокарда, инсульта и застойной сердечной недостаточности, а также большее распространение проявлений субклинических ССЗ по сравнению с лицами без диабета [7, 8]. Кроме локальных стенозов, СД приводит к диффузному поражению дистальных отделов коронарных артерий (КА). Таким образом, вследствие атеросклероза КА следует говорить об анатомической ишемии миокарда при СД [9].

Метаболическая ишемия миокарда

Кроме ускоренного развития атеросклероза, доказано существование еще одного мощного фактора, ухудшающего кардиальный прогноз больных СД, – **диабетической кардиомиопатии (метаболическая ишемия миокарда)**. В ее развитии имеют значение не только ухудшение кровоснабжения миокарда из-за микроангиопатий, но и специфическое состояние кардиомиоцита, связанное с особенностями его метаболизма в условиях дефицита инсулина и гипоксии [9].

В основе нарушений метаболизма миокарда при СД лежит увеличение потребления миокардом в качестве источника образования энергии в цикле Кребса свободных жирных кислот (СЖК) и кетоновых тел, а также уменьшение окисления глюкозы. Поскольку окисление СЖК уступает окислению глюкозы по своей экономичности, потребность миокарда в кислороде при этом возрастает. Важное значение имеет накопление в миокарде промежуточных продуктов β -окисления СЖК – ацетилкофермента А, ацилкарнитина и др. Вызывая угнетение кальциевого насоса саркоплазматического ретикулула и увеличение образования циклического аденозинмонофосфата, они способствуют перегрузке кардиомиоцитов ионами кальция, приводящей к гибели кардиомиоцита и снижению сократительной активности сердечной мышцы [4, 5, 10].

При оценке связи между длительностью СД и аритмиями сердца не устанавливается прямая зависимость, однако количество и спектр аритмий зависят от тяжести диабета и степени выраженности кардиомиопатии. При оценке вариабельности сердечного ритма имеется прямая зависимость между выраженностью патологических изменений в миокарде и снижением вариабельности сердечного ритма, указывающего на гиперактивность симпатической нервной системы, что является неблагоприятным фактором возникновения нарушений ритма и проводимости сердца, в том числе жизнеугрожающих аритмий [11].

Эндотелиальная дисфункция при СД

В настоящее время механизмы эндотелиальной дисфункции (ЭД) при СД связаны с уменьшением синтеза и усилением распада универсального биологического ангиопротективного фактора – оксида азота вследствие оксидативного стресса [12].

Оксид азота вызывает расслабление гладких мышц сосудов за счет снижения концентрации кальция в цитоплазме, что приводит к вазодилатации; оказывает влияние на свертывание крови, подавляя агрегацию тромбоцитов и экспрессию молекул адгезии на моноцитах и нейтрофилах; предупреждает структурные изменения, ингибируя рост и миграцию гладкомышечных клеток. Кроме того, есть данные, что под воздействием инсулина происходят повышение выработки эндотелием вазоконстрикторных биологически активных веществ – эндотелина-1, тромбоксана А₂ – и уменьшение секреции таких мощных вазодилаторов, как простагландин и оксид азота [12, 13].

ЭД определяется как потеря эндотелием барьерных свойств, что сопровождается усилением проницаемости сосудистой стенки для богатых холестерином липопротеидов и макрофагов и служит основой развития атеросклеротических изменений в интимах сосуда, способности регулировать толщину сосуда и управлять процессами коагуляции и фибринолиза.

Механизм повреждения сосудистого эндотелия признается многими авторами и является первичным в развитии диабетической ангиопатии. Эритроциты, содержащие гликозилированный гемоглобин (HbA1c), обладают измененным поверхностным s-потенциалом, что приводит к стазу, агглютинации эритроцитов. Результатом данных процессов становится микротромбоз, создающий местную циркуляторную и гемическую гипоксию, активацию

перекисного окисления липидов с повреждением цитоплазматических мембран эндотелиальных клеток [12, 13].

В высоких концентрациях глюкоза активирует в эндотелиальных клетках протеинкиназу C, вызывающую увеличение выработки сосудосуживающих простагландинов, эндотелина-1 и ангиотензинпревращающего фермента, что приводит к увеличению тонуса сосудов и развитию атеросклероза [2, 3, 12, 14]. Также в высоких концентрациях глюкоза оказывает непосредственное токсическое действие на эндотелиальные клетки сосудов. Подобное влияние может вести к уменьшению эндотелийзависимого расслабления сосудов, увеличению вазоконстрикции, стимуляции гиперплазии гладкомышечных клеток, ремоделированию сосудов и развитию атеросклероза [2, 3, 12, 14].

Макроангиопатии при СД типа 2 характеризуются наличием артериальной гипертензии и ускоренным развитием атеросклероза артерий головного мозга, сердца, нижних конечностей, что ведет к развитию сердечно-сосудистой патологии, выраженность которой напрямую коррелирует с уровнем гипергликемии и степенью компенсации углеводного обмена [2, 3, 8, 12].

Иницирующую роль в формировании ЭД у больных СД отводят накоплению конечных продуктов гликозилирования белков в субэндотелиальном пространстве и активации свободнорадикальных процессов с увеличением продукции супероксид-анионов [32, 36]. Конечные продукты гликозилирования – самостоятельные атерогенные факторы, поскольку способствуют повышению проницаемости эндотелия, усилению адгезии клеток крови, активации хемотаксиса моноцитов/макрофагов в артериальную стенку, пролиферации гладкомышечных клеток [2, 3, 12–15].

ЭД – один из самых ранних признаков поражения сосудов у пациентов с СД и может быть обнаружена на начальных стадиях заболевания, еще до появления атеросклеротических бляшек [15]. Она имеет большое значение и на поздних стадиях атеросклеротического поражения, так как нарушения эндотелийзависимой релаксации и повышенная адгезивность эндотелиальной выстилки могут способствовать спазму, развитию бляшки и последующему разрыву ее поверхности. Несмотря на то что связь между СД и патологией сосудов остается до конца неясной, считается, что потеря регуляторной способности эндотелия лежит в основе развития всех макрососудистых осложнений СД [15–17].

Вегетативная нейропатия сердца и сосудов

Длительное течение СД приводит к развитию не только атеросклероза КА, диабетической кардиомиопатии, но и **вегетативной нейропатии сердца и сосудов**, характеризующейся диффузным поражением вегетативной нервной системы в виде дегенерации терминалей и рецепторов вегетативных ганглиев и нервов [18].

Диабетическая микроангиопатия может изменить метаболизм синусового узла, проводящей системы сердца и стать причиной развития нарушений ритма и проводимости. Диабетическая нейропатия коронарных сосудов лежит в основе дисфункции тонических свойств КА, приводящих к нарушению кровоснабжения разных отделов миокарда. С развитием кардиальной автономной нейропатии связывают синдром электрической нестабильности миокарда. Усиление влияния парасимпатической нервной системы оказывает протекторный эффект от развития тахикардий, и наоборот, увеличение активности симпатического отдела вегетативной нервной системы оказывает аритмогенный эффект [18–20].

Типичными проявлениями кардиальной диабетической нейропатии становятся постоянная умеренная тахикардия и фиксированный пульс, ортостатическая гипотензия, безболевая ишемия и инфаркт миокарда, повышенный риск

возникновения сердечных аритмий, удлинение интервала QT, а также осложнения во время анестезии в виде немотивированной остановки дыхания и сердца [18–20].

По данным ряда исследователей, эволюция автономных дисфункций начинается с симпатической нервной системы, далее присоединяются признаки поражения парасимпатической нервной системы. Обратного развития в данном процессе не описано. При этом отмечается адаптационная рефлекторная реакция сердечно-сосудистой системы на воздействие разных факторов, в том числе физическую нагрузку, переход из горизонтального в вертикальное положение [18–21].

Инсулинорезистентность при СД

Многими исследованиями было доказано, что нарушения в секреции инсулина и чувствительности к нему являются важными детерминантами СД и НТТ. Вместе с тем инсулинорезистентность – это состояние, которое трудно оценить количественно. Определение только уровня глюкозы плазмы натощак и инсулина дает важную, но ограниченную информацию относительно функции β -клеток и действия инсулина. На сегодняшний день проведено не так много исследований, использующих для оценки инсулинорезистентности «золотой стандарт» – эугликемический гиперинсулиновый клэмп-тест, данный метод мало доступен в повседневной клинической практике вследствие того, что он трудоемкий и дорогостоящий. К тому же он не является физиологическим методом и не дает возможности оценить функцию β -клеток. Гипергликемический клэмп-тест может быть применен для оценки функции β -клеток, но ограничен своей нефизиологичностью и необходимостью моделирования [8, 22, 23].

Достижение целевых уровней гликемии, близких к недиабетическому статусу, приводит к значительному снижению развития микро- и макрососудистых осложнений. Интенсивный гликемический контроль и как результат – снижение уровня HbA1c оказывают положительный эффект на развитие макрососудистых осложнений СД, однако проведенные исследования показали, что правильность данного положения более применима к СД типа 1.

В клинической практике могут быть оценены одновременно чувствительность к инсулину, функция β -клеток и печеночная экстракция инсулина в результате проведения внутривенного глюкозотолерантного теста (ВГТТ), перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) или теста со стандартным бустом [24–27]. ПГТТ, без сомнения, является более физиологичным тестом по сравнению с ВГТТ. Для ВГТТ уровни глюкозы и инсулина должны быть измерены в течение как минимум 3 ч. По сравнению с этим ПГТТ дает возможность оценить секрецию и действие инсулина за более короткое время (2 ч) и с применением меньшего количества образцов. В качестве моделей оценки чувствительности к инсулину, инсулинорезистентности и функции β -клеток предложено использовать индексы инсулинорезистентности – НОМА (Homeostatic model assessment), индекс Quicki (Quantitative insulin-sensitivity check index) или Matsuda-индекс [28–31]. Применение индекса Matsuda во время проведения ПГТТ более предпочтительно для определения чувствительности к инсулину, чем обычного НОМА-индекса, так как он имеет более высокую степень корреляции с эугликемическим гиперинсулиновым клэмп-тестом, большую чувствительность и динамичность. Quicki-индекс также позволяет оценить тощаковую чувствительность к инсулину.

Инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия отмечаются многими авторами как предиктор развития ССЗ [32–36]. Сигнальные механизмы действия инсулина на сосудистый эндотелий имеют много общего с механизмами действия инсулина в скелетной мускулатуре и жировой ткани [36, 37] Инсулинорезистентность может

обеспечить патофизиологическое связующее звено между диабетом, ожирением и ССЗ [36, 38]. Влияние на негликемические факторы риска, сопутствующие СД типа 2, такие как ожирение, инсулинорезистентность, дислипидемия, достоверно снижает частоту микро- и кардиоваскулярных осложнений.

Принципы терапии

В соответствии с Алгоритмами специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2015 г.) лечение СД типа 2 должно основываться на положительных эффектах 4 определяющих элементов:

- 1) грамотном питании;
- 2) увеличении физической активности;
- 3) применении сахароснижающих препаратов;
- 4) обучении пациента и самоконтроле гликемии [1].

Использование перечисленных нефармакологических и фармакологических методов терапии составляет общую стратегию по максимальному снижению риска прогрессирования СД, развития ССЗ и их осложнений. При составлении индивидуального плана лечения больного необходимо соблюдать принцип мультидисциплинарного подхода, включающего привлечение врачей нескольких специализаций – терапевта, эндокринолога, диетолога, тренера по физическим нагрузкам. Кроме того, очень важно обучение пациентов, без которого самоконтроль гликемии и модификация образа жизни не будут реализованы в полной мере.

Для самоконтроля уровня глюкозы крови рекомендуется применять глюкометры, предназначенные для индивидуального пользования [1]. Пример такого прибора – удобный в применении глюкометр Контур ТС (Contour TS), показавший себя надежным помощником как пациентов, так и их врачей. В приборе Контур ТС используется технология «без кодирования»: код тест-полоски считывается автоматически при введении ее в прибор. Также прибор Контур ТС удобен в обращении, имеет большой экран, непродолжительное время до получения результата измерения – 8 с; для проведения исследования требуется маленькая капля крови (0,6 мкл). В тест-полосках используется фермент, предотвращающий влияние на результат неглюкозных сахаров, медикаментов (например, ацетилсалициловой кислоты), высокого уровня мочевой кислоты. Точности измерения гликемии способствует функция распознавания «недозаполнения» полоски.

Заключение

Современные знания о негативном влиянии гипергликемии на состояние миокарда, стенок сосудов, вегетативной нервной системы позволяют не только разрабатывать направления терапии, снижающие риск прогрессирования СД и развития его осложнений, но и составлять индивидуальные программы помощи пациентам. Такие программы должны включать нефармакологические (обучение и самоконтроль гликемии, модификация образа жизни) и фармакологические методы, сочетание которых составляет общую стратегию по максимальному снижению риска прогрессирования заболевания.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И.Дедова, М.В.Шестаковой. 7-е изд. Сахарный диабет. 2015; 18 (15): 1–112. / Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Pod red. I.I.Dedova, M.V.Shestakovi. 7-e izd. Sakharnyi diabet. 2015; 18 (15): 1–112. [in Russian]
2. Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Косых С.А. Синтез оксида азота в эндотелии сосудов у больных СД 2-го типа. Клиническая медицина. 2005; 28: 62–8. / Ametov A.S., Demidova T.Iu., Kosykh S.A. Sintez oksida azota v endotelii sosudov u bol'nykh SD 2-go tipa. Klin. meditsina. 2005; 28: 62–8. [in Russian]

3. Джахангиров Т.Ш. Сахарный диабет как проблема современной кардиологии. Кардиология. 2005; 10: 55–61. / Dzhakhangirov T.Sh. Sakharnyi diabet kak problema sovremennoi kardiologii. Kardiologiya. 2005; 10: 55–61. [in Russian]
4. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *Engl J Med* 1998; 339: 229–34.
5. Haffner SM, Stern MP, Hazuda H et al. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263: 2893–8.
6. Lewis HK, Velentgas P, Brazijn J. Cardiovascular Disease and Risk of Incident Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 823–9.
7. Kuller L, Borhani N, Furberg C et al. Prevalence of subclinical atherosclerosis and cardiovascular disease and association with risk factors in the Cardiovascular Health Study. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 1164–79.
8. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 1979; 237: E214–E223.
9. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М., 2002; с. 64–5; 68, 330–54; 416. / Sokolov E.I. Diabeticheskoe serdtse. М., 2002; с. 64–5; 68, 330–54; 416. [in Russian]
10. Rodrigues B et al. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy. *B Mol Cell Biochem* 1998; 180 (1–2): 53–7.
11. Никитина О.В. Вариабельность сердечного ритма и результаты мониторинга артериального давления у больных сахарным диабетом 2 типа в сочетании с артериальной гипертензией. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004. / Nikitina O.V. Variabel'nost' serdechnogo ritma i rezul'taty monitorirovaniia arterial'nogo davleniia u bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa v sochetanii s arterial'noi gipertenziei. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2004. [in Russian]
12. Касаткина С.Г., Касаткин С.Н. Значение дисфункции эндотелия у больных сахарным диабетом 2-го типа. Мед. науки. 2011; 7: 248–25. / Kasatkina S.G., Kasatkin S.N. Znachenie disfunktsii endoteliiia u bol'nykh sakharnym diabetom 2-go tipa. Med. nauki. 2011; 7: 248–25. [in Russian]
13. Затеищиков Д.А., Минущкина Л.О., Кудряшова О.Ю. Функциональное соотношение эндотелия у больных АГ и ИБС. Кардиология. 2000; 6: 56–9. / Zateishchikov D.A., Minushkina L.O., Kudriashova O.Yu. Funktsional'noe sootnoshenie endoteliiia u bol'nykh AG i IBS. Kardiologiya. 2000; 6: 56–9. [in Russian]
14. Кремнева Л.В., Шалаев С.В. Интерлейкин-6 и молекулы клеточной адгезии: связь с факторами риска и прогнозом ишемической болезни сердца. Клиническая фармакология и терапия. 2004; 5: 78–81. / Kremneva L.V., Shalaev S.V. Interleikin-6 i molekuly kletochnoi adgezii: sviaz' s faktorami riska i prognozom ishemicheskoi bolezni serdtsa. Klin. farmakologiya i terapiia. 2004; 5: 78–81. [in Russian]
15. Storey AM, Perry CJ, Petrie JR. Endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Br J Diab Vasc Dis* 2001; 1 (Issue 1): 22–7.
16. Hubbard AK, Rothlein R. Intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression and cell signaling cascades. *Free Radical Biol Med* 2000; 28: 1379–86.
17. Шестакова М.В. Дисфункция эндотелия – причина или следствие метаболического синдрома? РМЖ. 2001; 9: 22–6. / Shestakova M.V. Disfunktsiia endoteliiia – prichina ili sledstvie metabolicheskogo sindroma? RMZh. 2001; 9: 22–6. [in Russian]
18. Гуревич М.А. Особенности патогенеза и лечения ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности и артериальной гипертензии у больных сахарным диабетом. Клиническая медицина. 2005; 1: 4–9. / Gurevich M.A. Osobennosti patogeneza i lecheniia ishemicheskoi bolezni serdtsa, serdechnoi nedostatochnosti i arterial'noi gipertonii u bol'nykh sakharnym diabetom. Klin. meditsina. 2005; 1: 4–9. [in Russian]
19. Шкляева Л.Н. Особенности вегетативной регуляции у больных артериальной гипертензией с ортостатическими нарушениями на фоне сахарного диабета 2 типа. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004. / Shklyeva L.N. Osobennosti vegetativnoi reguliatsii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei s ortostaticheskimi narusheniiami na fone sakharnogo diabetata 2 tipa. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Perm', 2004. [in Russian]
20. Соколов Е.И. Диабетическое сердце. М., 2002; с. 64–5; 68, 330–54; 416. / Sokolov E.I. Diabeticheskoe serdtse. М., 2002; с. 64–5; 68, 330–54; 416. [in Russian]
21. Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе диабетической нейропатии и возможность его коррекции препаратами а-липовой кислоты. Пробл. эндокринологии. 2005; 3: 22–33. / Balabolkin M.I. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze diabeticheskoi neiropatii i vozmozhnost' ego korrektsii preparatami a-lipovoi kisloty. Probl. endokrinologii. 2005; 3: 22–33. [in Russian]
22. Cobelli C, Toffolo GM et al. Assessment of b-cell function in humans, simultaneously with insulin sensitivity and hepatic extraction, from intravenous and oral glucose tests. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007; 293: E1-E15.
23. Dalla Man C, Caumo A, Cobelli C. The oral glucose minimal model: estimation of insulin sensitivity from a meal test. *IEEE Trans Biomed Eng* 2002; 49: 419–29.
24. Bergman RN, Ider YZ, Bowden CR, Cobelli C. Quantitative estimation of insulin sensitivity. *Am J Physiol Endocrinol Metab Gastrointest Physiol* 1979; 236: E667–E677.
25. Toffolo G, Campioni M, Basu R et al. A minimal model of insulin secretion and kinetics to assess hepatic insulin extraction. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2006; 290: E169–E176.
26. Toffolo G, De Grandi F, Cobelli C. Estimation of b-cell sensitivity from intravenous glucose tolerance test C-peptide data. Knowledge of the kinetics avoids errors in modeling the secretion. *Diabetes* 1995; 44: 845–54.
27. Matthews DR, Hosker JP et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and b-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28: 412–9.
28. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27: 1487–95.
29. Katz A, Nambi SS, Mather K et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 2402–10.
30. Matsuda M, DeFronzo RA. Insulin sensitivity indices obtained from oral glucose tolerance testing: comparison with the euglycemic insulin clamp. *Diabetes Care* 1999; 22: 1462–70.
31. Despres JP, Lamarche B, Mauriege P et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1996; 334: 952–7.
32. Facchini FS, Hua N, Abbasi F, Reaven GM. Insulin resistance as a predictor of age-related diseases. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 3574–8.
33. Ferrannini E, Buzzigoli G, Bonadonna R et al. Insulin resistance in essential hypertension. *N Engl J Med* 1987; 317: 350–7.
34. Reaven GM, Lithell H, Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities: the role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. *N Engl J Med* 1996; 334: 374–81.
35. Montagnani M, Quon MJ. Insulin action in vascular endothelium: potential mechanisms linking insulin resistance with hypertension. *Diabetes Obes Metab* 2000; 2: 285–92.
36. Nystrom FH, Quon MJ. Insulin signalling: metabolic pathways and mechanisms for specificity. *Cell Signal* 1999; 11: 563–74.
37. Kashiwabara H, Inaba M, Maruno Y et al. Insulin levels during fasting and the glucose tolerance test and Homa's index predict subsequent development of hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 83–8.
38. Holman RR et al. UKPDS 80. *N Engl J Med* 2008; 359.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дорофеева Гулистан Бешимовна – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И.Мечникова. E-mail: DorofeevaGB@yandex.ru
 Дорофеев Иван Васильевич – врач хозрасчетного отделения СПб ГБУЗ ГБ №26

