

CONSILIUM MEDICUM

Том 18, №10, 2016

ОСНОВАННАЯ НА ДОКАЗАТЕЛЬСТВАХ МЕДИЦИНА ДЛЯ ПРАКТИКУЮЩИХ ВРАЧЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Купирование фибрилляции предсердий
на догоспитальном и стационарном этапах

Желудочковые аритмии при некоторых
заболеваниях и синдромах

Гликемический контроль как компонент
профилактики стенозирования у пациентов
с сахарным диабетом типа 2 до и после
чрескожных коронарных вмешательств

История и перспективы развития метода
коронарного стентирования

Оригинальные и воспроизведенные
лекарственные препараты

Моно- и комбинированная терапия
в кардиологии

Антагонисты кальция в кардио-
и нефропротекции

Оптимальные подходы к терапии вегетативных
расстройств в кардиологической практике

Кровохарканье: дифференциально-
диагностические аспекты

Психологические особенности больных
стрессиндуцированной артериальной
гипертонией

CONSIPIUM MEDICUM

2016 г., Том 18, №10
2016, VOL. 18, NO. 10

Главный редактор номера:

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

Главный редактор журнала: БА. Филимонов

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций (Роскомнадзор) Рег. номер: ПИ №ФС77-63969.

Общий тираж 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

Информация для авторов на сайте www.hmpm.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. 2016 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@hmpm.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. Баринава

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)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

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)
Alexandr 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)
Andrei 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. Tsyplin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

**ВНУТРЕННИЕ БОЛЕЗНИ и ГЕРИАТРИЯ
(INTERNAL MEDICINE and GERIATRICS)**

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

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

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

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

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

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

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

**ГАСТРОЭНТЕРОЛОГИЯ и ГЕПАТОЛОГИЯ
(GASTROENTEROLOGY and HEPATOLOGY)**

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

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

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

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

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

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

Шербаков 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)
Avgust 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)
Aleksei A. Haldin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTIOIN 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. Sinityn, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

**НЕВРОЛОГИЯ и НЕЙРОХИРУРГИЯ
(NEUROLOGY and NEUROSURGERY)**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

НЕФРОЛОГИЯ (NEPHROLOGY)

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

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косяков С.Я., профессор, д.м.н. (Москва)
Sergei Ya. 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 Yu. 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)

Блохин Б.М., профессор, д.м.н. (Москва)
Boris M. Blokhin, 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)

Диас Х.А., профессор, д.м.н. (Порто)
Jorge Amil Dias, MD (Porto, Portugal)

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)
Yurii F. Isakov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Никитина И.Л., профессор, д.м.н. (Санкт-Петербург)
Irina L. Nikitina, prof., MD, PhD
(St. Petersburg, Russia)

Плудовский П., профессор, д.м.н. (Варшава)
Pludowski Pawel, MD, PhD (Warsaw, Poland)

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

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

Савино Ф., профессор, д.м.н. (Турин, Италия)
Francesco Savino, MD, PhD (Torino, Italy)

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

Таранушенко Т.Е., профессор, д.м.н. (Красноярск)
Tatyana E. Taranushenko, MD, PhD
(Krasnoyarsk, 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)

Шуматова Т.А., профессор, д.м.н.
(Владивосток)
Tatyana A. Shumatova, MD, PhD
(Vladivostok, 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. VizeI, 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 Yu. 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)

ТЕРАПИЯ (THERAPY)

Кириченко А.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Andrei A. Kirichenko, prof., MD, 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)

Кривобородов Г.Г., профессор, д.м.н. (Москва)
Grigori G. Krivoborodov, 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 Yu. 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 Yu. Demidova, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

Петунина Н.А., профессор, д.м.н. (Москва)
Petunina N.A. 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

АРИТМИИ

Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины

О.Н.Миллер, А.В.Тарасов, И.С.Дик, И.Е.Беляева

8

Желудочковые аритмии при некоторых заболеваниях и синдромах: современные подходы к лечению и улучшению прогноза жизни

Ю.А.Бунин

19

КАРДИОЭНДОКРИНОЛОГИЯ

Гликемический контроль как компонент профилактики стенозирования у пациентов с сахарным диабетом типа 2 до и после чрескожных коронарных вмешательств

В.В.Салухов, С.В.Кадин, А.Ф.Аглиуллин

24

Макроnodулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: диагностика aberrантных рецепторов и современные аспекты лечения

М.Ю.Юкина, Н.Ф.Нуралиева, Д.Г.Бельцевич, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

29

ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ КАРДИОЛОГИЯ

История и перспективы развития метода коронарного стентирования (краткий очерк)

А.И.Аналеев, С.П.Семитко

34

Первый случай имплантации биорезорбируемого стентирующего каркаса Absorb при остром коронарном синдроме у ребенка со сложным врожденным пороком сердца

М.Г.Шматков, А.Е.Черногризов, А.А.Алленов, З.А.Морозов, В.В.Базылев

40

За рамками инвазивной кардиологии

А.Л.Верткин, Г.Ю.Кнорринг

43

ВОПРОСЫ ТЕРАПИИ

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов биспролола

Г.А.Батищева, О.А.Мубаракшина, Е.И.Курбатова

50

Арсенал терапевта: торасемид

А.А.Кириченко

55

Клинические аспекты применения кандесартана

Ю.В.Рыбачкова

61

Фармакологическая обоснованность сочетания амлодипина, лизиноприла и розувастатина в трехкомпонентном комбинированном препарате

С.Р.Гиляревский, М.В.Голшмид, И.М.Кузьмина, Г.Ю.Захарова, И.И.Синицина

66

Антагонисты кальция в кардио- и нефропротекции: акцент на лерканидипин

А.Г.Евдокимова, Ю.В.Рыжова, К.И.Темлюев, О.А.Шуйская

71

Антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан в арсенале терапевта

А.А.Кириченко

76

СМЕЖНЫЕ ПРОБЛЕМЫ КАРДИОЛОГИИ

Оптимальные подходы к терапии вегетативных расстройств в кардиологической практике

Д.В.Трошина, Б.А.Волель, Ф.Ю.Копылов

82

Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты в практике кардиолога

Д.И.Трухан, И.А.Викторова, С.И.Викторов

87

Клинический случай развития кардиоренального синдрома у молодой женщины

Д.В.Селиверстова, О.В.Евсина, А.М.Алеевская

94

Психологические особенности больных стрессиндуцированной артериальной гипертонией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза

Е.И.Первичко, О.Д.Остроумова, Ю.П.Зинченко

98

Contents

ARRHYTHMIA

Atrial fibrillation management on prehospital and in-hospital phases, based on the principles of evidence-based medicine

O.N.Miller, A.V.Tarasov, I.S.Dik, I.E.Belyaeva

8

Ventricular arrhythmia accompanied several diseases and syndromes: modern approaches to the treatment and improvement of forecast for life

Yu.A.Bunin

19

CARDIOENDOCRINOLOGY

Glycemic control as a part of coronary stenosis prevention strategy in type 2 diabetes patients before and after transcatheter coronary intervention

V.V.Salukhov, S.V.Kadin, A.F.Agliullin

24

Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: diagnose the aberrant receptors and current aspects of treatment

M.Yu.Yukina, N.F.Nuralieva, D.G.Beltsevich, E.A.Troshina, N.M.Platonova

29

INTERVENTIONAL CARDIOLOGY

History and prospects of the development of coronary stenting (brief essay)

A.I.Analeev, S.P.Semitko

34

The first case of Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation in child with complex congenital heart defect and acute coronary syndrome

M.G.Shmatkov, A.E.Chernogrivov, A.A.Allenov, Z.A.Morozov, V.V.Bazylev

40

Beyond the scope of invasive cardiology

A.L.Vertkin, G.Yu.Knorrin

43

ISSUES FOR THERAPY

Original and reproduced drugs in cardiology: the problem of interchangeability of bisoprolol

G.A.Batishcheva, O.A.Mubarakshina, E.I.Kurbatova

50

The arsenal of therapist: torasemide

A.A.Kirichenko

55

Clinical aspects of application of candesartan

Yu.V.Rybachkova

61

Pharmacological validity of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in three-component combination drug products

S.R.Giliarevskiy, M.V.Golshmid, I.M.Kuzmina, G.Yu.Zakharova, I.I.Sinitsina

66

Calcium channel blockers in cardioprotection and nephroprotection: with a focus on lercanidipine

A.G.Evdokimova, Yu.V.Ryzhova, K.I.Tebloev, O.A.Shuyskaya

71

Angiotensin II receptor antagonist – candesartan in the arsenal of therapist

A.A.Kirichenko

76

HEART-RELATED PROBLEMS

The optimal approach to the treatment of autonomic disorders in cardiology practice

D.V.Troshina, B.A.Volel, F.Yu.Kopylov

82

Hemoptysis: differential diagnostic aspects in cardiology practice

D.I.Trukhan, I.A.Viktorova, S.I.Viktorov

87

The case of coronary artery disease and chronic glomerulonephritis of young woman

D.V.Seliverstova, O.V.Evsina, A.M.Aleevskaya

94

Psychological characteristics of patients with stress-induced arterial hypertension: emotion dysregulation is the central component in the pathogenesis

E.I.Pervichko, O.D.Ostroumova, Yu.P.Zinchenko

98

Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины

О.Н.Миллер¹✉, А.В.Тарасов², И.С.Дик³, И.Е.Беляева⁴

¹ГБОУ ВПО Новосибирский государственный медицинский университет Минздрава России. 630091, Россия, Новосибирск, Красный пр-т, д. 52;

²ФГБУ Государственный научно-исследовательский центр профилактической медицины Минздрава России. 101990, Россия, Москва, Петроверигский пер., д. 10, стр. 3;

³ЗАО Медицинский центр «Авиценна» группы компаний «Мать и дитя». 630004, Россия, Новосибирск, пр-т Димитрова, д. 7;

⁴ГБУЗ НСО Городская клиническая больница №34. 630054, Россия, Новосибирск, ул. Титова, д. 18

Фибрилляция предсердий (ФП) является наиболее распространенной формой аритмии и ассоциируется с повышением риска инсульта и системной тромбоэмболии, сердечной недостаточности, ухудшением качества жизни. Несмотря на высокую эффективность электрической кардиоверсии, в настоящее время антиаритмические препараты (ААП) остаются основным терапевтическим инструментом при купировании ФП, особенно на догоспитальном этапе. До сих пор остаются нерешенными многие вопросы относительно эффективности, переносимости и безопасности этих препаратов, особенно с учетом того, что ФП не является жизнеугрожающей аритмией. В настоящей статье в свете последних рекомендаций АНА/ACC/HRS 2014 г. представлены современные возможности фармакологической кардиоверсии пароксизмальной и/или персистирующей форм ФП, где экспертами основной акцент сделан на результаты плацебо-контролируемых исследований и метаанализов с использованием разных ААП. На сегодня доказанные высокая эффективность ААП IC класса, быстрое восстановление синусового ритма после внутривенного и/или перорального применения, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпитализации позволили поставить их в рекомендации 2014 г. с классом I, уровнем доказательности A.

Ключевые слова: фибрилляция предсердий, синусовый ритм, антиаритмические препараты.

✉miller.olga@list.ru

Для цитирования: Миллер О.Н., Тарасов А.В., Дик И.С., Беляева И.Е. Купирование фибрилляции предсердий на догоспитальном и стационарном этапах с позиций доказательной медицины. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 8–18.

Atrial fibrillation management on prehospital and in-hospital phases, based on the principles of evidence-based medicine

O.N.Miller¹✉, A.V.Tarasov², I.S.Dik³, I.E.Belyaeva⁴

¹Novosibirsk State Medical University. 630091, Russian Federation, Novosibirsk, Krasnyi pr-t, d. 52;

²State Research Center for Preventive Medicine of the Ministry of Health of the Russian Federation. 101990, Russian Federation, Moscow, Petroverigskii per., d. 10, str. 3;

³Medical center "Avicenna" group of companies "Mother and child". 630004, Russian Federation, Novosibirsk, pr-t Dimitrova, d. 7;

⁴City Clinical Hospital №34. 630054, Russian Federation, Novosibirsk, ul. Titova, d. 18

Atrial fibrillation (AF) is the most common type of arrhythmia and is associated with an increased risk of stroke and systemic thromboembolism, heart failure, deterioration in quality of life. The antiarrhythmic drugs (AD) remain the main therapeutic approach in case of AF management, especially on prehospital phase despite the high efficiency of electrical cardioversion (ECV), nowadays. Still, many questions remain unsolved especially the efficacy, tolerability and safety of these drugs, taking into account that AF is not life-threatening. This article, according to the 2014 AHA/ACC/HRS guideline, deals with the modern pharmacological cardioversion of paroxysmal and/or persistent AF, where experts focus on the results of a placebo-controlled studies and meta-analyses using different AD, nowadays. We prove the high efficiency of class IC AD, immediate restoration of sinus rhythm after intravenous and/or oral AD administration, the absence of serious adverse events and the absence of requirement for hospital admission after AD application, and included AD in the recommendations 2014 – class I, level of evidence A, now.

Key words: atrial fibrillation, sinus rhythm, antiarrhythmic drugs.

✉miller.olga@list.ru

For citation: Miller O.N., Tarasov A.V., Dik I.S., Belyaeva I.E. Atrial fibrillation management on prehospital and in-hospital phases, based on the principles of evidence-based medicine. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 8–18.

Лечение аритмий в клинической практике традиционно считается непростой задачей. Это в значительной степени так – благодаря обилию разновидностей аритмий и их сочетаний, достаточно высокой агрессивности антиаритмической терапии с возможностью ее серьезных осложнений. Наиболее часто встречающимся нарушением ритма сердца является фибрилляция предсердий (ФП), и очевидно, что эффективность неотложной терапии в значительной степени зависит не только от точности диагностики тахикардии, но и определения причины ее возникновения и поддерживающих факторов. Наиболее сложно оказывать неотложную помощь в тех случаях, когда ФП развивается впервые, имеет тяжелое течение или возникает на догоспитальном этапе, т.е. при отсутствии возможности, времени для выполнения дополнительных исследований, консультаций и динамического наблюдения за пациентом [1]. Значительную роль играет и то, что большинство врачей теоретически, практически и психологически недостаточно подготовлены к оказанию неотложной помощи при аритмиях, что может привести либо к чрезмерно агрессивной терапии, либо к неоправдан-

но выжидательной тактике в лечении. **Основная цель терапии у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП** – это купирование или уменьшение симптомов тахикардии и минимизация риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО). На сегодня восстановление синусового ритма (СР) возможно с помощью электрической (ЭКВ) или медикаментозной кардиоверсии (КВ), а также сочетания этих методов. С одной стороны, необходимость проведения ЭКВ может быть непосредственной, когда аритмия является основным фактором, ответственным за развитие гемодинамических расстройств. С другой – отсутствие структурного поражения сердца при условии длительности эпизода ФП не менее 1 года также может явиться важным аргументом в пользу восстановления ритма методами ЭКВ или электроимпульсной терапии, поскольку медикаментозная КВ в данной клинической ситуации представляется менее эффективной. Купирование ФП приводит к восстановлению атриовентрикулярной (АВ) синхронизации и физиологическому контролю за СР, нормализации соотношений между проводимостью и рефрактерностью, улучшению гемодинамики, предотвраще-

Таблица 1. КВ постоянным током

Рекомендации	Класс	Уровень
В рамках стратегии восстановления СР рекомендуется проведение КВ пациентам с ФП или ТП. Если КВ unsuccessful, можно предпринять попытки КВ постоянным током после коррекции расположения электродов, прилагаемого к ним давления или последующей антиаритмической фармакотерапии	I	B
КВ рекомендуется, если быстрый желудочковый ответ при ФП или ТП не реагирует на короткий срок на фармакотерапию, способствуя развитию длительной ишемии миокарда, гипотонии или СН	I	C
КВ рекомендована пациентам с ФП/ТП и предвозбуждением, если тахикардия обусловлена гемодинамической нестабильностью	I	C
Разумно выполнять повторные КВ у больных с постоянной ФП при условии, что СР может быть поддержан в течение клинически значимого периода между процедурами КВ. Следует принимать во внимание тяжесть симптомов ФП и предпочтения пациента при разработке стратегии, требующей проведения нескольких КВ	IIa	C

нию развития дилатации левого предсердия (ЛП) и дисфункции левого желудочка (ЛЖ), устранению угрозы ТЭО, повышению толерантности к физической нагрузке и улучшению качества жизни больных [2].

Проведение ЭКВ является успешным в 80–90% случаев. Однако потенциальными недостатками этого метода являются потребность в анестезии, аспирационный риск, боль, ожог кожи, отек легких, беспокойство пациента, связанное с применением электрического тока, и неблагоприятные кардиальные эффекты («синус-арест» и фибрилляция желудочков). Фармакологическую и ЭКВ не сравнивали напрямую [3], но медикаментозный подход представляется более простым и, как уже упоминалось ранее, менее эффективным. Последний имеет ряд преимуществ, таких как простота и удобство, отсутствие необходимости в анестезии и связи с приемом пищи. K.Von Besser и соавт. (2011 г.) сообщают об эффективности и безопасности ЭКВ у пациентов с ФП продолжительностью менее 48 ч, но отмечают, что после проведения процедуры рецидивы возникают в 3–17% случаев, о чем все-таки должны быть информированы пациенты [4]. ЭКВ может осложниться тромбоэмболиями и аритмиями. Частота ТЭО у больных, не получавших антикоагулянты до КВ, может варьировать от 1 до 7%, по данным разных авторов [5, 6].

Итак, в настоящее время считается, что проведение ЭКВ в пределах 48 ч от начала пароксизма у пациентов, которые не получают оральные антикоагулянты, является достаточно безопасным. Тем не менее 13 августа 2014 г. в журнале «Journal of the American Medical Association» были опубликованы результаты Финского клинического исследования по ЭКВ, которые противостоят этой устоявшейся точке зрения. В ретроспективное клиническое исследование был включен 2481 взрослый пациент. Всем было выполнено в общей сложности 5116 успешных процедур ЭКВ в условиях отделений неотложной помощи в период с 2003 по 2010 г. Это были пациенты с известным временем начала эпизода ФП, которое оценивалось по появлению клинических симптомов, и продолжительность у всех составляла менее 48 ч. Антикоагулянтную терапию не получал ни один из больных. 1/3 когорты составляли женщины, и 98% пациентов имели более 1 фактора риска инсульта. Случаи ТЭО в последующие 30 дней после ЭКВ выявлялись ретроспективно и были документированы с помощью визуализирующих методов, интраоперационных находок или результатов аутопсии. С целью оценки риска ЭКВ на разных сроках от начала пароксизма ФП все пациенты были разделены на три группы: т.е. те, у кого ЭКВ была выполнена в пределах 12 ч после появления симптомов ($n=2440$), между 12 и 24 ч ($n=1840$) и в диапазоне 24–48 ч ($n=836$). Всего было зарегистрировано 38 эпизодов тромбоэмболии (общая частота составила 0,7%), при этом в группе пациентов, которым ЭКВ выполнена до 12 ч, произошло 8 (0,3%) событий, в группе вмешательства на сроке 12–24 ч – 21 (1,1%) событие, а в группе 24–48 ч – 9 (1,1%)

случаев. При многомерном регрессионном анализе было выявлено, что скорректированное отношение шансов (ОШ) развития тромбоэмболии в течение 30 дней после КВ по поводу ФП составило 4,0 для вмешательства на сроке 12–24 ч по сравнению с КВ ранее 12 ч (95% доверительный интервал – ДИ 1,7–9,1; $p=0,001$), а для КВ на сроке 24–48 ч ОШ составило 3,3 (95% ДИ 1,3–8,9, $p=0,02$). Поскольку общее число случаев эмболий было невелико, ДИ оказались широкими, однако значения p достигли статистической достоверности. При расчетах учитывались возраст, пол, наличие сердечной недостаточности (СН) и сахарного диабета, которые, как было показано авторами на этой же когорте пациентов ранее, являлись независимыми предикторами развития ТЭО. Сделан вывод о том, что восстановление СР у пациентов с ФП, в том числе и методом ЭКВ, сопряжено с риском ТЭО, несмотря на длительность эпизодов тахикардии менее 48 ч.

На сегодня известно, что восстановление СР приводит к преходящей механической дисфункции ЛП и его ушка («оглушение») [7], которая наблюдается после спонтанной, фармакологической [8] или ЭКВ [9,10], а также после радиочастотной катетерной абляции, например, трепетания предсердий (ТП) [11]. Восстановление механической функции может задерживаться, что частично связано с длительностью эпизода ФП/ТП перед КВ [12–14]. Это позволяет объяснить, почему у некоторых больных без тромба в ЛП перед КВ в последующем развиваются тромбоэмболии [15]. Предположительно, тромб образуется в период «оглушения» и отрывается после восстановления механической функции, поэтому тромбоэмболии наблюдаются чаще всего в первые 10 дней после восстановления ритма [16, 17].

Эксперты Американской ассоциации сердца (АНА), Американского колледжа кардиологии (ACC), Общества ритма сердца (HRS) в последних рекомендациях 2014 г. представили показания для КВ постоянным током (табл. 1).

Несмотря на высокую эффективность ЭКВ, все-таки на сегодняшний день антиаритмические препараты (ААП) остаются основным терапевтическим инструментом при купировании ФП, особенно на догоспитальном этапе. При разработке настоящих рекомендаций 2014 г. по купированию ФП основной упор экспертами был сделан на результаты плацебо-контролируемых исследований по применению фармакологической КВ и метаанализов с использованием разных антиаритмиков. Сегодня доминирует точка зрения о целесообразности «быстрого» восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП, несмотря на то, что частота спонтанной трансформации составляет почти 50% в течение первых 24 ч. Чем раньше произошло купирование ФП, тем меньше шансов развития ремоделирования камер сердца, изменения предсердной рефрактерности и эффекта «оглушенности» [18, 19].

Поскольку ФП характеризуется множественным повторным входом волны возбуждения, которая распространяет-

Таблица 2. Рекомендации по фармакологической КВ		
Рекомендации	Класс	Уровень
Для фармакологической КВ ФП/ТП применяют флекаинид, дофетелид, пропafenон и внутривенно ибутилид при отсутствии противопоказаний к выбранному препарату	I	A
Для фармакологической КВ целесообразно применять пероральный амиодарон	IIa	A
Обосновано применение пропafenона или флекаинида (подход «таблетка в кармане») в дополнение к β -АБ и НАКК для прекращения ФП вне лечебного учреждения, если безопасность такого лечения для пациента была подтверждена под контролем врача	IIa	B
Терапию дофетелидом не следует начинать вне лечебного учреждения из-за риска чрезмерного удлинения интервала QT, что может вызывать полиморфную желудочковую тахикардию (типа «пируэт»)	III: вред	B
Дигоксин (уровень A), верапамил, соталол, метопролол (уровень B), другие β -АБ неэффективны, поэтому их не рекомендуется применять для восстановления СР у пациентов с недавно развившейся ФП	III	A, B
Примечание. НАКК – недигидропиридиновые антагонисты кальциевых каналов.		

ся по предсердиям, согласно рекомендациям следует использовать ААП, удлиняющие рефрактерный период предсердий или изменяющие проведение возбуждения, а также угнетающие предсердный аномальный автоматизм, который вовлекается в развитие тахиаритмии [20]. В многочисленных исследованиях была показана высокая купирующая эффективность разных антиаритмиков, достигающая 80%, но и следует отметить, что группы пациентов были часто разнородными, не учитывались доза, путь введения, кратность назначения, что, несомненно, влияло на эффективность того или иного препарата.

В табл. 2 приведены рекомендации по фармакологической КВ (АНА/ACC/HRS Atrial Fibrillation Guideline 2014), согласно которым у пациентов без структурных изменений сердца и с ФП продолжительностью менее 7 дней приоритет в купировании имеют ААП IC класса, в частности, флекаинид и пропafenон (I класс, уровень A) [21]. В реальной же клинической практике, как в России, так и за рубежом, ААП I класса продолжают осторожно использоваться у самого широкого круга пациентов, которым не могут быть назначены или у которых недостаточно эффективны другие антиаритмические средства. Однако положительный опыт такого использования рождает потребность в систематических исследованиях, и на сегодня благодаря таковым изменились позиции ААП IC класса [22].

Итак, согласно рекомендациям АНА/ACC/HRS 2014 г., пропafenон отнесен к препаратам 1-го ряда для проведения фармакологической КВ при пароксизмальной форме ФП, и это один из немногих антиаритмиков, фармакодинамика которого позволяет использовать его как парентерально, так и перорально [21]. Однако сразу необходимо подчеркнуть, что использование ААП I класса, в том числе IC, противопоказано у больных с систолической дисфункцией ЛЖ (систолическая СН или фракция выброса менее 40%) и при остром коронарном синдроме (ОКС).

Пропafenон относится к блокаторам быстрых Na-каналов. Он оказывает прямое мембранстабилизирующее действие на кардиомиоциты, уменьшает максимальную скорость деполяризации, снижает амплитуду потенциала действия в волокнах Пуркиньи и сократительных волокнах желудочков. Пропafenон удлиняет время проведения по синоатриальному узлу и предсердиям. Он не влияет или незначительно увеличивает скорректированное время восстановления функции синусового узла, увеличивает эффективный рефрактерный период (ЭРП) клеток АВ-узла, угнетает проведение по дополнительным путям в ретроградном и антероградном направлениях, повышает порог фибрилляции желудочков. Пропafenон обладает дополнительными свойствами, значительно отличающими его от других препаратов IC класса. Наиболее характерной от-

личительной чертой является его структурное сходство с β -адреноблокаторами (β -АБ). Этот эффект пропafenона, по сравнению с пропранололом, выражен слабее и составляет 1/40 часть активности последнего, однако его β -адреноблокирующий эффект может быть клинически значимым. Также препарат имеет очень слабую активность блокирования Са-каналов (около 1/100 от потенциала верапамилла), однако она очень мала для адекватной защиты против быстрых желудочковых ритмов при трансформации ФП в ТП.

Пропafenон в рекомендациях АНА/ACC/HRS 2014 г. поставлен с классом I и уровнем доказательности A [21], поскольку на сегодня проведено более 1592 исследований по использованию пропafenона у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей формами ФП. Так, в 2001 г. I.Khan и соавт. было показано, что внутривенное введение пропafenона приводит к восстановлению СР у 60–79% больных в течение 30–90 мин, а при пероральном приеме – в 56–83% случаев в течение 2–6 ч [23]. G.Boriani и соавт. (2002 г.) показали, что после внутривенного введения болгоса пропafenона эффективность составила от 51 до 78% и увеличивалась со временем: восстановление СР через 1 ч от начала терапии произошло у 57%, через 2 ч – у 66%, через 4 ч – у 72% и через 8 ч – у 78% пациентов [24]. Трансформация ФП в ТП наблюдалась в 3,5–5% случаев, АВ-проведение 1:1 – в 0,3%. В 2003 г. G.Naccarelli и соавт. провели обзор клинических исследований эффективности ААП при купировании пароксизмальной формы ФП [25]. Наиболее эффективными оказались ААП IC класса флекаинид и пропafenон по сравнению с амиодароном, соталолом и хинидином. Авторами отмечены некоторые различия по влиянию флекаинида и пропafenона после их введения на частоту сердечных сокращений при сохраняющейся ФП, в частности, флекаинид приводил к снижению частоты желудочковых сокращений (ЧЖС) на 9–13%, в то время как пропafenон снижал таковую на 15–31%. Весьма вероятно, что этот результат связан с β -адреноблокирующими свойствами, типичными для пропafenона [26]. Время восстановления СР у пациентов с пароксизмальной формой ФП при использовании флекаинида, пропafenона и амиодарона было оценено A.Conti и соавт. (2010 г.), которые представили результаты наблюдения за 378 пациентами, госпитализированными в отделение интенсивной терапии в течение 1-х суток от начала приступа тахиаритмии. У всех из них имелись минимальные структурные изменения миокарда, и фракция выброса ЛЖ составляла более 40%. В течение первых 6 ч СР восстановился у 72% пациентов в группе флекаинида, в 55% случаев – при использовании пропafenона и только у 30% пациентов, получавших амиодарон. Среднее время восстановления СР составило 178±227, 472±269 и 292±285 мин для

флекаинида, пропafenона и амиодарона соответственно ($p < 0,001$) [27]. В 2009 г. D.Kosior и соавт. показали высокую эффективность пропafenона при купировании ФП длительностью до 24 ч в сравнении с хинидином, которая составила 83,3% против 53% соответственно ($p < 0,01$). Среднее время восстановления СР составило 165 мин для пропafenона и 360 мин – для хинидина [28]. В рандомизированном проспективном плацебо-контролируемом исследовании (2011 г.), включающем 160 пациентов с недавно возникшим эпизодом ФП (менее 48 ч), оценивалась эффективность пропafenона, флекаинида и амиодарона. Флекаинид вводили в дозе 3 мг/кг ($n=40$), пропafenон – 8,5 мг/кг ($n=40$), амиодарон – 30 мг/кг ($n=40$) и сравнивали с группой плацебо ($n=40$). Через 3 ч после введения препаратов СР восстановился у 57,5% при использовании пропafenона, у 45% – флекаинида, у 0% – после введения амиодарона и у 10% – в группе плацебо. При дальнейшем наблюдении за пациентами в период от 6 до 24 ч эффективность флекаинида, пропafenона, амиодарона и плацебо составила 87,5, 85, 85 и 17,5% соответственно ($p < 0,001$ по сравнению с плацебо для всех 3 препаратов) [29]. В 2012 г. A.Sestito и соавт. в своем метаанализе оценили эффективность разных ААП в восстановлении СР в течение 8 ч при недавно возникшей ФП, которая составила для внутривенно вводимого и перорального пропafenона 75 и 76% соответственно, внутривенно вводимого флекаинида – 75% и для внутривенно вводимого амиодарона – только 57% ($p < 0,01$), однако все ААП по сравнению с группой плацебо (37%) оказались достаточно эффективными [30]. Наибольшая эффективность в восстановлении СР в течение первого часа от начала терапии была получена при внутривенном введении флекаинида и пропafenона, в течение первых 3 ч все ААП показали эффективность, кроме амиодарона, а в течение 8 ч показана высокая эффективность всех препаратов в сравнении с группой плацебо ($p < 0,05$).

Большое число исследований посвящено использованию таблетированных форм флекаинида и пропafenона для купирования ФП. Разработка подхода, получившего название «таблетка в кармане», была обусловлена тем, что среди многообразных форм ФП существует достаточно большая группа пациентов с пароксизмами ФП, у которых тактика лечения может сводиться только к назначению купирующей терапии. В этом случае для перорального купирования ФП однократно принимается 450 или 600 мг пропafenона (больным с массой тела меньше 60 кг и пожилым пациентам рекомендуется 450 мг препарата) или 300 мг флекаинида. Эффективность однократного приема внутрь 450–600 мг пропafenона, по данным многочисленных плацебо-контролируемых исследований и метаанализов, составляет от 56 до 83%. В многоцентровом плацебо-контролируемом исследовании G.Borjani и соавт. (1997 г.) эффективность перорального приема пропafenона 600 мг для купирования пароксизма ФП (продолжительность не более 7 сут) составила через 3 ч от начала терапии 45% (плацебо – только 18%), а через 8 ч – 76% (плацебо – 37%) [31]. Среднее время восстановления СР составило 181 ± 118 мин после приема пропafenона и 181 ± 112 мин – после приема плацебо. В рандомизированном исследовании SATE (1999 г.) у пациентов с длительностью ФП менее 48 ч оценивалась эффективность приема только пропafenона, комбинации пропafenона или хинидина с дигоксином и плацебо. Пациентам с массой тела более 60 кг пропafenон назначался в дозе 600 мг и 450 мг – при меньшей массе тела. При отсутствии эффекта через 6 ч назначали еще 300 мг препарата. Дигоксин вводился внутривенно, и начальная доза составляла 0,5 мг, затем через 4 ч – 0,25 мг и через 8 и 12 ч – по 0,125 мг. Через 1 ч пациенты начинали принимать хинидин по 275 мг каждые 2 ч до суммарной дозы 1100 мг. Через 6 ч у 74% пациентов, принимавших пропafenон и дигоксин, восста-

новился СР, тогда как при приеме только пропafenона – в 56% случаев. Через 24 ч эффективность при приеме пропafenона и дигоксина составила 89%, хинидина и дигоксина – 84%, пропafenона – 73%, в группе плацебо – 77% [32]. Исследование D.Antonelli и соавт. (1999 г.) было посвящено поиску оптимального режима перорального назначения пропafenона для восстановления СР. Больные были рандомизированы на 3 группы по приему нагрузочной дозы пропafenона: 600, 300 и 150 мг соответственно. Наилучшие результаты были получены при приеме однократной дозы пропafenона 600 мг: через 8 ч СР восстановили 77% пациентов, что было значительно выше, чем при приеме других доз препарата [33]. В метаанализе I.Khan (2001 г.) показана эффективность однократного перорального приема пропafenона в дозе 600 мг, которая варьировала от 56 до 83% в зависимости от длительности пароксизма ФП и продолжительности наблюдения. Среднее время восстановления СР составило от 110 ± 59 до 287 ± 352 мин [34]. P.Alboni и соавт. (2004 г.) у 268 пациентов с минимальными структурными изменениями сердца, гемодинамически хорошо переносимой ФП использовали таблетированные формы флекаинида или пропafenона. Выбыли из исследования 58 пациентов ввиду неэффективности ААП или их нежелательных явлений. Время наблюдения составило 15 ± 5 мес. За указанный промежуток времени 165 пациентов вновь поступали с эпизодами тахикардии, которых в общей сложности было 618. При использовании стратегии «таблетка в кармане» СР восстанавливался в 534 (92%) случаях, а время восстановления СР составило от 36 ± 93 до 113 ± 84 мин. Нежелательные явления зарегистрированы в 7% случаев (ТП с быстрым проведением импульсов на желудочки и несердечные побочные эффекты) [35]. Обзор 21 контролируемого исследования, проведенного V.Deneer и соавт. (2004 г.), показал, что, основываясь на эффективности и безопасности, однократно принятая перорально доза пропafenона является терапией 1-й линии для восстановления СР и недавно возникшей ФП. Пропafenон сравним по эффективности с такими мощными ААП, как хинидин, амиодарон и флекаинид, однако он быстрее восстанавливает СР, чем хинидин и амиодарон [36]. По данным Ю.А.Булгина и соавт. (2005 г.), при продолжительности ФП менее 48 ч восстановить СР однократным приемом 600 мг пропafenона удается у 74,4% больных в течение 1,9 ч, тогда как в группе плацебо он восстанавливался только у 37,5% пациентов (период наблюдения составлял 8 ч) [37]. Авторы отметили, что однократный пероральный прием 450–600 мг пропafenона в подавляющем большинстве случаев переносится хорошо. Однако еще раз хочется подчеркнуть, что первый прием препарата с целью купирования ФП рекомендуется проводить в присутствии врача, а в дальнейшем, если не выявлено побочных эффектов, больной может делать это самостоятельно.

Изучению эффективности и безопасности перорального приема пропafenона в купировании и профилактике пароксизмов ФП посвящено исследование ПРОМЕТЕЙ, проведенное в России (2005 г.) [38]. ПРОМЕТЕЙ – открытое многоцентровое пилотное исследование (16 разных регионов РФ), в которое были включены 764 пациента с рецидивирующей формой ФП. Больные случайным образом были разделены на 2 группы. При пероральном приеме нагрузочной дозы 600 мг пропafenона (Пропанорм®) СР был восстановлен у 389 (80,2%) пациентов. Время восстановления СР составило в среднем 210 ± 50 мин. Тяжелых побочных эффектов при приеме нагрузочной дозы 600 мг не отмечено: у 24 (4,9%) пациентов наблюдалась артериальная гипотония до 100/70 мм рт. ст., у 6 (1,2%) – возникновение АВ-блокады 1-й степени после восстановления ритма. Полученные данные подтверждают результаты предшествующих исследований об эффективности нагрузочной дозы пропafenона. В данном исследовании

также оценивалась протекторная терапия пропafenоном (Пропанорм®), и было показано, что СР через 1 мес сохранялся у 245 (83%), через 3 мес антиаритмической терапии – у 210 (71%), через 12 мес – у 162 (55%) пациентов. Таким образом, преимущество стратегии «таблетка в кармане» при приеме пропafenона состоит в быстром и безопасном восстановлении СР, уменьшении стоимости затрат на медицинское обслуживание, улучшении качества жизни больных с пароксизмальной формой ФП.

Когда речь идет о пароксизмальной форме ФП, то способ введения пропafenона, как уже упоминалось, в ряде случаев имеет большое значение для восстановления СР. Так, G. Viganì и соавт. (1995 г.) сравнили пероральный прием 600 мг пропafenона с внутривенным введением 2 мг/кг с последующей инфузией 0,0078 мг/кг у пациентов с ФП продолжительностью не более 7 дней. Через 1 ч эффективность внутривенного введения составила 28%, тогда как при пероральном приеме – только 3%. Однако при более длительном наблюдении за больными разница в эффективности нивелировалась: через 8 ч от начала терапии СР восстановился у 68% пациентов, получивших пропafenон внутрь, и у 66% пациентов – при внутривенном введении. Среднее время восстановления составило 138±140 мин после внутривенного введения препарата и 163±114 мин – после его перорального приема [39]. G. Votto и соавт. (1998 г.) в плацебо-контролируемом исследовании оценивали эффективность однократного приема 600 мг пропafenона внутрь и внутривенного введения у пациентов с ФП продолжительностью менее 72 ч. Через 1 ч эффективность внутривенной инфузии составила 48% и явно превосходила (15%) пероральный прием, но это различие исчезало при дальнейшем наблюдении за пациентами: через 8 ч после начала терапии СР восстановился у 78% пациентов, получивших пропafenон внутрь, и у 53% – при внутривенном использовании. Среднее время восстановления ритма составило 25±15 мин после инфузии пропafenона и 167±166 мин – после его приема внутрь [40]. В исследовании RAFIG (1998 г.) показано, что пероральный и внутривенный способы введения пропafenона по эффективности оказались эквивалентными, однако парентеральный путь введения быстрее приводил к восстановлению СР: внутривенная инфузия 2 мг/кг пропafenона восстанавливала СР приблизительно у 1/2 пациентов в течение первого часа лечения по сравнению с 14% – при назначении препарата перорально [41]. Таким образом, в многочисленных исследованиях было доказано, что ААП IC класса флекаинид и пропafenон являются эффективными средствами для фармакологической КВ при недавно возникшем пароксизме ФП. Эффект проявляется в течение первых 2–6 ч после перорального приема и несколько раньше после внутривенного введения препарата.

Частый вопрос, касающийся фармакологической КВ у больных с ФП, заключается в том, *следует ли начинать антиаритмическую терапию в стационаре или амбулаторных условиях*. Понятно, что основное беспокойство врачей вызывает риск развития серьезных нежелательных явлений, включая полиморфную желудочковую тахикардию (ЖТ) типа «пируэт». Фактически во всех исследованиях фармакологическую КВ проводили в стационаре. Исключение составляет ряд исследований, в которых использовался амиодарон внутрь в низкой дозе вне клиники [42]. Безопасность назначения ААП IC класса в амбулаторных условиях оценена P. Alboni и соавт. (2004 г.) [43], которые предложили практичный алгоритм применения пропafenона. Авторы подчеркнули, что принимать решение о возможном начале терапии вне стационара следует индивидуально. *Если безопасность ААП не была ранее подтверждена в клинических условиях, то безопасность такого подхода остается спорной. Однако у больных с изолированной ФП без органических заболеваний сердца лечение препаратами IC-класса может быть начато и в амбула-*

торных условиях. У пациентов, не страдающих дисфункцией синусового или АВ-узла, при отсутствии блокады ножек пучка Гиса, синдрома удлинённого QT, синдрома Бругада или органического заболевания сердца возможно самостоятельное применение пропafenона, т.е. использование стратегии «таблетка в кармане».

В настоящее время на фармацевтическом рынке России появился инъекционный пропafenон (Пропанорм®), который с успехом используется в разных лечебно-профилактических учреждениях страны, в том числе на этапе скорой медицинской помощи. Хотелось бы представить собственные результаты по применению препарата при пароксизмальной форме ФП. В исследование включены 43 пациента с ФП длительностью менее 48 ч (42% мужчин, средний возраст 57,3±4,8 года). Гипертоническую болезнь имели 91% пациентов, 28% – ишемическую болезнь сердца – ИБС (I–II функциональный класс). СН с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ более 50%) верифицирована у 88% больных. При поступлении всем пациентам пропafenон вводился внутривенно из расчета 2 мг/кг в течение 10–15 мин. Купирование ФП произошло у 26 (60,5%) больных, среднее время восстановления СР составило 34±15 мин. При сохранении ФП 11 пациентам через 90–120 мин препарат вводили повторно в той же дозе, и у 6 из них ритм был восстановлен, среднее время восстановления составило 131±25 мин. При отсутствии эффекта после однократного введения препарата в дозе 2 мг/кг за 10–15 мин 8 больным через 3–5 мин начинали инфузию со скоростью 0,5–1 мг/мин в течение 1–3 ч. При необходимости инфузию повторяли через 1–2 ч. Максимальная суточная доза не превышала 560 мг, и для приготовления инфузионного раствора использовали исключительно 5% раствор глюкозы. Восстановление СР произошло у 2 из 8 больных, и среднее время восстановления составило 214±27 мин. В общей сложности в течение первых 4 ч у 34 пациентов при использовании разных схем введения пропafenона был восстановлен СР (79,1%), и среднее время составило 126±22 мин. Нежелательные явления отмечены у 2 (4,6%) больных в виде синусовой брадикардии после восстановления СР, у 1 (2,3%) – АВ-блокады I-й степени, у 3 (6,9%) – снижения систолического артериального давления до 100/60 мм рт. ст. Таким образом, пропafenон является высокоэффективным и безопасным ААП при купировании недавно возникшей формы ФП, и сложилось впечатление, что внутривенное введение препарата в течение 10–15 мин с повторением через 90–120 мин обладает большей эффективностью по сравнению с последующим его использованием в виде внутривенной инфузии (54,5% против 25%; $p < 0,05$).

Безопасность антиаритмической терапии – один из наиболее важных показателей успешного лечения рецидивирующей формы ФП. Приведенные исследования по эффективности пероральной нагрузочной дозы пропafenона не обнаружили опасных побочных эффектов, таких как развитие полиморфной ЖТ типа «пируэт». Тем не менее, являясь препаратом IC класса, пропafenон замедляет скорость деполяризации в результате влияния на фазу 0 потенциала действия, что может приводить к нарушению внутрижелудочковой проводимости и расширению комплекса QRS. К наиболее частым побочным эффектам пропafenона при приеме нагрузочной дозы 600 мг относят трансформацию ФП в ТП с высокой ЧЖС, брадикардию и гипотонию [44]. Поэтому необходимо учитывать тот факт, что при использовании внутривенного или перорального пути введения пропafenона, как и других антиаритмиков IC класса, у пациентов с ФП/ТП, протекающих с высокой частотой сердечных сокращений, целесообразно предварительное применение препаратов, ухудшающих проведение в АВ-узле (β-АБ, верапамил, дилтиазем, сердечные гли-

Таблица 3. Способы введения ААП при пароксизмальной форме ФП

Препарат	Доза	Класс рекомендаций	Уровень доказательств
Флекаинид	2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин или 200–300 мг per os	I	A
Ибутилид	1 мг внутривенно в течение 10 мин (только в условиях стационара)	I	A
Пропафенон	450–600 мг per os или 2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин	I	A
Амиодарон	5 мг/кг внутривенно в течение 1 ч	IIa	B

козиды), поскольку флекаинид и/или пропафенон могут значительно увеличить частоту сокращений желудочков [45, 46]. При нарушении АВ-проводимости короткодействующий β -АБ или недигидропиридиновый антагонист кальция следует применять по крайней мере за 30 мин перед использованием ААП IC класса.

Таким образом, на сегодня доказанная высокая эффективность ААП IC класса, быстрое восстановление СР после внутривенного и/или перорального применения, отсутствие тяжелых побочных эффектов и необходимости в госпитализации позволили поставить их в рекомендациях 2014 г. с классом I, уровнем доказательности A [21] (табл. 3).

Почему на сегодня **амиодарон** сопряжен с классом IIa и уровнем доказательности A для купирования пароксизмальной формы ФП (см. табл. 1)? В 2000 г. P.Vardas и соавт. оценивали комбинацию болюсного введения 300 мг амиодарона в сочетании с пероральным приемом препарата в дозе 600 мг/сут у пациентов с пароксизмальной и хронической формами ФП. В течение 1 ч амиодарон восстановил СР у 38% пациентов, что было выше, чем в группе плацебо (25%). Различия появились к 24 ч (61,1 и 40% соответственно), но преимущества в восстановлении СР в течение 24 ч были ограничены только пациентами с пароксизмальной формой ФП [47]. В рандомизированном исследовании E.Martinez-Marcos и соавт. (2000 г.) использовались амиодарон, пропафенон или флекаинид. Эффективность восстановления СР амиодароном была незначительная и составила через 1 и 8 ч 14 и 42% соответственно. И только через 12 ч таковая была сравнима с внутривенным введением пропафенона (64 и 72% соответственно) [48]. И наконец, метаанализ 13 рандомизированных клинических исследований, включающий 1174 пациента, показал, что по сравнению с плацебо внутривенное введение амиодарона восстанавливало СР у 44% пациентов с пароксизмальной ФП, что по эффективности приближало его к препаратам IC класса, но эффект препарата оказался отсроченным на 24 ч [49], тогда как при приеме флекаинида или пропафенона возможность восстановления ритма сердца уже через 8 ч составляла 65%. При наблюдении за пациентами в течение 24 ч эффективность амиодарона превосходила плацебо на 30–45%. Низкая частота купирования пароксизмальной формы ФП в первые часы после внутривенного введения амиодарона объясняется особенностями фармакодинамики и фармакокинетики препарата. Складывается впечатление, что у пациентов с ФП без структурных изменений сердца амиодарон следует использовать при резистентности к лечению другими ААП или при их непереносимости [21]. На сегодня становится очевидным, что амиодарон не является препаратом 1-й линии для неотложной терапии недавно возникшей ФП, потому что в большинстве случаев не происходит быстрого купирования тахикардии при его внутривенном введении.

Итак, у больных с пароксизмальной ФП цель лечения – купирование пароксизма аритмии и профилактика ее рецидивов. А как быть с персистирующей формой ФП? Фармакологическая КВ может ускорить восстановление СР у

больных с недавно развившимся эпизодом тахикардии, однако через 24–48 ч ее преимущество перед плацебо становится весьма умеренным, и наконец эффективность таковой резко снижается у больных с персистирующей формой ФП. У пациентов с длительностью ФП более 7 дней спонтанное восстановление СР происходит реже, точно так же как эффективность медикаментозной КВ у таких пациентов значительно ниже. Некоторые препараты, как было показано выше, обладают отсроченным началом действия, и поэтому восстановление ритма может происходить только спустя несколько дней от начала лечения. При проведении сравнительного анализа G.Kochiadakis и соавт. (1999 г.) показали, что применение амиодарона и пропафенона при персистирующей ФП сопровождалось одинаковой частотой восстановления СР (около 40%) в среднем в течение 5 мес. Авторы отметили, что во всех случаях восстановление СР в группе пациентов, принимавших амиодарон, происходило на 7–28-й день приема препарата, в то время как при приеме пропафенона восстановление ритма происходило несколько быстрее (на 1–14-й день терапии) [50]. Этот же автор в другом исследовании отметил, что при сохранении ФП более 3 нед эффективность как пропафенона, так и амиодарона резко снижается. При назначении 2 мг/кг пропафенона внутривенно за 15 мин, затем 10 мг/кг внутривенно в виде инфузии в течение 24 ч с последующим приемом в течение 1 мес 450 мг/сут внутрь СР восстановился только у 40,7% пациентов, а при приеме таблетированного амиодарона – у 47,7%. На эффективность влияли продолжительность ФП и размеры ЛП. При существовании ФП менее 3 мес эффективность пропафенона составила 60%, а при большей продолжительности тахикардии – только 23%. При переднезаднем размере ЛП менее 48 мм пропафенон восстанавливал СР у 70,6% пациентов, а при более выраженной дилатации камеры сердца – только у 6,7% [51].

В исследование SAFE-T (2005 г.) были включены 665 пациентов с ФП (длительность более 72 ч), и сравнивались амиодарон и соталол с группой плацебо. До 28-х суток после рандомизации СР восстановился у 27,1% больных из группы амиодарона, у 24,2% пациентов из группы соталола ($p=0,45$) и лишь у 1 больного в группе плацебо ($p<0,001$ в сравнении с обеими группами вмешательства). ЭВК, проведенная у остальных пациентов, оказалась безуспешной в 27,7% случаев при приеме амиодарона, в 26,5% случаев – при использовании соталола и у 32,1% больных, принимавших плацебо ($p=0,54$). Таким образом, общая частота КВ составила соответственно 79,8, 79,9 и 68,2% ($p=0,01$) [52]. Хотя скорость ответа на проводимую пероральную терапию была различной, использование амиодарона и соталола оказалось одинаково эффективным для восстановления СР при персистирующей форме ФП. J.Galperin и соавт. (2001 г.) указывают на 44–48% эффективность амиодарона при персистирующей ФП [53]. Однако авторы подчеркивают, что длительное применение перорального амиодарона связано с риском возникновения целого ряда побочных эффектов, в число которых входят: брадикардия, гипотония, нарушение зрения, нарушение функции

щитовидной железы, тошнота, запоры, гепатит, легочный фиброз и т.д. Одним из наиболее опасных побочных эффектов являются развитие брадикардии и высокий риск остановок сердца [51, 54, 55].

Несколько слов о новом отечественном препарате III класса **ниферидиле** и его применении при персистирующей ФП. В работе Ю.А.Юричевой и соавт. (2012 г.) было показано, что при использовании ниферидила в течение 1 ч от начала его введения СР восстанавливается в 83% случаев, у 17% пациентов купирование тахикардии происходит в более поздние сроки, максимально – к концу 24-го часа. Однако препарат у 100% пациентов вызывает умеренное удлинение интервала QT и QTc , причем, как отмечают авторы, нормализация длительности интервала QTc после введения 1-го болюса препарата отмечается к 21-му часу мониторирования, а у пациентов, получивших 2 или 3 болюса ниферидила, величина QTc не достигает нормальных значений до конца мониторирования. У 93% пациентов действие ниферидила сопровождалось феноменом частотно-зависимого аберрантного расширения отдельных или группы комплексов QRS . Полиморфная ЖТ регистрировалась у 1% пациентов, мономорфная ЖТ – у 5%, увеличение количества желудочковых экстрасистол – 3%, синусовая брадикардия (менее 50 уд/мин) – 10,2%, паузы более 3 с – 10,2% больных [56]. Складывается впечатление, что ниферидил – небезопасный ААП для использования на догоспитальном этапе. Авторы делают вывод, что введение препарата должно проводиться при постоянном мониторинговании электрокардиограммы в условиях палат интенсивной терапии с последующим продолжением наблюдения за больным в течение 24 ч.

Таким образом, исследования последних лет показали, что при отсутствии новых ААП антиаритмики IC класса, такие как пропafenон и флекаинид, укрепляют свои позиции в реальной клинической практике и являются эффективными в восстановлении СР у пациентов с минимальными структурными изменениями сердца. Артериальная гипертензия, хронические формы ИБС, пороки сердца, осложненные пароксизмальной формой ФП, не являются противопоказанием к применению данного класса препаратов при условии отсутствия систолической СН, ОКС и выраженной гипертрофии миокарда ЛЖ. С другой стороны, в 2016 г. K.Stoschitzky и соавт. опубликовали рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование на 12 здоровых добровольцах с использованием нагрузочной дозы (600 мг) пропafenона. Через 4 ч оценивались ЧЖС, артериальное давление, плазменные концентрации препарата, как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. Показано, что после приема пропafenона произошло уменьшение ЧЖС на 6% ($p < 0,05$), снижение систолического артериального давления на 6% ($p < 0,05$), плазменные концентрации препарата возросли во время нагрузочной пробы на 23% ($p < 0,05$) и снизились в период восстановления на 33% ($p < 0,05$), что в очередной раз подтверждает наличие у пропafenона свойств, характерных для β -АБ. Авторами сделан важный вывод о том, что 600 мг пропafenона, доза, рекомендованная в современных рекомендациях для медикаментозной КВ, вызывает клинически значимую β -блокаду, а значит, препарат подходит для восстановления СР при пароксизмальной форме ФП у больных со структурной патологией сердца, поскольку β -АБ, несомненно, показаны при лечении ИБС и СН [57].

Новокаиамид (прокаиамид) – ААП IA подкласса по классификации E.Vaughan-Williams. В европейских рекомендациях с 2010 г. он впервые исключен из числа ААП, которые могут использоваться для восстановления СР. Несмотря на длительное присутствие препарата на фармакологическом рынке, в том числе российском, крупных многоцентровых плацебо-контролируемых слепых исследо-

ваний с новокаиамидом (прокаиамидом) не проводилось. По результатам небольших исследований эффективность прокаиамида при устранении недавно возникшего приступа ФП была относительно невысока, составляя примерно 40–50% в первые 8–12 ч после его введения при пароксизмальной форме ФП, и достоверно не отличалась от плацебо (40%) [58]. В исследовании P.Fenster и соавт. (1983 г.) в течение 24 ч СР восстанавливался спонтанно у 61,1% больных (плацебо), а при введении прокаиамида – у 68,5% [59]. В одном из немногих слепых плацебо-контролируемых исследований (1998 г.) в течение 1 ч после введения прокаиамида СР был восстановлен у 50,9% больных [60]. Этим же автором, но в другом проспективном рандомизированном простом слепом плацебо-контролируемом клиническом исследовании (2007 г.) сравнивались эффективность и безопасность прокаиамида, пропafenона и амиодарона, вводимых внутривенно для восстановления СР при недавно начавшемся эпизоде ФП [61]. В исследование включены 362 пациента (183 мужчины, средний возраст составил 65 ± 10 года) с длительностью ФП не более 48 ч. Из них у 89 использовался прокаиамид, у 91 – пропafenон, у 92 – амиодарон, и 90 больных составляли группу плацебо. Лечение считалось успешным, если СР восстанавливался в течение 24-часового периода наблюдения. Исходные клинические характеристики были сходными во всех 4 группах. Лечение было успешным у 61 из 89 пациентов, получавших прокаиамид (68,53%), среднее время восстановления СР составило 3 ч, у 73 из 91 пациента, получавших пропafenон (80,21%), среднее время – 1 ч, у 82 из 92 пациентов, получавших амиодарон (89,13%), среднее время – 9 ч, и у 55 из 90 пациентов, получавших плацебо (61,11%), среднее время – 17 ч, причем $p < 0,05$ составило для всех групп по сравнению с плацебо и $p < 0,05$ – для амиодарона и пропafenона против прокаиамида. Авторами сделан вывод о том, что все ААП при внутривенном введении эффективны в восстановлении СР при недавно начавшемся пароксизме ФП. Но если амиодарон и пропafenон являлись более эффективными, то прокаиамид и пропafenон быстрее восстанавливали СР. Таким образом, результаты нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований показали эффективность новокаиамида для восстановления СР при ФП продолжительностью менее 48 ч, но таковая значительно снижается при более длительном сохранении тахикардии. В Европе и США применение прокаиамида считается оправданным и целесообразным только для фармакологической КВ при ФП/ТП у больных с синдромом WPW либо с целью купирования, либо для урежения ЧЖС. Еще раз хочется подчеркнуть, что быстрое внутривенное введение новокаиамида недопустимо из-за развития нежелательных явлений и риска возникновения опасных проаритмических эффектов. Препарат должен вводиться только в виде инфузии со скоростью 30–50 мг/мин (20–30 мин), а не 5–10 мин, как это часто рекомендовали в России. Побочные действия включают артериальную гипотонию, диспептические явления, слабость, головную боль, головокружение, депрессию, бессонницу, галлюцинации, агранулоцитоз, эозинофилию, волчаночноподобный синдром. Проаритмическое действие заключается в возникновении нарушений АВ- и/или внутрисердечковой проводимости, полиморфной ЖТ, фибрилляции желудочков и асистолии [62].

β -АБ неэффективны у пациентов с пароксизмальной и/или персистирующей ФП, и нет данных о сравнительной эффективности их применения при ТП. Наступления клинического эффекта можно ожидать в течение 1 ч от начала внутривенной инфузии, однако чаще всего препараты применяются для урежения ЧЖС при сохраняющейся тахикардии. Гипотензия и бронхоспазм – основные побочные эффекты при применении β -АБ.

Эффективность **соталолола** для восстановления СР при ФП не превосходит таковую при использовании дигоксина и плацебо, поэтому он не рекомендуется для купирующей цели, однако он эффективен для контроля ритма [63]. Так, в двойном слепом рандомизированном исследовании, проведенном M.Vos и соавт. (1998 г.), сравнивался купирующий эффект ибутилида (III класс) и соталолола у 308 пациентов с длительностью ФП от 3 ч до 45 дней (персистирующую ФП имел 251 пациент). Из них 70% составляли мужчины, у 48% верифицировано органическое заболевание сердца, ТП зарегистрировано у 57 больных. Пациенты были рандомизированы на 3 группы в зависимости от препарата, вводимого внутривенно, и его дозы: ибутидил 1 мг внутривенно за 10 мин ($n=99$), 2 мг внутривенно за 10 мин ($n=106$) и соталол 1,5 мг/кг ($n=103$). Критериями оценки считали восстановление СР в течение 1 ч. Эффективность составила 44, 20 и 11% соответственно. Отмечено, что обе дозы ибутилида были более эффективны в купировании трепетания, чем ФП (70, 56 и 19% соответственно). Среднее время прекращения тахиаритмии составило 13 ± 7 мин при использовании 2 мг ибутилида, 19 ± 15 мин – при введении 1 мг и 25 ± 17 мин – при инфузии соталолола, и применение более высокой дозы ибутилида с длительностью ФП более 30 дней в 48% случаев приводило к восстановлению СР. Брадикардия (6,5%) и гипотония (3,7%) чаще встречались при применении соталолола. Из 211 пациентов, получавших ибутидил, у 0,9% зарегистрирована полиморфная ЖТ, что потребовало проведения ЭКВ [64]. S.Nohnloser и соавт. (1995 г.) использовали хинидин и соталол у 50 пациентов с персистирующей формой ФП (более 7 дней). Хинидин оказался более эффективным в восстановлении СР, чем соталол (60% против 20%; $p=0,009$), однако при приеме хинидина чаще возникали проаритмогенные эффекты в виде устойчивой и полиморфной ЖТ типа «пируэт» [65]. Подобное исследование провели M.Halinen и соавт. (1995 г.), сравнивая **хинидин** и соталол у 61 пациента с пароксизмальной ФП (менее 48 ч). Восстановление СР произошло у 17 (52%) из 33 пациентов при приеме соталолола и у 24 (86%) из 28 больных при использовании хинидина ($p < 0,0001$). Среднее время восстановления ритма составило $10,2 \pm 7,6$ ч в группе соталолола и $4,0 \pm 2,9$ ч – в группе хинидина. Прекращено лечение у 16 (48%) пациентов, принимавших соталол, из-за симптомной брадикардии или гипотензии и у 20 (71%) больных при использовании хинидина. На фоне

приема соталолола и хинидина имело место расширение комплекса $QRS > 120$ мс в 13% случаев, у 27% пациентов зарегистрированы паузы с максимальной длительностью 6,4 и 3,8 с соответственно [66].

Верапамил и **дилтиазем** неэффективны для фармакологической КВ при ФП и в основном используются как быстроедействующие препараты для контроля ЧЖС. В исследовании M.Nos и соавт. (1990 г.) у пациентов с пароксизмальной формой ФП оценивалась эффективность амиодарона и верапамила, которая составила 71% и 7% соответственно [67]. Отрицательный инотропный эффект верапамила и дилтиазема может привести к развитию гипотензии, поэтому их следует применять с осторожностью у пациентов с СН.

Сердечные гликозиды не превосходят по эффективности плацебо для восстановления СР в случае недавно возникшей ФП, а у некоторых пациентов дигоксин может пролонгировать продолжительность самого пароксизма тахиаритмии. Так, в исследовании DAAF (1997 г.) показано отсутствие различий в эффективности восстановления СР между инфузией дигоксина и плацебо в течение 16 ч (51% против 46%). Более того, применение дигоксина способствовало возникновению ФП, что связывается с его холинергическими эффектами, которые вызывают замедление проведения и уменьшают эффективный рефрактерный период, а также могут задерживать обратное ремоделирование после восстановления ритма сердца [68]. У пациентов с персистирующей формой ФП препарат способствует достижению контроля ЧЖС. После введения терапевтических доз дигоксина могут наблюдаться нежелательные явления в виде появления АВ-блокад, повышения желудочковой эктопической активности и т.д., но обычно все проявления дигиталисной интоксикации дозозависимы [69–71].

Несколько слов **о купировании ФП в особых ситуациях**, в частности, у беременных. Предпринимая любые терапевтические вмешательства у *беременных*, прежде всего, следует придерживаться важных принципов использования ААП. Во-первых, до начала лечения аритмия должна быть точно идентифицирована, и к этому следует прилагать все усилия. Во-вторых, лечение должно быть обоснованным. В-третьих, следует обходиться минимумом лекарственных средств (даже разрешенных к использованию у беременных) и применять их в наименьших эффективных дозах. В-четвертых, врач должен использовать только те средства, безопасность которых при беременно-

сти и лактации доказана многолетним применением у данной категории пациенток. Основными ААП, рекомендуемыми ESC для восстановления СР у беременных, не имеющих органического заболевания сердца, являются флекаинид и пропafenон [72]. Можно использовать с этой целью внутривенное введение новокаинамида. Амiodарон не рекомендуется для купирования и профилактической терапии ФП/ТП у беременных из-за выраженной фетотоксичности. В исключительных случаях препарат может быть применен при тяжелом течении аритмии и неэффективности или невозможности применения других ААП, а также ЭКВ, которая безопасна для плода.

У больных с пороками клапанов сердца часто регистрируется ФП. В частности, увеличение размера ЛПП отмечается на раннем этапе прогрессирующего митрального порока сердца, а развитие пароксизмальной или постоянной ФП считают показанием к раннему чрескожному или хирургическому вмешательству на клапане [73]. ФП может развиваться и на поздних стадиях аортального порока, когда дилатация ЛЖ и увеличение конечного диастолического давления отражаются на функции ЛПП. При пароксизмальной форме ФП у пациентов с пороками сердца рекомендуется использование препаратов IC и III класса. Возможно применение и новокаинамида, но с учетом его возможного отрицательного инотропного действия [74]. Наиболее приемлемой стратегией фармакотерапии для больных с поражением клапанов сердца является частота–контроль, т.е. урежение ЧЖС и профилактика тромбоэмболий, так как длительное удержание восстановленного СР у таких пациентов маловероятно.

По данным J.Schmitt и соавт. (2009 г.), ФП развивается у 2–21% пациентов с ОКС [75]. Широкое применение чрескожных вмешательств на коронарных артериях, особенно в острую фазу, привело к снижению частоты развития ФП. При тяжелых нарушениях гемодинамики, рефрактерной ишемии, отсутствии адекватного контроля ЧЖС с помощью лекарственных средств у пациентов с ОКС, осложненным ФП, следует провести дефибрилляцию (класс I, уровень C). Для замедления частого желудочкового ритма у пациентов с ФП и ОКС рекомендуется внутривенное введение амиодарона или β-АБ (класс I, уровень C). Возможно внутривенное введение недигидропиридиновых антагонистов кальция (верапамила, дилтиазема, если отсутствуют клинические признаки СН (класс IIa, уровень C). Для урежения ЧЖС у пациентов с ОКС и ФП, сопровождающихся выраженной левожелудочковой недостаточностью, возможно внутривенное введение дигоксина (класс IIb, уровень C). Применение флекаинида или пропafenона у пациентов с ФП на фоне ОКС не рекомендуется (класс III, уровень A) [21].

ФП – самое частое осложнение операций на сердце, встречаемость составляет 30% после коронарного шунтирования (КШ), 40% – после операций на клапанах сердца и 50% – после КШ/операции на клапане сердца. Частота ее достигает пика на 2–4-й день после операции. По данным метаанализа 58 исследований (всего 8565 пациентов), профилактика и/или лечение послеоперационной ФП β-АБ, соталолом или амиодароном, а также предсердная стимуляция (польза ее доказана менее убедительно) снижают риск неблагоприятных исходов – рецидивы ФП, инсульт и длительность госпитализации (относительный риск 0,43; 95% ДИ 0,37–0,51) [76]. Лечение пароксизмальной формы ФП в этих ситуациях не отличается от стандартной схемы оказания неотложной помощи при тахикардии. В 2016 г. в рандомизированном контролируемом исследовании у пациентов после КШ и возникновения пароксизмов ФП сравнивали эффективность пропafenона и амиодарона, необходимость проведения ЭКВ, а также частоту повторных эпизодов тахикардии. Как пероральный пропafenон, так и внутривенно вводимый амиодарон

оказались одинаково эффективны при медикаментозной КВ и недавно возникшей ФП после КШ. Повторные эпизоды ФП наблюдались у 30,9% в группе пропafenона и у 34,3% – после введения амиодарона [77].

Таким образом, на сегодняшний день выявлены, не только в доказательных исследованиях, но и эмпирическим путем, лишь отдельные категории больных, у которых риск развития проаритмического действия ААП I класса повышен, – это пациенты с недавним инфарктом миокарда, ОКС, больные с систолической дисфункцией (фракция выброса менее 35–40%) и выраженной гипертрофией миокарда (обычно говорят о толщине стенки ЛЖ 14 мм и более, хотя этот критерий выбран эмпирически). Однако у других категорий больных ААП IC класса не только являются достаточно безопасными, во всяком случае, доказательств их отрицательного влияния на прогноз нет, но нередко оказываются эффективнее амиодарона и лучше переносятся. Различия в исследованном контингенте больных и характере аритмии позволяют рекомендовать тот или иной антиаритмик одним пациентам и не рекомендовать другим, не распространяя данные какого-либо одного исследования на всю популяцию. Подобный подход представляется оптимальным и в отношении ААП IC класса. Если обратиться к существующим на сегодняшний день рекомендациям по лечению нарушений ритма у разных категорий больных, то и в них запрет на использование ААП IC класса у больных с «органическим поражением сердца» является далеко не столь категоричным, как принято считать, тем более, когда речь идет о ФП. Манипулирование слишком широким и неоднозначным понятием «органическое поражение сердца» не должно заменять конкретных клинических ситуаций при решении вопроса о выборе индивидуально эффективного антиарitmика как для купирования, так и для профилактики тахикардии. Как доказательство «опасности применения ААП I класса при наджелудочковых аритмиях у пациентов с органическим заболеванием сердца...» нередко приводят работу E.Prystowsky (1994 г.), который собрал все доступные ему случаи желудочковой проаритмии у больных. Таких случаев оказалось 161 (в 51 публикации), и у 96% больных имелось то или иное заболевание сердца. Однако сам автор в своем обзоре делает вывод о том, что частота проаритмического действия ААП I класса у больных с наджелудочковыми аритмиями низка, в связи с чем назначение антиаритмической терапии в стационаре экономически невыгодно и рекомендуется только при необходимости мониторинга эффекта лечения, или при назначении антиарitmика, или при увеличении его дозы больным со структурным заболеванием сердца [78]. Таким образом, оснований для отказа от использования ААП I класса у больных с любым органическим поражением сердца нет. Необходимо сказать о том, что само понятие «органическое поражение сердца» в аспекте данной проблемы отличается крайней широтой толкования.

В заключение хочется подчеркнуть, что врачу скорой неотложной помощи на этапе первого контакта с пациентом, имеющим ту или иную форму ФП, необходимо ответить на несколько порой сложных вопросов. Во-первых, нуждается ли данный больной в восстановлении СР или ему требуется лишь медикаментозная коррекция ЧЖС. Во-вторых, необходимо оценить безопасность восстановления СР на догоспитальном этапе. Если все-таки пациент нуждается в купировании тахикардии, то нужно ли это делать на этапе скорой медицинской помощи либо эта процедура должна проводиться в стационаре после необходимой подготовки. При решении вопроса о восстановлении СР на догоспитальном этапе необходимо выбрать и способ его восстановления (медикаментозная или электрическая КВ), что зависит от формы ФП, наличия и тяжести расстройств гемодинамики и сопутствующей патологии.

Литература/References

- Ruksin V.V. Краткое руководство по неотложной кардиологии. СПб: Информ-Мед, 2010. / Ruksin V.V. Kраткое rukovodstvo po neotlozhnoi kardiologii. SPb: InformMed, 2010. [in Russian]
- Татарский БА., Баталов РЕ., Попов С.В. Фибрилляция предсердий: патофизиологические подходы к выбору антиаритмической терапии. Томск: STT, 2013. / Tatarskii B.A., Batalov R.E., Popov S.V. Fibrillatsiia predserdii: patofiziologicheskie podkhody k vyboru antiaritmicheskoi terapii. Tomsk: STT, 2013. [in Russian]
- Van Gelder IC, Brugada J, Crijns HJ. Current treatment recommendations in antiarrhythmic therapy. *Drugs* 1998; 55 (3): 331–46.
- Von Besser K, Mills AM. Is discharge to home after emergency department cardioversion safe for the treatment of recent-onset atrial fibrillation? *Ann Emerg Med* 2011; 58: 517–20.
- Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to D.C. electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23: 208–16.
- Arnold AZ, Mick MJ, Mazurek RP et al. Role of prophylactic anticoagulation for direct current cardioversion in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 851–5.
- Fatkin D, Kuchar DL, Thorburn CW et al. Transesophageal echocardiography before and during direct current cardioversion of atrial fibrillation: evidence for 'atrial stunning' as a mechanism of thromboembolic complications. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 307–16.
- Falcone RA, Morady F, Armstrong WF. Transesophageal echocardiographic evaluation of left atrial appendage function and spontaneous contrast formation after chemical or electrical cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1996; 78: 435–9.
- Bellotti P, Spirito P, Lupi G et al. Left atrial appendage function assessed by transesophageal echocardiography before and on the day after elective cardioversion for nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1998; 8: 1199–202.
- Harjai K, Mobarek S, Abi-Samra F et al. Mechanical dysfunction of the left atrium and the left atrial appendage following cardioversion of atrial fibrillation and its relation to total electrical energy used for cardioversion. *Am J Cardiol* 1998; 81: 1125–9.
- Sparks PB, Jayaprakash S, Vohra JK et al. Left atrial 'stunning' following radiofrequency catheter ablation of chronic atrial flutter. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 468–75.
- Mitusch R, Garbe M, Schmucker G et al. Relation of left atrial appendage function to the duration and reversibility of nonvalvular atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1995; 75: 944–7.
- Manning WJ, Silverman DI, Katz SE et al. Temporal dependence of the return of atrial mechanical function on the mode of cardioversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1995; 75: 624–6.
- Grimm RA, Leung DY, Black IW et al. Left atrial appendage 'stunning' after spontaneous conversion of atrial fibrillation demonstrated by transesophageal Doppler echocardiography. *Am Heart J* 1995; 1 (30): 174–6.
- Black IW, Fatkin D, Sagar KB et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation. A multicenter study. *Circulation* 1994; 89: 2509–13.
- Berger M, Schweitzer P. Timing of thromboembolic events after electrical cardioversion of atrial fibrillation or flutter: a retrospective analysis. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1545–7.
- Collins IJ, Silverman DI, Douglas PS et al. Cardioversion of nonrheumatic atrial fibrillation. Reduced thromboembolic complications with 4 weeks of precardioversion anticoagulation are related to atrial thrombus resolution. *Circulation* 1995; 92: 160–3.
- Goette A, Honeycutt C, Langberg JJ. Electrical remodeling in atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 94 (7): 2968–74.
- Sra J, Zaidi ST, Krum D et al. Correlation of spontaneous and induced premature atrial complexes initiating atrial fibrillation in humans: electrophysiologic parameters for guiding therapy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2001; 12 (12): 1347–52.
- Van Gelder IC, Brugada J, Crijns HJ. Current treatment recommendations in antiarrhythmic therapy. *Drugs* 1998; 55 (3): 331–46.
- 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation. <http://circ.ahajournals.org/content/early/2014/04/10/CIR>.
- Сулимов В.В. Медикаментозное лечение нарушений ритма сердца. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011; с. 409–16. / Sulimov V.V. Medikamentochnoe lechenie narushenii ritma serdtsa. M.: GEOTAR-Media, 2011; s. 409–16. [in Russian]
- Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 542–7.
- Boriani G, Martignani C, Biffi M et al. Oral loading with propafenone for oral conversion of recent-onset atrial fibrillation. A review of in-hospital treatment. *Drugs* 2002; 62: 415–23.
- Naccarelli GV, Walbrette DL, Khan M et al. Old and new antiarrhythmic drugs for converting and maintaining sinus rhythm in atrial fibrillation. Comparative efficacy and results of trials. *Am J Cardiol* 2003; 91 (Suppl.): 15D–26D.
- Resco C, Proclemer A. Clinical challenge II. Management of recent onset atrial fibrillation. *Eur Heart J* 1996; 17 (Suppl. C): 41–7.
- Conti A, Del Taglia B, Mariannini Y et al. Management of patients with acute atrial fibrillation in the ED. *Am J Emerg Med* 2010; 28: 903–10.
- Kosior DA, Kochanowski V, Scislo P et al. Efficacy and tolerability of oral propafenone versus quinidine in the treatment of recent onset atrial fibrillation. A randomized, prospective study. *Cardiol J* 2009; 16: 521–7.
- Balla I, Petrela E, Kondili A. Pharmacological conversion of recent atrial fibrillation: a randomized, placebo-controlled study of three antiarrhythmic drugs. *Anadolu Kardiyol Derg* 2011; 11 (7): 600–6.
- Sestito A, Molina E. Atrial fibrillation and the pharmacological treatment: the role of propafenone. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2012; 16 (2): 242–53.
- Boriani G, Biffi M, Capucci A et al. Oral propafenone to convert recent-onset atrial fibrillation in patients with and without underlying heart disease. A randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1997; 126: 621–4.
- Capucci A, Villiani G, Aschieri D. Safety of oral propafenone in the conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: a prospective parallel placebo – controlled multicentred study. *Int J Cardiol* 1999; 68: 187–96.
- Antonelli D, Darawsha A, Rimbrot S et al. Propafenone dose for emergency room conversion of paroxysmal atrial fibrillation. *Harefuah* 1999; 136 (11): 857–915.
- Khan IA. Single oral loading dose of propafenone for pharmacological cardioversion of recent-onset atrial fibrillation. *JACC* 2001; 37: 542–7.
- Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–91.
- Deneer VH, Borgh MB, Kingma JH et al. Oral antiarrhythmic drugs in converting recent onset atrial fibrillation. *Pharm World Sci* 2004; 26 (2): 66–78.
- Bunin YA, Anfalova L. Efficacy of propafenone as single oral loading dose in pharmacology converting recent-onset atrial fibrillation and atrial flutter. *Europace* 2005; 7 (Suppl. 1): 121–2.
- Фомина И.Г., Таризманова А.И., Ветлужский А.В. и др. Пропафенон при восстановлении синусового ритма у больных с персистирующей формой фибрилляции предсердий. «ПРОМЕТЕЙ» – открытое, мультицентровое, пилотное исследование в Российской Федерации. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2005; 4: 65–9. / Fomina I.G., Tarizmanova A.I., Vetluzhskii A.V. i dr. Propafenon pri vosstanovlenii sinusovogo ritma u bol'nykh s persistiruiushchei formoi fibrillatsii predserdii. "PROMETEY" – otkrytoe, mul'titsentrovoe, pilotnoe issledovanie v Rossiiskoi Federatsii. Kardiovaskuliarniaia terapiia i profilaktika. 2005; 4: 65–9. [in Russian]
- Boriani G, Capucci A, Lenzi T et al. Propafenone for conversion of recent-onset atrial fibrillation. A controlled comparison between oral loading dose and intravenous administration. *Chest* 1995; 108: 355–8.
- Botto G, Bonini W, Broffoni T et al. Randomized, crossover, controlled comparison of oral loading versus intravenous infusion of propafenone in recent-onset atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 1998; 21: 2480–84.
- Bianconi L, Mennuni M. Comparison between propafenone and digoxin administered intravenously to patients with acute atrial fibrillation. PAFIT-3 Investigators. The Propafenone in Atrial Fibrillation Italian Trial. *Am J Cardiol* 1998; 82 (5): 584–8.
- Tieleman RG, Gosselink AT, Crijns HJ et al. Efficacy, safety, and determinants of conversion of atrial fibrillation and flutter with oral amiodarone. *Am J Cardiol* 1997; 79: 53–7.
- Alboni P, Botto GL, Baldi N et al. Outpatient treatment of recent-onset atrial fibrillation with the "pill-in-the-pocket" approach. *N Engl J Med* 2004; 351: 2384–91.
- Zipes DP. Management of cardiac arrhythmias: Pharmacological, electrical and surgical techniques. In: E Braunwald (ed) Heart disease-5th edition. Philadelphia, 1997; p. 593–639.
- Feld GK. Atrial fibrillation. Is there a safe and highly effective pharmacological treatment? *Circulation* 1990; 82: 2248–50.
- Leitch JW, Klein GJ, Yee R et al. Prognostic value of electrophysiology testing in asymptomatic patients with Wolff-Parkinson-White pattern. *Circulation* 1990; 82: 1718–23.
- Vardas PE, Kochiadakis GE, Igoumenidis NE et al. Amiodarone as a first-choice drug for restoring sinus rhythm in patients with atrial fibrillation: a randomized, controlled study. *Chest* 2000; 1 (17): 1538–45.
- Martinez-Marcos FJ, Garcia-Garmendia JL, Ortega-Carpio A et al. Comparison of intravenous flecainide, propafenone, and amiodarone for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2000; 86: 950–3.
- Chevalier P, Durand-Dubief A, Burri H et al. Amiodarone versus placebo and class IC drugs for cardioversion of recent-onset atrial fibrillation: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 (2): 255–62.

50. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC et al. Efficacy of amiodarone for the termination of persistent atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1999; 83: 58–61.
51. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Parthenakis F et al. Amiodarone versus propafenone for conversion of chronic atrial fibrillation: results of a randomized, controlled study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 966–71.
52. Singh BN, Singh SN, Reda DJ et al. Amiodarone versus Sotalol for Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2005; 352: 1861–72.
53. Galperin J, Elizari MV, Chiale PA et al. Efficacy of amiodarone for the termination of chronic atrial fibrillation and maintenance of normal sinus rhythm: a prospective, multicenter, randomized, controlled, double blind trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2001; 6: 341–50.
54. Bertini G, Conti A, Fradella G et al. Propafenone versus amiodarone in field treatment of primary atrial tachydysrhythmias. *J Emerg Med* 1990; 8: 15–20.
55. Kerin NZ, Faitel K, Naini M. The efficacy of intravenous amiodarone for the conversion of chronic atrial fibrillation. Amiodarone vs. quinidine for conversion of atrial fibrillation. *Arch Intern Med* 1996; 156: 49–53.
56. Юричева Ю.А., Соколов С.Ф., Голицын С.П. и др. Новый антиаритмический препарат III класса ниферидил как эффективное средство восстановления синусового ритма при персистирующей форме мерцательной аритмии. *Вестн. аритмологии*. 2012; 70: 32–43. / Iuricheva Yu.A., Sokolov S.F., Golitsyn S.P. i dr. Novyi antiaritmicheskiy preparat III klassa niferidil kak effektivnoe sredstvo vosstanovleniia sinusovogo ritma pri persistiruiushchei forme mertsatel'noi aritmii. *Vestn. aritmologii*. 2012; 70: 32–43. [in Russian]
57. Stoschitzky K, Stoschitzky G, Lercher P et al. Propafenone shows class Ic and class II antiarrhythmic effects. *Europace* 2016; 18 (4): 568–71.
58. Halperin SW, Ellrodt G, Singh BN, Mandel WJ. Efficacy of intravenous procainamide infusion in converting atrial fibrillation to sinus rhythm. Relation to left atrium size. *Brit Heart J* 1980; 44: 589–95.
59. Fenster PE, Comess KA, Marsh A et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm by acute intravenous procainamide infusion. *Am Heart J* 1983; 106: 501–4.
60. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Solomou MC et al. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm using acute intravenous procainamide infusion. *Cardiovasc Drugs Ther* 1998; 12: 75–81.
61. Kochiadakis GE, Igoumenidis NE, Hamilos ME et al. A comparative study of the efficacy and safety of procainamide versus propafenone versus amiodarone for the conversion of recent-onset atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1721–25.
62. Stiell IG, Clement CM, Symington C et al. Emergency department use of intravenous procainamide for patients with acute atrial fibrillation or flutter. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 1158–64.
63. Singh S, Saini RK, DiMarco J et al. Efficacy and safety of sotalol in digitalized patients with chronic atrial fibrillation. The Sotalol Study Group. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1227–30.
64. Vos MA, Golitsyn SR, Stangl K et al. Superiority of ibutilide (a new class III agent) over DL-sotalol in converting atrial flutter and atrial fibrillation. The Ibutilide/Sotalol Comparator Study Group. *Heart* 1998; 79: 568–75.
65. Hohnloser SH, Van De Loo A, Baedeker F. Efficacy and proarrhythmic hazards of pharmacologic cardioversion of atrial fibrillation: prospective comparison of sotalol versus quinidine. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 852–8.
66. Halinen MO, Huttunen M, Paakkanen S et al. Comparison of sotalol with digoxin-quinidine for conversion of acute atrial fibrillation to sinus rhythm (the Sotalol-Digoxin-Quinidine Trial). *Am J Cardiol* 1995; 76: 495–8.
67. Noc M, Stajer D, Horvat M. Intravenous amiodarone versus verapamil for acute conversion of paroxysmal atrial fibrillation to sinus rhythm. *Am J Cardiol* 1990; 65: 679–80.
68. Intravenous digoxin in acute atrial fibrillation. Results of a randomized, placebo-controlled multicentre trial in 239 patients. The Digitalis in Acute Atrial Fibrillation (DAAF) Trial Group. *Eur Heart J* 1997; 18: 649–54.
69. Barroffio R, Tisi G, Guzzini F et al. A randomised study comparing digoxin and propafenone in the treatment of recent onset atrial fibrillation. *Clin Drug Invest* 1995; 9: 277–83.
70. Hou ZY, Chang MS, Chen CY et al. Acute treatment of recent-onset atrial fibrillation and flutter with a tailored dosing regimen of intravenous amiodarone. A randomized, digoxin-controlled study. *Eur Heart J* 1995; 16: 521–8.
71. Jordaens L. Conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm and rate control by digoxin in comparison to placebo. *Eur Heart J* 1997; 18: 643–8.
72. ESC guidelines 2011 on management of cardiovascular disease during pregnancy. Doi:10.1093/eurheartj/ehr 218.
73. Vahanian A, Baumgartner H, Baj X et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2007; 28: 230–68.
74. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with valvular heart disease. *JACC* 1998; 32 (5): 1486–588.
75. Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, Hohnloser SH. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications. *Eur Heart J* 2009; 30: 1038–45.
76. Crystal E, Garfinkle MS, Connolly SS et al. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 4: CD003611.
77. Nemati MH, Astaneh B. Amiodarone Versus Propafenone to Treat Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Grafting: A Randomized Double Blind Controlled Trial. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg* 2016; 49 (3): 177–84.
78. Prystowsky EN. Inpatient versus outpatient initiation of antiarrhythmic drug therapy for patients with supraventricular tachycardia. *Clin Clin Cardiol* 1994; 17 (9 Suppl. 2): 117–10.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Миллер Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф. каф. неотложной терапии, эндокринологии и профпатологии ФПК и ППВ ГБОУ ВПО НГМУ. E-mail: miller.olga@list.ru

Тарасов Алексей Владимирович – канд. мед. наук, кардиолог-аритмолог, врач высшей категории, ст. науч. сотр. ФГБУ ГНИЦ ПМ

Дик Ирина Сергеевна – терапевт высшей категории, кардиолог первой категории, ЗАО Медицинский центр «Авиценна»

Беляева Ирина Евгеньевна – кардиолог высшей категории, ГБУЗ НСО ГКБ №34

Желудочковые аритмии при некоторых заболеваниях и синдромах: современные подходы к лечению и улучшению прогноза жизни

Ю.А.Бунин✉

ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России. 121552, Россия, Москва, ул. 3-я Черепковская, д. 15А

Рассматриваются актуальные проблемы диагностики, лечения, первичной и вторичной профилактики смерти при ряде генетически обусловленных желудочковых аритмий (ЖА), характеризующихся высоким риском внезапной сердечной смерти (ВСС). Представлены данные основных клинических рекомендаций и исследований, посвященных возможности различных антиаритмических препаратов и имплантируемых кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД) в лечении ЖА при аритмогенной кардиомиопатии правого желудочка, синдроме укороченного интервала QT, синдроме Бругада, катехоламинергической полиморфной желудочковой тахикардии и некомпактном миокарде. Показано, что применение ИКД в большинстве случаев является основным методом вторичной профилактики ВСС у данной категории больных. Кроме этого, освещается ряд дискуссионных вопросов ведения больных с ЖА при некоторых заболеваниях и синдромах.

Ключевые слова: желудочковые аритмии, внезапная сердечная смерть, электрофизиологическое исследование, антиаритмические препараты, имплантируемые кардиовертеры-дефибрилляторы.

✉ yabunin@outlook.com

Для цитирования: Бунин Ю.А. Желудочковые аритмии при некоторых заболеваниях и синдромах: современные подходы к лечению и улучшению прогноза жизни. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 19–23.

Ventricular arrhythmia accompanied several diseases and syndromes: modern approaches to the treatment and improvement of forecast for life

Yu.A.Bunin✉

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 121552, Russia, Moskva, ul. 3-ia Cherepkovskaia, d. 15A

The article discusses the current problems of diagnostics, treatment, primary and secondary prevention of death in patients with genetically caused ventricular arrhythmia (VA) associated with a high risk of sudden cardiac death (SCD). We showed the results of basic clinical recommendations and studies concerning the possibility of different antiarrhythmic drugs and implantable cardioverter defibrillators (ICD) in the treatment of VA associated with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy, short QT syndrome, the Brugada syndrome, catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia and non-compacted myocardial layer. It was shown, that ICD application, in most cases, was the main method of secondary prevention of SCD in this group of patients. In addition, we indicated the number of issues concerning the management of VA patients with several diseases and some syndromes.

Key words: ventricular arrhythmia, sudden cardiac death, electrophysiology study, antiarrhythmic drugs, implantable cardioverter defibrillators.

✉ yabunin@outlook.com

For citation: Bunin Yu.A. Ventricular arrhythmia accompanied several diseases and syndromes: modern approaches to the treatment and improvement of forecast for life. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 19–23.

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка

Аритмогенная кардиомиопатия правого желудочка (АРКМПЖ) является заболеванием, характеризующимся прогрессирующим поражением миокарда правого желудочка (ПЖ), в основе которого лежит замещение его миокарда жировой и фиброзной тканью. Некоторые данные свидетельствуют о том, что не менее чем у 30–40% больных с АРКМПЖ в патологический процесс вовлекается и миокард левого желудочка (ЛЖ) [1]. По результатам современных исследований, распространенность АРКМПЖ больше, чем представлялась ранее, и составляет в общей популяции от 1:1000 до 1:5000 [2]. Клинические проявления заболевания, включая сердцебиение, обмороки, желудочковую тахикардию (ЖТ) и внезапную сердечную смерть (ВСС), развиваются обычно в возрасте от 20 до 40 лет. АРКМПЖ является одной из основных причин ВСС у молодых людей и спортсменов до 35 лет. Общая смертность при ней регистрируется ежегодно в 0,08–3,6% случаев [3]. Несердечная смерть и трансплантация сердца отмечаются соответственно у 0,8 и 0,9% больных [2]. Прогрессирование заболевания может привести к правожелудочковой или бивентрикулярной хронической сердечной недостаточности (ХСН). У 15–20% больных с АРКМПЖ диагностируются наджелудочковые аритмии: фибрилляция предсердий (ФП), трепетание предсердий, очаговая предсердная тахикардия. В то же время нарушения атриовентрикулярной проводимости встречаются редко. Кроме аритмической формы заболевания выделяют скрытую

форму АРКМПЖ (первым проявлением ее иногда бывает ВСС) и форму заболевания, клинической манифестацией которой является, в основном, правожелудочковая ХСН.

Доказано наследственное происхождение АРКМПЖ, а в 1/2 случаев заболевание носит семейный характер, передается, как правило, по аутосомно-доминантному типу наследования (выявлено 12 генов, ассоциированных с развитием АРКМПЖ). Реже рассматриваются такие причины ее развития, как воспаление, дегенеративные изменения и др.

Более чем у 2/3 больных с АРКМПЖ при суточном мониторинговании электрокардиограммы (ЭКГ) или во время проб с физической нагрузкой регистрируются различные желудочковые аритмии – ЖА (желудочковая экстрасистолия – ЖЭ, устойчивая или неустойчивая ЖТ), в основном исходящие из ПЖ и поэтому имеющие форму комплекса QRS, напоминающую блокаду левой ножки пучка Гиса (БЛН-тип) [4]. Однако у некоторых из них могут быть ЖА, имеющие другую форму желудочкового комплекса (не БЛН-тип).

При диагностике АРКМПЖ учитывается совокупность так называемых больших и малых критериев, полученных при анализе ЭКГ, визуализации пораженного ПЖ с помощью эхокардиографии (ЭхоКГ), магнитно-резонансной, компьютерной томографии, рентгеноконтрастной вентрикулографии, результатов эндомикардиальной биопсии и молекулярно-генетического тестирования [5].

Так как у больных с АРКМПЖ триггером развития ЖА и ВСС часто может быть усиление адренергической стимуляции, связанной с физической нагрузкой, им не рекомен-

дуются участвовать в спортивных соревнованиях (класс I, уровень доказательства C) [2]. Возможно выполнение физических упражнений низкой интенсивности. До настоящего времени мало данных об эффективности антиаритмической терапии и влиянии ее на прогноз больных с АРКМПЖ. На основании клинических наблюдений и результатов электрофизиологических исследований (ЭФИ) общепризнанным считалось назначение β -адреноблокаторов (β -АБ), и особенно соталола, при частой ЖЭ и неустойчивой ЖТ. Однако, по данным некоторых современных обсервационных исследований, амиодарон обладает большей эффективностью, чем β -АБ и соталол, в предупреждении развития ЖА [6]. Есть мнение [3], что данные антиаритмики следует использовать с целью:

- уменьшения количества разрядов имплантированных кардиовертеров-дефибрилляторов (ИКД), наносимых по поводу ЖА (класс I);
- улучшения симптомов у больных с АРКМПЖ и ЖЭ или неустойчивой ЖТ (класс IIa);
- дополнительной терапии при неуспешной катетерной абляции (КА) у больных с рецидивирующей гемодинамически стабильной ЖТ без ИКД (класс IIb).

Кроме того, в Международном консенсусном заявлении [3] отмечается целесообразность назначения β -АБ без вазодилатирующего эффекта в максимально переносимых дозах всем больным с АРКМПЖ независимо от наличия или отсутствия ЖА (класс IIa).

По мнению экспертов Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology – ESC) [2], имплантация кардиовертера-дефибриллятора (КД) больным с АРКМПЖ является основным методом вторичной профилактики ВСС. Поэтому она рекомендуется в случаях перенесенной фибрилляции желудочков (ФЖ) или документированной устойчивой ЖТ, сопровождающейся нарушениями гемодинамики (класс I, уровень доказательства C), а также больным с устойчивой ЖТ без значимых гемодинамических расстройств (класс IIa, уровень доказательств B). Необходимость в ИКД у данных больных подтверждается тем, что 48–78% из них в течение ближайших 5 лет наносятся разряды, купирующие ЖТ/ФЖ [3]. В то же время у 10–25% больных с АРКМПЖ отмечается немотивированное срабатывание ИКД, причиной которого чаще всего являются наджелудочковые тахикардии. Изменение программируемых параметров ИКД и назначение антиаритмических препаратов (β -АБ, амиодарон, соталол) частично или полностью могут устранить эту проблему. Важно отметить, что имплантация двухкамерных КД, улучшая дифференциацию наджелудочковых и желудочковых тахикардий, приводит к снижению количества необоснованно наносимых разрядов [7].

До сих пор остается спорным вопрос об использовании ИКД с целью первичной профилактики ВСС (синкопальные состояния, предполагаемой причиной которых является ЖТ; средней тяжести или тяжелая систолическая дисфункция ПЖ, ЛЖ или их обоих независимо от наличия или отсутствия ЖА; пароксизмы неустойчивой ЖТ). Если в Европейских рекомендациях 2015 г. по ведению больных с ЖА и профилактике ВСС [2] имплантация КД в данных клинических ситуациях считается недостаточно обоснованной, то в Международном консенсусном заявлении по лечению АРКМПЖ (2015 г.) эти состояния относятся к группе промежуточного риска, и при них рекомендуется применение ИКД (класс IIa) [3]. Нет разногласий по поводу нецелесообразности профилактической имплантации КД больным с АРКМПЖ при отсутствии перечисленных факторов риска. Таким образом, по данным экспертов Международного консенсусного заявления [3], которые, по нашему мнению, имеют достаточно высокую доказательную базу, показания для имплантации КД определяются следующим образом:

- Перенесенная ФЖ или гемодинамически нестабильная устойчивая ЖТ (1 эпизод и более; класс I).
- Гемодинамически стабильная устойчивая ЖТ (1 эпизод и более; класс IIa).
- Тяжелая систолическая дисфункция ($ФВ < 35\%$) ПЖ, ЛЖ или обоих независимо от наличия или отсутствия аритмий (класс I).
- Неустойчивая ЖТ, необъяснимые обмороки, систолическая дисфункция средней тяжести ($ФВ 45–36\%$) ПЖ, ЛЖ или обоих независимо от наличия или отсутствия аритмий (класс IIa).
- Имплантация КД не рекомендуется асимптомным больным без факторов риска и здоровым носителям генов АРКМПЖ (класс III).

Ввиду того что КА, так же как и фармакотерапия, неэффективна в улучшении прогноза (снижение риска ВСС) при АРКМПЖ, она должна использоваться только для уменьшения количества разрядов, наносимых ИКД, или у больных с частой симптомной ЖЭ и неустойчивой ЖТ, не реагирующих на антиаритмическую терапию, включая амиодарон (класс IIa, уровень доказательства B) [2]. Если неэффективна эндокардиальная КА, целесообразно проведение эпикардиальной КА [3]. В ряде случаев эндо- и эпикардиальная КА при АРКМПЖ могут выполняться в течение одной процедуры.

Синдром укороченного интервала QT

Данные о возможности развития нарушений ритма сердца, связанных с укорочением, а не с удлинением интервала QT (синдром укороченного интервала QT – СУКQT), появились 15 лет назад после описания семьи из трех человек, продолжительность интервала QT у которых составляла от 260 до 300 мс [8]. Наличие этого синдрома ассоциируется с увеличением риска появления предсердных (чаще всего ФП) и желудочковых (ЖТ/ФЖ) тахикардий, а также ВСС. Наследование СУКQT осуществляется по аутосомно-доминантному типу. К настоящему времени известны мутации 5 генов, связанных с СУКQT (KCNH2, KCNQ1, KCNJ2, SACNA1C и SACNB2b). Первые 3 из них кодируют калиевые ионные каналы сердца, а последние 2 – L-тип кальциевых ионных каналов. Однако данные мутации определяются только в 20% случаев генетических исследований, проведенных у больных с СУКQT. Надо отметить, что изменения в тех же самых 3 генах, ответственных за калиевые ионные каналы, могут сопровождаться противоположным электрофизиологическим эффектом и развитием врожденного синдрома удлиненного интервала QT (LQT1, LQT2 и LQT7), а определенные мутации в указанных выше генах, кодирующих кальциевые каналы, могут быть ответственными за синдром Бругада. При проведении инвазивного ЭФИ у больных с СУКQT определяется укорочение эффективного рефрактерного периода предсердий и желудочков, а также индуцируются ЖТ/ФЖ и предсердные тахикардии. Укорочение интервала QT может быть вторичным (гиперкалиемия, гиперкальциемия, ацидоз, гипертермия), что необходимо учитывать при диагностике первичного, генетически детерминированного, СУКQT. Заболевание сопровождается высокой летальностью во всех возрастных группах больных, включая детей. Более 40% смертей приходится на возраст до 40 лет [9]. Синдром СУКQT диагностируется при продолжительности скорректированного интервала QT, равного или менее 340 мс (класс I, уровень доказательства C). Этот синдром должен быть заподозрен у больных с продолжительностью скорректированного интервала QT 350–360 мс в случаях сочетания его с положительным результатом молекулярно-генетического обследования, при наличии у близких родственников СУКQT или ВСС в возрасте до 40 лет, а также у пациентов, перенесших остановку кровообращения (ФЖ/ЖТ), в отсут-

ствие органического поражения сердца (класс IIa, уровень доказательства C) [2].

Имплантация КД при СУКQT рекомендуется больным, выжившим после остановки кровообращения или имеющим документированную спонтанную устойчивую ЖТ (класс I, уровень доказательства C) [2]. Частота рецидивов остановки кровообращения у больных, перенесших ее ранее, составляет до 10% в год [10]. В то же время индукция ЖА с помощью инвазивного ЭФИ не является показанием для применения ИКД (класс III, уровень доказательства C) [2]. Оптимальная стратегия первичной профилактики ВСС при СУКQT до сих пор остается неясной. Хинидин увеличивает продолжительность интервала QT, рефрактерный период желудочков и предотвращает индукцию желудочковых тахикардий, но его роль в профилактике ВСС при длительном применении изучена недостаточно. У больных с СУКQT, принимающих хинидин, необходимо мониторинг интервала QT для предотвращения его проаритмических эффектов. Еще меньше данных о значении соталола в профилактике ВСС у этой категории больных. Эксперты ESC [2] относят применение хинидина и соталола для первичной (асимптомные больные с СУКQT, у близких родственников которых была ВСС) и вторичной профилактики ВСС (больные с СУКQT, имеющие показания к ИКД, но отказывающиеся от него, или при отсутствии возможности его имплантации) к показаниям IIb класса (польза/эффективность имеют недостаточно доказательств) [2, 10].

Синдром Бругада

Синдром Бругада имеет наибольшее распространение в странах Юго-Восточной Азии. На Филиппинах и в Японии его частота достигает 0,5–1:1000 [10], а в Европе и США – только 1:5000–10 000 [11]. Он в 8–10 раз чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Синдром Бругада наследуется по аутосомно-доминантному типу. С ним ассоциируется патология в 12 генах, но в основном определяются только 2 из них (SCN5A и CASN1Ac). Результаты генотипирования не влияют на прогноз и выбор лечения синдрома Бругада. Жизнеопасные ЖА (полиморфная ЖТ – ПМЖТ/ФЖ), как правило, регистрируются в покое или во сне, редко – во время физической нагрузки, у больных в возрасте 30–50 лет. Они развиваются ежегодно у 1% асимптомных больных, у 3,2% больных – с обмороками и у 13,5% больных – с анамнезом остановки кровообращения [12]. Лихорадка, переиздание, чрезмерное употребление алкоголя могут быть триггерами развития ПМЖТ.

Электрофизиологической основой развития желудочковых тахикардий при синдроме Бругада является дисперсия реполяризации между субэндокардиальными и субэпикардиальными отделами миокарда, что создает условия для возникновения *re-entrant*.

Описаны 3 типа изменений ЭКГ в отведениях V₁–V₃, характерных для данного синдрома:

- 1-й – подъем сегмента ST по крайней мере на 2 мм в виде свода, переходящий в отрицательный зубец T;
- 2 и 3-й («седловидные») – подъем сегмента ST с последующей его депрессией, переходящий в положительный зубец T (2-й тип – подъем сегмента ST ≥ 1 мм, 3-й – подъем сегмента ST < 1 мм).

Подобные изменения ЭКГ в левых грудных отведениях (V₄–V₆) нехарактерны для синдрома Бругада, потому что при нем специфические электрофизиологические нарушения в большей степени представлены в ПЖ. Изменения ЭКГ при синдроме Бругада могут носить преходящий характер. Для уточнения диагноза рекомендуется внутривенное введение блокаторов натриевых каналов (новокаинамид, флекаинид, аймалин) – увеличение подъема сегмента ST. Правильное расположение электродов на грудной клетке имеет важное значение в оценке изменений конеч-

ной части желудочкового комплекса в правых грудных отведениях.

Синдром Бругада диагностируется у больных со спонтанным или спровоцированным перечисленными антиаритмиками подъемом сегмента ST (1-й тип) на 2 мм и более в правых грудных отведениях (класс I, уровень доказательства C) [2]. В лечении больных с синдромом Бругада важное значение принадлежит модификации образа жизни [2, 10]:

- 1) не принимать лекарств, которые могут спровоцировать подъем сегмента ST в правых грудных отведениях (www.brugadadrugs.org);
- 2) избегать чрезмерного употребления алкоголя, переиздания;
- 3) быстро снижать повышенную температуру тела, используя антипиретические лекарства (класс I, уровень доказательства C).

По-прежнему основным методом лечения желудочковых тахикардий при синдроме Бругада остается имплантация КД [2, 10]. Она показана больным, выжившим после остановки кровообращения и с документированной спонтанной устойчивой ЖТ (класс I, уровень доказательства C), а также имеющим синкопальные состояния при наличии спонтанного (неиндуцированного) подъема сегмента ST 1-го типа на ЭКГ (класс IIa, уровень доказательства C). Не получено убедительных доказательств прогностического значения индукции жизнеопасных ЖА (ПМЖТ/ФЖ) при внутрисердечном ЭФИ [13], поэтому имплантация КД в этих клинических ситуациях, вероятно, нецелесообразна (класс IIb, уровень доказательства C) [2, 10].

Рекомендации ESC (2015 г.) [2] подтверждают мнение экспертов HRS/EHRA/APHR (2013 г.) [10] о возможности использования хинидина у больных с показаниями к имплантации КД при отказе от нее или невозможности выполнения данной процедуры, а также для лечения наджелудочковых аритмий (класс IIa, уровень доказательства C). Кроме того, изопроterenол и хинидин могут быть применены у больных с синдромом Бругада в случаях развития аритмического шторма (более двух эпизодов ЖТ/ФЖ в течение 24 ч; класс IIa, уровень доказательства C). Не получено доказательств положительного влияния эпикардиальной абляции в области выносящего тракта ПЖ на уменьшение количества желудочковых тахикардий при синдроме Бругада.

Катехоламинергическая ПМЖТ

Катехоламинергическая ПМЖТ (КПМЖТ) является наследственным заболеванием, при котором развивается двунаправленная или другие виды ПМЖТ. Распространенность КПМЖТ составляет 1:10 000 [14]. Клинические проявления данного заболевания отмечаются довольно рано (как правило, в первые 10–20 лет жизни), сопровождаясь высоким риском ВСС. При обследовании больных с КПМЖТ не выявляется структурных поражений миокарда и изменений ЭКГ в покое. ПМЖТ и (значительно реже) предсердные тахикардии провоцируются физической нагрузкой или эмоциональным стрессом. Часто (40–50%) первыми симптомами заболевания являются обмороки, вызванные физической нагрузкой. Кроме того, до 30% больных с КПМЖТ имеют семейный анамнез индуцированных физической нагрузкой обмороков или ВСС [10]. Доказано, что причиной КПМЖТ служат мутации в 2 генах: гене рианодинового рецептора сердца (RyR2) – около 45% всех случаев КПМЖТ, и гене CASQ2, выявляемом редко (14%). Предполагается, что КПМЖТ является причиной 10–15% ВСС у молодых людей, не имеющих по данным аутопсии органического поражения сердца.

Основанием для диагностики КПМЖТ служит ЭКГ-регистрация двунаправленной или ПМЖТ, индуцированной различного рода физическими нагрузками или пси-

хоэмоциональным напряжением при нормальной ЭхоКГ и ЭКГ покоя, и/или наличие характерной мутации в генах RyR2 или CASQ2 (класс I, уровень доказательства C) [2]. Мониторирование ЭКГ по Холтеру обладает низкой чувствительностью в диагностике КПМЖТ в связи с тем, что выявляет жизнеопасные ЖА только в небольшом проценте случаев (до 15%). Большее диагностическое значение имеют пробы с физической нагрузкой (индукция предсердных и ЖА – двунаправленная или ПМЖТ). Внутривенное введение катехоламинов не рекомендуется. Внутрисердечное ЭФИ не используется для диагностики и стратификации риска ВСС (класс III, уровень доказательств C) [2].

Больные с КПМЖТ не должны участвовать в спортивных соревнованиях, им рекомендуется избегать тяжелых физических нагрузок и эмоционального стресса (класс I, уровень доказательства C) [2, 10]. Основу фармакотерапии КПМЖТ составляют β-АБ без внутренней симпатомиметической активности, которые должны назначаться всем больным с документированной спонтанной или стрессиндуцированной ПМЖТ (класс I, уровень доказательства C) и лицам без клинических проявлений заболевания, но имеющим положительные данные молекулярно-генетического тестирования – даже при отрицательных пробах с физической нагрузкой (класс IIa, уровень доказательств C) [2, 10]. Имплантация КД (совместно с β-АБ и флекаинидом или без него) рекомендуется больным с КПМЖТ, перенесшим остановку кровообращения, а также имеющим обмороки или ПМЖТ/двунаправленную ЖТ, несмотря на оптимальную фармакотерапию (класс I, уровень доказательств C) [2, 10]. В нескольких исследованиях было показано, что флекаинид может предотвращать развитие ЖА при КПМЖТ [5], поэтому оправдано его добавление к терапии β-АБ у больных с рецидивами обмороков или ПМЖТ/двунаправленной ЖТ, имеющих противопоказания или отказывающихся от ИКД (класс IIa, уровень доказательств C) [2, 10]. Нет убедительных доказательств эффективности левосторонней симпатической денервации сердца при КПМЖТ.

Некомпактный миокард ЛЖ и ВСС

К некомпактному миокарду ЛЖ (НМЛЖ) относится заболевание, характеризующееся наличием в ЛЖ, а иногда и в ПЖ массивных трабекул с глубокими межтрабекулярными нишами, которые часто сочетаются с тонким слоем субэпикардального компактного миокарда. НМЛЖ встречается в сочетании с врожденными заболеваниями сердца и в виде изолированной формы. Семейный характер заболевания прослеживается у 18–50% взрослых больных с изолированным НМЛЖ, который передается преимущественно по аутосомно-доминантному типу наследования [15]. Больные с НМЛЖ могут длительное время не иметь симптомов. Клинические проявления заболевания нетипичны и характеризуются появлением ХСН, наджелудочковых аритмий и ЖА, тромбоэмболий, ВСС. Основными методами диагностики НМЛЖ в настоящее время являются ЭхоКГ и магнитно-резонансная томография. Используют-

ся также рентгеновская компьютерная томография и рентгеновская контрастная вентрикулография. Риск ВСС увеличивается с возрастом, при развитии симптомной ХСН, появлении персистентной или постоянной форм ФП, ЖА [2]. По мнению экспертов ESC [2], лечение нарушений ритма сердца и профилактика ВСС у больных с НМЛЖ и выраженной систолической дисфункцией ЛЖ должны проводиться подобно тому, как это делается при дилатационной кардиомиопатии:

- 1) ИКД рекомендуется при устойчивой ЖТ и перенесенной ФЖ, а также больным с ФВЛЖ < 35% и ХСН II–III функционального класса (NYHA) независимо от наличия или отсутствия ЖА;
- 2) назначение амиодарона показано больным с ИКД для уменьшения частоты наносимых разрядов;
- 3) использование блокаторов натриевых каналов и дронадарона противопоказано для лечения нарушений ритма сердца при ХСН (ухудшение прогноза).

Литература/References

1. Sen-Showdhry S, Syrris P, Prasad SK et al. Left-dominant arrhythmogenic cardiomyopathy: an under-recognized clinical entity. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 2175–87.
2. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J*; doi: 10.1093/eurheart/ehv316.
3. Treatment of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia: an international task force consensus statement. *Eur Heart J* 2015; 36: 3227–37.
4. Nava F, Bauce B, Basso C et al. Clinical profile and long-term follow-up of 37 families with arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 2226–33.
5. Marcus FI, McKenna WJ, Shemill D. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/dysplasia. *Circulation* 2010; 121: 1533–41.
6. Marcus GM, Glidden DV, Polonsky B et al. Efficacy of antiarrhythmic drugs in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 609–15.
7. Moss AJ, Schuger C, Beck CA et al. Reduction in inappropriate therapy and mortality through ICD programming. *N Engl J Med* 2012; 367: 2275–83.
8. Gussak I, Brugada P, Brugada J et al. Idiopathic short QT interval: a new clinical syndrome? *Cardiology* 2000; 94: 99–102.
9. Mazzanti A, Kanthan A, Monteforte N. Novel insight into the natural history of short QT syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1300–8.
10. Executive summary: HRS/EHRA/APHR expert consensus statement on the diagnosis and management of patients with inherited primary arrhythmia syndromes. *Europace* 2013; 15: 1389–406.
11. Fowler SJ, Priori SG. Clinical spectrum of patients with Brugada ECG. *Curr Opin Cardiol* 2009; 24: 74–81.
12. Fauchier L, Isorni MA, Clementy N et al. Prognostic value of programmed ventricular stimulation in Brugada syndrome according to clinical presentation. *Int J Cardiol* 2013; 168: 3027–9.
13. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 37–45.
14. Priori SG, Napolitano C, Memmi M et al. Clinical and molecular characterization of patients with catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. *Circulation* 2002; 106: 69–74.
15. Oechslin E, Jenni R. Left ventricular non-compaction revisited: a distinct phenotype with genetic heterogeneity? *Eur Heart J* 2011; 32: 1446–56.
16. Watanabe H, Chopra N, Llaiver D et al. Flecainide prevents catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia in mice and humans. *Nat Med* 2009; 15: 380–3.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Бунин Юрий Андреевич – д-р мед. наук, проф. каф. кардиологии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: yabunin@outlook.com

Гликемический контроль как компонент профилактики стенозирования у пациентов с сахарным диабетом типа 2 до и после чрескожных коронарных вмешательств

В.В.Салухов[✉], С.В.Кадин, А.Ф.Аглиуллин

ФГБВОУ ВО Военно-медицинская академия им. С.М.Кирова Минобороны России. 194044, Россия, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) по праву считается одним из наиболее значимых факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в популяции, при этом его также выделяют в качестве предиктора неблагоприятного течения ранее диагностированной ишемической болезни сердца (ИБС). Высокий сердечно-сосудистый риск реализуется благодаря таким особенностям течения коронарного атеросклероза при диабете, как большая протяженность поражения, его многососудистость и большая степень стенозирования. Современные возможности чрескожных коронарных вмешательств позволили существенно улучшить как выживаемость, так и качество жизни пациентов с ИБС. Однако больные СД 2 чаще подвержены повторным процедурам по причине развития рестеноза. В публикации освещены вопросы влияния контроля показателей углеводного обмена у больных СД на различные аспекты прогрессирования ИБС, а также на развитие внутривентрикулярных рестенозов у пациентов с СД 2, подвергшихся чрескожному коронарному вмешательству. Рассмотрены различные аспекты патогенеза рестенозов стентов и перспективные пути их профилактики.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ишемическая болезнь сердца, чрескожное коронарное вмешательство, рестеноз внутри стента, контроль гликемии.

[✉]vlasaluk@yandex.ru

Для цитирования: Салухов В.В., Кадин С.В., Аглиуллин А.Ф. Гликемический контроль как компонент профилактики стенозирования у пациентов с сахарным диабетом типа 2 до и после чрескожных коронарных вмешательств. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 24–28.

Glycemic control as a part of coronary stenosis prevention strategy in type 2 diabetes patients before and after transcatheter coronary intervention

V.V.Salukhov[✉], S.V.Kadin, A.F.Agliullin

S.M.Kirov Medical Military Academy of the Ministry of Defence of the Russian Federation. 194044, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Akademika Lebedeva, d. 6

Diabetes mellitus type 2 (DM 2) is judiciously believed to be one of the most sufficient populational risk factors for cardiovascular diseases, and is supposed to be the predictor of unfavorable course of previously diagnosed coronary heart disease (CAD). Increased cardiovascular hazard in DM 2 is realized due to such coronary atherosclerosis peculiarities as more extensive, multivessel lesion and a bigger stenosis degree. Modern percutaneous coronary intervention (PCI) facilities provide significant survival and quality of life improvement. But there are more frequent target lesion revascularization in DM 2 patients for restenosis. The article covers some questions concerning the influence of glycemic control in DM 2 on different features of CAD progression and in-stent restenosis development in DM 2 patients who underwent PCI. Different aspects of restenosis pathogenesis and prevention are illuminated.

Key words: type 2 diabetes, coronary heart disease, percutaneous coronary intervention, in-stent restenosis, glycemic control.

[✉]vlasaluk@yandex.ru

For citation: Salukhov V.V., Kadin S.V., Agliullin A.F. Glycemic control as a part of coronary stenosis prevention strategy in type 2 diabetes patients before and after transcatheter coronary intervention. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 24–28.

Сердечно-сосудистые заболевания являются основной причиной смерти пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Примерно 3 из 4 больных диабетом умирают от заболеваний, так или иначе связанных с атеросклерозом, и в 75% случаев причиной смерти становится ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1]. СД 2 рассматривается как независимый фактор прогрессирования коронарной недостаточности [2]. Достоверно увеличенный риск сердечно-сосудистых осложнений при диабете как в мужской, так и в женской популяции установлен по результатам многоцентровых исследований и метаанализов [3–8].

Результаты этих исследований подтверждаются анализом причин смерти больных СД 2, среди которых доминируют такие макрососудистые осложнения, как инфаркт миокарда, мозговой инсульт, хроническая сердечная недостаточность и др. [9–11]. Вместе с тем свой вклад в развитие сосудистой патологии вносит и специфическое для СД поражение сосудов микроциркуляторного русла, связанное с утолщением базальных мембран капилляров. Эти данные позволили большинству международных и национальных эндокринологических ассоциаций отнести больных СД 2 к категории пациентов высокого и очень высокого риска сердечно-сосудистых осложнений.

Следует отметить, что хирургические методы лечения ИБС существенно изменили исходы у больных СД 2. Так, по результатам исследования CASS (Coronary Artery Surgery Study, 1994) показано явное преимущество хирургическо-

го лечения (снижение смертности на 44%) перед медикаментозным у больных СД в отношении среднесрочных показателей выживаемости. Однако, несмотря на достигнутые успехи в хирургическом лечении ИБС, серьезной проблемой остается рестенозирование пораженной артерии после чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ) [12]. При этом отдельного рассмотрения требует оценка вклада гипергликемии в рестенозирующий процесс.

Патогенетические основы прогрессирования ИБС у больных СД 2

Результаты крупного клинического исследования UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) определили наиболее существенные факторы риска возникновения ИБС и ее осложнений у больных СД 2. К ним относятся (в порядке убывания значимости): повышение уровня липопротеинов низкой плотности; артериальная гипертензия; курение; низкий уровень липопротеинов высокой плотности; повышение уровня гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) [13].

Прогрессирующее развитие атеросклероза и ИБС при СД 2 обусловлено следующими взаимосвязанными патогенетическими механизмами, приводящими к морфофункциональным изменениям сосудистой стенки [12, 14]:

- комплекс метаболических сдвигов, в основе которых лежит инсулинорезистентность, приводящая к гипергликемии и дислипидемии;

- нарушение функционирования клеточных мембран, обусловленное оксидативным стрессом и избыточным гликозилированием;
- дисфункция эндотелия, связанная с нарушением выработки и биодоступности оксида азота;
- системное воспаление, сопровождающееся повышением экспрессии цитокинов, избыточным образованием липопротеинсодержащих иммунных комплексов и С-реактивного белка;
- гиперкоагуляция на фоне повышения концентрации фибриногена, гиперэкспрессии ингибитора активатора плазминогена-1, активации тромбоцитов.

Таким образом, патофизиологические основы агрессивного течения ИБС при СД могут быть обусловлены потенцированием общих механизмов развития атеросклероза за счет характерных для СД метаболических сдвигов.

Особенности течения ИБС и поражения коронарных артерий у больных на фоне СД 2

При СД наблюдается более значимое и раннее изменение как крупных, так и мелких сосудов. Данная категория больных часто имеет сниженный вазодилатационный резерв, множественное диффузное поражение коронарных артерий, а также кальциноз бляшек с более частым развитием окклюзий. Помимо этого пациенты с СД 2 характеризуются пониженной фибринолитической активностью, повышенной агрегационной способностью тромбоцитов. Диабетические кардиомиопатия и нефропатия также существенно ухудшают течение и исходы этих больных. Пациенты с СД после коронарного шунтирования (КШ) и ЧКВ в послеоперационном периоде характеризуются большей склонностью к развитию раневой инфекции, имеющей затяжное рецидивирующее течение, а также демонстрируют более частые изменения стенок аутовен по типу флеботпатии.

Сохраняющаяся тенденция к повышенной сердечно-сосудистой смертности среди больных СД зачастую связана с тем, что десимпатизация миокарда и диабетическая автономная кардиальная нейропатия [15] затрудняют раннюю диагностику коронарной патологии при СД, вызывая высокую распространенность атипичных и безболевого вариантов клинического течения ИБС (по данным разных исследований, от 30 до 48%). У этой категории больных эквиваленты стенокардии могут расцениваться врачами как гипогликемическое состояние или признаки автономной нейропатии. Острый коронарный синдром протекает без изменений на электрокардиограмме примерно у 2/3 больных диабетом по причине влияния как метаболических нарушений, так и таблетированных сахароснижающих препаратов на трансмембранный потенциал действия кардиомиоцитов [15].

Все это делает пациентов с СД 2 и ИБС отдельной когортой больных, нуждающихся в применении особой терапевтической тактики [12].

Основные цели сахароснижающей терапии у больных с ИБС

Эффективное управление СД 2 на сегодняшний день можно представить как комплекс мероприятий, направленных не только на компенсацию углеводного обмена, но и на устранение других факторов риска сердечно-сосудистой патологии – артериальной гипертензии и дислипидемии. Однако до сих пор спорным остается вопрос о необходимости скорости снижения и целевых показателях уровня HbA_{1c} у пациентов с СД 2. В связи с этим важное значение приобретают результаты нескольких крупных международных рандомизированных контролируемых исследований, в которых основным является вопрос возможного влияния уровня гликемического контроля на частоту развития и исходы ССЗ у больных СД 2 – UKPDS,

ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Damicron MR Controlled Evaluation), VADT (Veteran Affairs Diabetes Trial), ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) [16, 17].

Длительное наблюдение пациентов с СД 2, по данным UKPDS – самого масштабного исследования в диабетологии, показало, что тактика интенсивного контроля гликемии обеспечивает пролонгированное снижение риска микроангиопатий. Более того, при увеличении периода наблюдения в группе интенсивной терапии без анамнеза сердечно-сосудистых заболеваний отмечалось достоверное снижение риска инфаркта миокарда и общей смертности. Это убедительно доказывает взаимосвязь между гипергликемией и риском сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Вместе с тем результаты других популяционных исследований (ACCORD, ADVANCE, VADT) продемонстрировали, что снижение гипергликемии не приводит к уменьшению сердечно-сосудистых событий. При этом в большинстве исследований интенсивные режимы терапии ассоциировались с достоверным увеличением риска гипогликемий.

Так, исследование ACCORD, где ставилась задача проверки гипотезы о снижении частоты инфаркта миокарда, инсультов и сердечно-сосудистой смертности на фоне активного снижения гликемии (HbA_{1c}=6%), завершено досрочно. Причиной тому стало увеличение смертности в группе интенсивного лечения, по-видимому, обусловленной эпизодами тяжелой гипогликемии. И если длительное время жизнеугрожающее влияние гипогликемии на сердечно-сосудистую систему недооценивалось, то в настоящее время в целом ряде широкомасштабных клинических исследований показано, что гипогликемия является независимым фактором риска сердечно-сосудистых событий.

Эти неутешительные результаты заставили задуматься о том, что тактика лечения СД 2 требует более тщательного и гибкого подхода, подразумевающего исключение не только гипергликемии, но и гипогликемий у пациентов с СД 2. Другими словами, проведенные клинические исследования убеждают нас в необходимости создания у больных СД некоторого «гликемического коридора», диапазоны которого еще ждут своего осмысления.

В связи с этим важно упомянуть еще об одном исследовании, проведенном датскими учеными, – STENO-2 [8]. В этом исследовании было показано, что по сравнению с традиционным подходом интенсивная многофакторная терапия СД 2 в течение 8 лет способствует снижению риска сердечно-сосудистых заболеваний на 53%. В отношении микрососудистых осложнений: у «интенсивных» пациентов на 60% снизился риск диабетической ретинопатии и нефропатии, но меньше – диабетической нейропатии. Однако после окончания этого периода всем пациентам (и в группе стандартной терапии) еще на 5 лет была назначена комплексная интенсивная терапия. Главным открытием исследования явилось различное снижение показателей общей и сердечно-сосудистой смертности в группе больных, получавших исходно интенсивную терапию по сравнению с аналогичными показателями в группе лиц, которые начали комплексную интенсивную терапию по истечении первого срока наблюдения. Это убеждает в наличии определенной «метаболической памяти» у больных СД 2.

Термин «метаболическая память» имеет несколько синонимов: гликемическая память, гипергликемическая память, наследственный эффект и др. [18]. Под этим понятием подразумевается доказанный факт более значимой связи развития осложнений диабета с компенсацией углеводного обмена в предшествующий период, чем в текущий момент. Феномен метаболической памяти впервые отмечен по результатам исследования UKPDS. Он проявляется на ранних стадиях нарушения углеводного обмена, поэто-

му эффективный гликемический контроль, начатый до обнаружения явных патологических проявлений, имеет выраженный долгосрочный эффект.

Таким образом, анализ многочисленных клинических исследований позволяет предположить, что нормализация уровня гликемии у больных СД 2 ассоциирована с благоприятными отдаленными исходами при условии ранней интенсификации, безопасного и контролируемого снижения и поддержания гликемии и применения многофакторного подхода в управлении СД 2.

Контроль гликемии и рестенозирование

Относительно влияния СД на судьбу больных с ИБС, подвергшихся оперативному лечению, известно, что диабет является предиктором неблагоприятного прогноза после операций КШ и ЧКВ [19].

BARI (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation) – одно из главных исследований, предпринятых для сравнения эффективности двух интервенций: КШ и ангиопластики коронарных артерий. Неоспоримое преимущество КШ именно в группе диабета показано при длительном (10 лет) наблюдении [20].

Примечательно, что при сравнении эффективности двух инвазивных методов лечения – КШ и ангиопластики – различия в пользу хирургии наиболее демонстративны в тяжелой группе больных, а именно: при окклюзиях коронарных артерий, инсулинозависимом диабете, дисфункции левого желудочка [12].

При имплантации непокрытых металлических стентов отдаленные клинические и ангиографические результаты ЧКВ у пациентов с СД значительно хуже, чем у лиц без нарушения углеводного обмена [21–23], при этом главенствующей морфологической основой неблагоприятного прогноза является рестеноз внутри стента (РВС).

После начала массового применения стентов с лекарственным покрытием отмечено впечатляющее снижение частоты выявления ангиографических признаков рестеноза, подтвержденное рандомизированными исследованиями [24, 25]. Однако даже при использовании стентов с лекарственным покрытием частота развития рестенозов остается значимо большей, а качество реваскуляризации – достоверно худшим у больных диабетом, нежели у пациентов без нарушений углеводного обмена [26–28].

Основными патогенетическими механизмами развития РВС являются пристеночное тромбообразование и гиперплазия неоинтимы, приводящие к патологическому ремоделированию стенки сосудов. В качестве пускового момента рассматриваются механическое повреждение эндотелия и меди артерий, а также гиперчувствительность к материалам стента [29]. Хорошо известно, что травма сосудистой стенки во время вмешательства приводит к развитию местной воспалительной реакции, адгезии, активации и агрегации тромбоцитов с образованием пристеночного тромба, миграции и пролиферации гладкомышечных клеток (ГМК) и реэндартализации, а также к синтезу компонентов внеклеточного матрикса (гиалуроновой кислоты, фибронектина и остеопонтинина). Все эти процессы являются физиологическими и необходимыми для восстановления анатомической и функциональной целостности сосудистой стенки. Однако в ряде случаев они приобретают патологический характер и приводят к возникновению гиперплазии неоинтимы и хронической вазоконстрикции. Известно, что утрата части эндотелия при имплантации стента создает возможность взаимодействия тромбоцитов с коллагеном и фактором Виллебранда, которые расположены в субэндотелии, приводящего к их агрегации и активации. В результате этого также происходит усиленное образование тромбина, который вызывает не только запуск коагуляционного каскада, развитие воспалительной реакции и пролиферации, но и акти-

вацию фибринолитической системы крови и апоптоз тромбоцитов [30].

В развитии рестеноза описаны 4 стадии, отражающие процесс восстановления раневой поверхности в сосудистой стенке после ЧКВ. Это тромботическая стадия, которая начинается с 1–2-х суток; стадия пролиферации и миграции ГМК из меди в интиму продолжительностью от нескольких суток до 1 мес; далее стадия синтеза матрикса; наконец, стадия развития неоинтимы с ремоделированием сосудистой стенки и формированием собственно РВС продолжительностью до 3–6 мес. Накоплены данные, свидетельствующие о роли различных факторов, в том числе нарушений углеводного обмена [31], и ряда генетических детерминант [32]. С появлением такого инновационного метода исследования сосудов, как интракоронарная оптическая когерентная томография, стало очевидно, что завершающей фазой дисфункции стента в случае, если гиперплазия неоинтимы сама по себе не привела к значимому рестенозу, может стать фаза неоатеросклероза [25], при которой происходит формирование новых атеросклеротических бляшек. Данная стадия, как и стенозирующий атеросклероз вообще, при СД встречается чаще, при этом доказана зависимость от качества контроля гликемии [31].

Развитие внутрестенового рестеноза у больных СД связано с комплексом причин, часть из которых до сих пор окончательно не ясна. Среди предполагаемых патофизиологических механизмов, повышающих частоту рестеноза при диабете, выделяют повышенный уровень воспаления сосудистой стенки, более выраженное нарушение эндотелиальной функции, преобладание фракции активированных тромбоцитов, дисрегуляцию экспрессии факторов роста ГМК и, наконец, повышенные концентрации конечных продуктов гликозилирования, что имеет прямое отношение к компенсации углеводного обмена [33, 34].

Коронарные рестенозы у пациентов с СД являются результатом большей, чем в общей популяции больных со стентами, гиперплазии неоинтимы, что вызывает дальнейшее сокращение просвета артерий. Доказано, что инсулинорезистентность ухудшает течение рестеноза за счет прямого пролиферативного действия избытка инсулина на ГМК и клетки неоинтимы [35]. Это может быть связано со стимуляцией инсулином выработки ингибитора активатора плазминогена типа 1, роль которого в развитии гиперплазии неоинтимы доказана [36]. В ранние сроки после ЧКВ пациентам с диабетом требуется дополнительное назначение препаратов ингибиторов гликопротеиновых рецепторов IIIa/IIb, а в последующем – пролонгированная двойная антиагрегантная терапия препаратами ацетилсалициловой кислоты и тиаенопиридинов [37]. Аналогичным образом больным СД после стентирования независимо от наличия артериальной гипертензии и дислипидемии необходимо назначение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (либо антагонистов рецепторов ангиотензина) и статинов. Некоторые гипогликемические препараты не только *in vivo*, но и в многоцентровых исследованиях показали способность влиять на развитие коронарных рестенозов. Так, продолжает обсуждаться также влияние приема тиазолидиндионов за счет активации ядерного фактора транскрипции активируемых пролифератором пероксисом рецепторов γ (PPAR- γ) [38].

Большинство усилий по профилактике РВС в настоящее время направлено на разработку таких материалов стентов и лекарственных покрытий, которые бы обеспечивали подавление пролиферативной активности фибробластов [25, 28, 39]. Все большая активность отмечается в направлении исследования преимуществ биодegradируемых стентов. Применение биодegradируемых стентов базируется на гипотезе, согласно которой слишком длительное нахождение инородного тела и антипролиферативных агентов само по себе может ухудшить отдаленные результаты реваскуляризации [25].

Однако с позиции терапевта наиболее доступным, направленным и патогенетически обоснованным методом влияния на исходы ЧКВ у больных СД остается комплексный метаболический контроль, подразумевающий контроль не только уровня артериального давления, липидного спектра крови, но и состояния углеводного обмена [30, 40]. Доказано, что длительное поддержание $HbA_{1c} < 7,0\%$ снижает частоту коронарных рестенозов и улучшает прогноз у больных СД после ЧКВ [28, 31].

Практика самоконтроля углеводного обмена. Глюкометры

Достижение устойчивого целевого уровня глюкозы крови обеспечивается не только систематическим проведением мероприятий диспансеризации больных СД, таких как посещение эндокринолога и определение HbA_{1c} , но и, в гораздо большей степени, мотивационно обусловленным регулярным самоконтролем гликемии [41].

Несмотря на то, что требования к частоте определения глюкозы крови могут быть индивидуальны, традиционно-го измерения этого показателя натошак, как правило, недостаточно, поскольку доказано влияние вариабельности гликемии, обусловленной постпрандиальными пиками, на возрастание сердечно-сосудистого риска, в том числе после ЧКВ.

Рутинной практикой самоконтроля для пациентов в современных условиях является использование портативных индивидуальных экспресс-анализаторов глюкозы крови (глюкометров). Целью разработки подобных постоянно совершенствующихся устройств является обеспечение возможности доступного, не ухудшающего качества жизни пациента своевременного контроля гликемии.

Амбулаторное определение глюкозы крови чрезвычайно важно как для пациентов, так и для наблюдающих врачей, поскольку позволяет принимать решения, касающиеся составления рациона питания, планирования физической активности и, разумеется, медикаментозной терапии. Любые погрешности в работе прибора самоконтроля создают препятствия в лечении и качестве жизни.

На сегодняшний день разработан ряд требований к индивидуальным приборам для определения глюкозы крови, имеющих целью стандартизацию исследуемого параметра за счет исключения влияния на результат таких факторов, как изменение гематокрита, наличие в плазме крови молекул, способных интерферентно реагировать с ферментной системой анализаторов, к которым относятся эндогенные компоненты: мальтоза, галактоза, мочевиная кислота, – и экзогенные: аскорбиновая кислота, ацетаминофен и некоторые компоненты диализирующих растворов. Использование в современных тест-полосках флавин-аденин-динуклеотид-глюкозодегидрогеназной ферментной системы обеспечивает наименьшую возможность интерференции с экзогенными и эндогенными неглюкозными факторами, а отсутствие влияния концентрации кислорода может быть важным при использовании в различных атмосферных и климатических условиях.

Точность любой системы измерения глюкозы крови стандартизируется на основании критериев ISO 15197:2013, в которых определены допустимые отклонения измеряемого показателя.

Весомую роль в удобстве использования и исключении субъективного фактора привнесения ошибок измерения играет также наличие или отсутствие необходимости участия пользователя в кодировке глюкометра для каждой новой партии тест-полосок путем кнопочного ввода данных или замены специального чипа. Для надежности ре-

зультатов анализа предпочтение следует отдавать устройствам, где данный процесс происходит автоматически [42, 43]. Итоговым критерием считается расхождение с результатами параллельного определения референтным лабораторным анализатором, которое не должно превышать $\pm 15\%$.

Примером глюкометра, соответствующего перечисленным требованиям, в том числе актуальному стандарту ISO 15197:2013, может быть глюкометр для индивидуального применения Контур Плюс (Contour® Plus). Высокая точность прибора достигается за счет инновационной мультимпульсной технологии, заключающейся в многократной оценке одного образца крови. В ходе сравнительного исследования, проведенного N.Dunne и соавт. с привлечением 5 систем контроля гликемии – Contour® Plus (Bayer HealthCare LLC, Diabetes Care, Tarrytown, NY, USA*), Accu-Chek® Active (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), Accu-Chek® Performa (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA), FreeStyle Freedom™ (Abbott Diabetes Care, Inc, Alameda, CA, USA) и OneTouch® SelectSimple™ (LifeScan, Inc., Milpitas, CA, USA) – было выявлено преимущество глюкометра Контур Плюс в том, что касается точности измерения и процента ошибок (по номограмме ошибок Паркс) [44, 45].

Заключение

Таким образом, для улучшения прогноза у больных с ИБС и СД 2, в том числе и для предотвращения такого осложнения ревааскуляризирующих методов лечения, как коронарные рестенозы, помимо развития хирургической техники и разработки все более новых и эффективных системно действующих и имплантируемых медикаментов необходим комплексный метаболический контроль, неотъемлемой частью которого является тщательный мониторинг глюкозы крови как в стационаре, на всех этапах последующей реабилитации и диспансерного наблюдения, так и при перманентном самоконтроле пациентами.

Благодаря совместным усилиям кардиологов и эндокринологов, совершенствованию возможностей самоконтроля углеводного обмена в амбулаторных условиях становится более достижимой эффективная профилактика прогрессирования атеросклеротического поражения коронарного русла, что позволяет надеяться на дальнейшие успехи в улучшении течения ИБС у больных СД 2 и в оптимизации отдаленных результатов эндоваскулярных методов хирургического лечения у этой многочисленной и непростой категории пациентов.

Литература/References

- Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139: 824–34.
- Kip KE, Faxon DP, Detre KM et al. Coronary angioplasty in diabetic patients. The National Heart, Lung, and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818–25.
- Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000; 355: 253–9.
- Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD et al. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434–44.
- Alderman EL, Corley SD, Fisher LD et al. Five-year angiographic follow-up of factors associated with progression of coronary artery disease in the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1141–54.
- Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the diabetes control and complications trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894–903.

*Подразделение Bayer Diabetes Care было приобретено компанией Panasonic Healthcare Holdings, в результате чего в 2016 г. была образована компания Ascensia Diabetes Care.

7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837–53.
8. The Emerging Risk Factors Collaboration. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet* 2010; 375 (9733): 2215–22.
9. Laakso M. Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48: 937–42.
10. Wannamethee SG, Shaper AG, Lennon L. Cardiovascular disease incidence and mortality in older men with diabetes and in men with coronary heart disease. *Heart* 2004; 90: 1398–403.
11. Fisher M. Diabetes: can we stop the time bomb? *Heart* 2003; 89 (Suppl. 2): 28–30.
12. Акчурин П.С., Власова Э.Е., Мершин К.В. Сахарный диабет и хирургическое лечение ишемической болезни сердца. *Вестн. РАМН*. 2012; 1: 14–9. / Akchurin P.S., Vlasova E.E., Merшин K.V. Sakharnyi diabet i khirurgicheskoe lechenie ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Vestn. RAMN*. 2012; 1: 14–9. [in Russian]
13. Дедов И.И. Диабет как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Сердечная недостаточность. 2003; 3: 16–9. / Dedov I.I. Diabet kak faktor riska serdechno-sosudistykh zabolevaniy. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2003; 3: 16–9. [in Russian]
14. Soinio M, Marniemi J, Laakso M et al. High-sensitivity C-reactive protein and coronary heart disease mortality in patients with type 2 diabetes. A 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006; 29 (2): 329–33.
15. Торшхоева Х.Н., Ткачева О.Н., Подпругина Н.Г. и др. Диабетическая кардиоваскулярная автономная нейропатия. Сахарный диабет. 2004; 1: 38–9. / Torshkhoeva Kh.N., Tkacheva O.N., Podprugina N.G. i dr. Diabeticheskaya kardiovaskuliarnaya avtonomnaya neiropatiya. *Sakharnyi diabet*. 2004; 1: 38–9. [in Russian]
16. Radermecker RP, Philips JC, Jandrain B et al. Blood glucose control and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. Results of ACCORD, ADVANCE and VA-Diabetes trials. *Rev Med Liege* 2008; 63 (7–8): 511–8.
17. Dluhy RG, McMahon GT. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2630–3.
18. LeRoith D, Fonseca V, Vinik A. Metabolic memory in diabetes – focus on insulin. *Diabetes Metab Res Rev* 2005; 21 (2): 85–90.
19. Mick MJ, Piedmonte MR, Arnold AM et al. Risk stratification for long-term outcome after elective coronary angioplasty: a multivariate analysis of 5,000 patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 74–80.
20. The BARI Investigators. The Final 10-Year Follow-Up Results From the BARI Randomized Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1600–6.
21. Mathew V, Gersh BJ, Williams BA et al. Outcomes in patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention in the current era: a report from the Prevention of REStenosis with Tranilast and its Outcomes (PRESTO) trial. *Circulation* 2004; 109: 476–80.
22. West NE, Ruygrok PN, Disco CM et al. Clinical and angiographic predictors of restenosis after stent deployment in diabetic patients. *Circulation* 2004; 109: 867–73.
23. Mazeika P, Prasad N, Bui S et al. Predictors of angiographic restenosis after coronary intervention in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 2003; 145: 1013–21.
24. Holmes DR Jr, Leon MB, Moses JW et al. Analysis of 1-year clinical outcomes in the SIRIUS trial: a randomized trial of a sirolimus-eluting stent versus a standard stent in patients at high risk for coronary restenosis. *Circulation* 2004; 109: 634–40.
25. Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going. *Eur Heart J* 2015; 36 (47): 3320–31.
26. Legrand V. Therapy insight: Diabetes and drug-eluting stents. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007; 4: 143–50.
27. Fröbert O, Lagerqvist B, Carlsson J et al. Differences in restenosis rate with different drug-eluting stents in patients with and without diabetes mellitus: a report from the SCAAR (Swedish Angiography and Angioplasty Registry). *J Am Coll Cardiol* 2009; 53 (18): 1660–7.
28. Hong SJ, Kim MH, Ahn TH et al. Multiple predictors of coronary restenosis after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes. *Heart* 2006; 92: 1119–24.
29. Svedman C, Ekqvist S, Moller H et al. A correlation found between contact allergy to stent material and restenosis of the coronary arteries. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 158–64.
30. Березовская Г.А., Ганюков В.И., Карпенко М.А. Рестеноз и тромбоз внутри стента: патогенетические механизмы развития и прогностические маркеры. *Рос. кардиол. журн*. 2012; 6 (98): 91–5. / Berezovskaya G.A., Ganiukov V.I., Karpenko M.A. Restenoz i tromboz vnutri stenta: patogeneticheskie mekhanizmy razvitiia i prognosticheskie markery. *Ros. kardiolog. zhurn*. 2012; 6 (98): 91–5. [in Russian]
31. Tian F, Chen Y, Liu H et al. Assessment of characteristics of neointimal hyperplasia after drug-eluting stent implantation in patients with diabetes mellitus: an optical coherence tomography analysis. *Cardiology* 2014; 128 (1): 34–40.
32. Ломоносова А.А., Григорова С.Ю., Афанасьев Ю.И. Проблема рестеноза после чрескожных внутрикоронарных вмешательств и перспективы его профилактики с помощью генотерапевтических воздействий. *Науч. ведомости*. 2010; 4 (75; Вып. 9). / Lomonosova A.A., Grigороva S.Yu., Afanasyev Yu.I. Problema restenozosa posle chreskozhykh vnutrikoronarnykh vmeshatel'stv i perspektivy ego profilaktiki s pomoshch'yu genoterapevticheskikh vozdeystvii. *Nauch. vedomosti*. 2010; 4 (75; Вып. 9). [in Russian]
33. Aronson D, Bloomgarden Z, Rayfield EJ. Potential mechanisms promoting restenosis in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 528–35.
34. Kereiakes DJ, Young JJ. Percutaneous coronary revascularization of diabetic patients in the era of drug-eluting stents. *Rev Cardiovasc Med* 2005; 6 (Suppl. 1): S48–58.
35. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 2002; 287: 2570–81.
36. Sobel BE. Increased plasminogen activator inhibitor-1 and vasculopathy: a reconcilable paradox. *Circulation* 1999; 99: 2496–8.
37. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001; 345: 494–502.
38. Choi D, Kim SK, Choi SH et al. Preventative effects of rosiglitazone on restenosis after coronary stent implantation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2654–60.
39. Dibra A, Kastrati A, Mehilli J et al. Paclitaxel-eluting or sirolimus-eluting stents to prevent restenosis in diabetic patients. *N Engl J Med* 2005; 353: 663–70.
40. Corpus RA, George PB, House JA et al. Optimal glycemic control is associated with a lower rate of target vessel revascularization in treated type II diabetic patients undergoing elective percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 8–14.
41. Волкова Е.А., Ворохобина Н.В., Малыгина О.Ф. Модификация образа жизни, обучение и самоконтроль – важные компоненты лечения сахарного диабета и улучшения качества жизни пациентов. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 54–62. / Volkova E.A., Vorokhobina N.V., Malygina O.F. Modifikatsiia obraza zhizni, obuchenie i samokontrol' – vazhnye komponenty lecheniia sakharnogo diabeta i uluchsheniia kachestva zhizni patsientov. *Consilium Medicum*. 2015; 17 (1): 54–62. [in Russian]
42. Caswell M, Frank J, Viggiani MT et al. Accuracy and user performance evaluation of a blood glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17 (3): 152–8.
43. Редькин Ю.А., Богомолов В.В., Древал А.В. Влияние различных факторов на эффективность самоконтроля при сахарном диабете. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (12): 54–7. / Red'kin Yu.A., Bogomolov V.V., Dreval A.V. Vlianie razlichnykh faktorov na effektivnost' samokontrolya pri sakharnom diabete. *Consilium Medicum*. 2011; 13 (12): 54–7. [in Russian]
44. Dunne N, Viggiani MT, Pardo S et al. Accuracy Evaluation of CONTOUR®PLUS Compared With Four Blood Glucose Monitoring Systems. *Diabetes Ther* 2015; 6 (3): 377–88.
45. Аметов А.С., Черникова Н.А. Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 24–7. / Ametov A.S., Chernikova N.A. Glikemicheskii kontrol' u patsientov s sakharnym diabedom tipa 2. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (4): 24–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Салухов Владимир Владимирович – д-р мед. наук, нач. 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО им. С.М.Кирова. E-mail: vlasaluk@yandex.ru

Кадин Сергей Владимирович – канд. мед. наук, преподаватель 1-й каф. (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО им. С.М.Кирова

Аглиуллин Артур Фанисович – слушатель клин. ординатуры ФГБВОУ ВО им. С.М.Кирова

Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: диагностика aberrantных рецепторов и современные аспекты лечения*

М.Ю.Юкина[✉], Н.Ф.Нуралиева, Д.Г.Бельцевич, Е.А.Трошина, Н.М.Платонова

ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. 117036, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 11

Для диагностики aberrantных рецепторов у больных макронодулярной двусторонней гиперплазией надпочечников (МДГН) перспективно проведение лигандиндуцированных тестов. С учетом специфики выявленных рецепторов возможно назначение консервативной терапии. Однако использование специфических антагонистов aberrantных рецепторов ограничено недостаточным количеством данных о эффективности медикаментозного лечения, а также побочными эффектами лекарственных препаратов. Таким образом, в настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с МДГН. Актуально проведение исследований, в том числе геномных, направленных на усовершенствование своевременной диагностики заболевания, разработку новых терапевтических и потенциально профилактических мер в отношении МДГН.

Ключевые слова: макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников, диагностика aberrantных мембранных рецепторов.

✉ kuronova@yandex.ru

Для цитирования: Юкина М.Ю., Нуралиева Н.Ф., Бельцевич Д.Г. и др. Макронодулярная двусторонняя гиперплазия надпочечников: диагностика aberrantных рецепторов и современные аспекты лечения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 29–33.

Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: diagnose the aberrant receptors and current aspects of treatment

M.Yu.Yukina[✉], N.F.Nuralieva, D.G.Beltsevich, E.A.Troshina, N.M.Platonova

Endocrinology Research Center of the Ministry of Health of the Russian Federation. 117036, Russian Federation, Moscow, ul. Dmitriya Ul'ianova, d. 11

The investigation strategy for identification the specific expression of aberrant receptors includes ligand-induced tests. The identification of aberrant receptors provides an opportunity for new pharmacological therapeutic strategies. However, the specific aberrant receptors antagonists administration is limited due to the insufficient data on the effectiveness of medication, and side effects of drugs. Currently there is no unified approach of the management of patients with MBAH. Thus, researches, including genomic, directed at improvement of timely diagnostics of disease and development of new therapeutic and potentially preventive measures against MBAH, are topical.

Key words: macronodular bilateral adrenal hyperplasia, diagnose the aberrant membrane receptors.

✉ kuronova@yandex.ru

For citation: Yukina M.Yu., Nuralieva N.F., Beltsevich D.G. et al. Macronodular bilateral adrenal hyperplasia: diagnose the aberrant receptors and current aspects of treatment. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 29–33.

Протокол диагностики aberrantных рецепторов

Для доказательства причинной роли aberrantных рецепторов, чтобы продемонстрировать лигандиндуцированную секрецию кортизола или ремиссию гиперкортицизма (ГК) при воздействии специфических антагонистов рецепторов, A.Lacroix и соавт. разработали протокол диагностики aberrantных рецепторов (табл. 1). Обязательным условием проведения исследований является стойкая супрессия адренокортикотропного гормона – АКТГ (менее 5 пг/мл). Если у пациента нет стойкого снижения АКТГ, то требуется медикаментозная супрессия на фоне приема 1 мг дексаметазона каждые 6 ч, начиная со срока за 48 ч до начала тестов. Тестирование проводится утром, натощак, на фоне отмены всех лекарственных препаратов за сутки. Перед каждым тестом пациент находится в положении лежа не менее 1 ч.

В 1-й день проводят ортостатический тест на наличие АТ II-, V₂-V₃- и β-рецепторов, сбалансированный пищевой тест на ГИП-рецепторы и тест с тетракозактидом короткого действия.

Во 2-й день проводят тест с гонадотропин-рилизинг-гормоном (ГРГ) на наличие рецепторов к лютеинизирующему гормону (ЛГ), хорионическому гонадотропину человека (ХГЧ) и фолликулостимулирующему гормону (ФСГ), тест с тиреотропин-рилизинг-гормоном (ТРГ) для оценки влияния на синтез кортизола, тиреотропного гормона (ТТГ), ТРГ и пролактина.

В 3-й день проводят тесты с глюкогоном, вазопрессином (V₁-рецепторы) и тест с пероральным метоклопрамидом (рецепторы 5-HT₄).

Уровни кортизола и АКТГ определяются исходно и затем каждые 30 мин в течение 2 ч после каждого теста. Изменение уровня кортизола менее чем на 25% интерпретируется как отсутствие ответа, на 25–49% – как частичный ответ, на 50% и более – как полный ответ.

Если отмечается частичный или полный ответ, необходимо повторное проведение теста для подтверждения полученного результата, а также для определения уровня других стероидных гормонов – альдостерона, дегидроэпиандростерон-сульфата, тестостерона, эстрадиола. Для идентификации лиганда, который обуславливает ответ кортизола, могут быть проведены дополнительные тесты (табл. 2). Например, при стимуляции кортизола в вертикальном положении верифицирующим тестом будет супрессия кортизола при переходе в горизонтальное положение. При ответе на ортостатический тест следует различать эффекты вазопрессина, катехоламинов, ангиотензина II (АТ II) и предсердного натрийуретического фактора. Вначале изучается ответ кортизола на введение экзогенного вазопрессина. При увеличении уровня кортизола необходимо оценить, могут ли физиологические колебания эндогенного вазопрессина изменять уровень кортизола плазмы. Для этого проводится тест с водной нагрузкой 20 мл/кг с последующей инфузией 3% раствора хлорида натрия со скоростью 0,1 мл/кг в минуту в течение 120 мин. Ожидаемый результат – супрессия аргинин-вазопрессина и кортизола во время водной нагрузки с последующим увеличением их уровня. Для определения, какой именно рецептор (V₁, V₂ или V₃) обуславливает патологическую секрецию кортизола, подкожно вводится

*Статья, посвященная патогенезу и генетическим аспектам макронодулярной двусторонней гиперплазии надпочечников, была опубликована в журнале «Consilium Medicum», №1, том 18, 2016.

Таблица 1. Протокол диагностики aberrантных мембранных рецепторов при СИК [1]

Время, мин	1-й день	2-й день	3-й день
-60	Натощак, горизонтальное положение	Натощак, горизонтальное положение	Натощак, горизонтальное положение
-15	*	*	*
0	Вертикальное положение*	ГРГ 100 мкг внутривенно*	Глюкагон 1 мг внутривенно*
+30	Вертикальное положение*	*	*
+60	Вертикальное положение*	*	*
+90	Вертикальное положение*	*	*
+120	Вертикальное положение*	*	*
+150	Горизонтальное положение*	(прием пищи)	
+180	Смешанная пища*		Вазопрессин 10 МЕ внутримышечно*
+210	*		*
+240	*		*
+270	*	*	*
+300	*	ТРГ 200 мкг внутривенно*	*
+330		*	
+360	АКТГ 1–24 250 мкг внутривенно*	*	Метоклопрамид 10 мг перорально*
+390	*	*	*
+420	*	*	*
+450	*		*
+480	*		*

*Взятие крови для определения кортизола и других гормонов.

Таблица 2. Дополнительные тесты для диагностики aberrантных мембранных рецепторов [2]

Первичный тест	Подтверждающий тест	Аберрантный мембранный рецептор
Ортостатический тест (2 ч в горизонтальном положении → 2 ч в вертикальном положении)	Водная нагрузка 20 мл/кг → 3% раствор хлорида натрия 0,1 мл/кг в минуту в течение 2 ч	Рецептор к вазопрессину
	0,5 мг терлипрессина внутривенно/10 мг терлипрессина внутримышечно/5 МЕ аргинина-вазопрессина подкожно	V ₁
	10 мкг десмопрессина подкожно	V ₂
	5 МЕ аргинина-вазопрессина подкожно	V ₃
	АТ II 5 нг/кг в минуту в течение 15 мин → 3 нг/кг в минуту в течение 30 мин/8 мг кандесартана → ортостатический тест	АТ ₁
	1 мкг изадрина внутривенно	β-Адренорецепторы (β ₁ , β ₂ , β ₃)
Стандартный пищевой тест	75 г глюкозы перорально 100 мкг октреотида подкожно → через 1 ч 75 г глюкозы перорально	ГИП
100 мкг ГРГ внутривенно	5000 МЕ ХГЧ внутримышечно	ЛГ/ХГЧ
	150 МЕ ФСГ внутримышечно	ФСГ
200 мкг ТРГ		ТРГ Пролактин ТТГ
10 мг цизаприда перорально/10 мг метоклопрамида внутривенно		5-НТ ₄ 5-НТ ₇
250 мкг АКТГ 1-24 внутривенно		МС ₂
1 мг глюкагона внутримышечно		Рецепторы к глюкагону
Инсулининдуцированная гипогликемия	1 мкг изопротеренола внутривенно	β-Адренорецепторы (β ₁ , β ₂ , β ₃)
	100 мкг КРГ	МС ₂ или КРГ
	Тесты для стимуляции СТГ	СТГ или ИФР-1

Примечание. КРГ – кортикотропин-релизинг-гормон, СТГ – соматотропный гормон, ИФР – инсулиноподобный фактор роста-1.

агонист V₂-рецепторов десмопрессин. Отсутствие ответа на десмопрессин предполагает наличие V_{1b}/V₃-рецепторов. Для идентификации aberrантных V₁-рецепторов используется премедикация специфическим антагонистом (SR 49049).

Однако ответ кортизола на введение экзогенного вазопрессина в определенной дозе не является прямым доказательством того, что основным регулятором стероидогенеза у этих пациентов является вазопрессин. Так, у одного из больных макродулярной двусторонней гиперплазией надпочечников (МДГН) кортизол плазмы уве-

личивался в ответ на вертикальное положение и введение 10 МЕ аргинин-вазопрессина, однако при тесте с водной нагрузкой и гипертоническим раствором уровень кортизола не изменился. Более того, введение in vivo антагониста V₁-рецептора нивелировало ответ кортизола на экзогенный аргинин-вазопрессин, но при этом ответ на вертикальное положение сохранялся. В последующем при исследовании ткани надпочечника V₁-рецепторы также не обнаружены. У этого пациента было диагностировано наличие aberrантных β-адренорецепторов. Предполагается, что экзогенный аргинин-вазо-

прессин в высокой дозе в данном случае стимулировал высвобождение катехоламинов, в том числе из мозгового вещества надпочечников, и тем самым вызывал ответ кортизола [3].

В случае отсутствия ответа к экзогенному аргинин-вазопрессину проводятся тесты для идентификации aberrантных рецепторов к АТ II: инфузия АТ II или ортостатический тест на фоне предварительного введения антагониста рецептора к АТ I-типа. Если предполагается ответ катехоламинов, необходимо проведение теста с инсулиндуцированной гипогликемией, а при положительном ответе – дополнительно с инфузией изадрина. Если стимуляция продукции кортизола доказана, пациенту назначаются β-адреноблокаторы.

В случае ответа на смешанную пищу для подтверждения роли гастроинтестинального гормона необходимо изучить эффекты углеводов, белков или липидов на секрецию кортизола. Пациенты принимают перорально с 3-часовым интервалом: 75 г глюкозы, изокалорийное богатое белками или жирами питание. Во время этих тестов с одинаковыми интервалами определяются уровни кортизола, АКТГ, глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и инсулина. Для окончательного подтверждения роли гастроинтестинального гормона следует доказать отсутствие ответа кортизола при внутривенном введении 25 г глюкозы или при подкожном введении 100 мкг октреотида за 60 мин до повторного перорального приема 75 г глюкозы. Далее необходимо отличить эффекты тех гастроинтестинальных гормонов, которые выделяются при пероральном приеме глюкозы, липидов и отчасти белков: ГИП и глюкагоноподобного пептида I-го типа (ГПП-1). Для этого сравнивается ответ кортизола на введение человеческого ГИП в дозе 0,6 мкг/кг в минуту совместно с 10% раствором глюкозы со скоростью 150 мл/ч и ГПП-1 в дозе 0,75 пмоль/кг в минуту, также совместно с 10% глюкозой. При подозрении на наличие aberrантных рецепторов к гастроинтестинальным гормонам, отличным от ГИП, необходимо введение других секреторных агентов для подтверждения их роли модуляторов стероидогенеза.

При доказанной стимуляции продукции кортизола после введения ГРГ необходимо различать aberrантные рецепторы к ЛГ/ХГЧ, ФСГ или ГРГ. Для этого сравнивают ответ кортизола после введения в разные дни: ХГЧ 10 000 Ед внутримышечно, ФСГ 150–300 Ед внутримышечно и рекомбинантного ЛГ 300 Ед внутривенно. Ответ на ГРГ при отсутствии ответа на ФСГ, ЛГ и ХГЧ предполагает наличие эктопического рецептора к ГРГ. Далее для подтверждения данной гипотезы необходимо тестирование с агонистами и антагонистами рецептора к ГРГ. Кроме того, ответ на введение ГРГ должен сохраняться при супрессии эндогенных гонадотропинов на фоне введения супрафизиологических доз половых стероидов или применения длительно действующих аналогов ГРГ.

При наличии aberrантных рецепторов к ЛГ/ХГЧ отмечается ответ кортизола на экзогенный ХГЧ или ЛГ, но не на экзогенный ФСГ. При этом на фоне введения экзогенных половых стероидов или после применения длительно действующих аналогов ГРГ ответ на ЛГ, а также на ГРГ должен нивелироваться.

Наличие эктопических рецепторов к ФСГ можно доказать после получения ответа на введение очищенного ФСГ, тогда как ответ на ХГЧ или ЛГ должен отсутствовать. Длительно действующие аналоги ГРГ (как и в случае aberrантных рецепторов к ЛГ/ХГЧ) приводят к супрессии биологически активного лиганда (ФСГ) и устраняют ГК.

Ответ кортизола на ТРГ предполагает возможное наличие эктопических рецепторов к ТТГ, ТРГ или пролактину. Роль эндогенного пролактина может быть подтверждена тестами с хлорпромазином и бромкриптином. Потенци-

альное присутствие эктопического рецептора к ТТГ доказывается при введении очищенного человеческого ТТГ и ингибированием эндогенной продукции ТТГ при введении экзогенного левотироксина. Наличие эктопического рецептора к ТРГ доказывается отсутствием ответа кортизола при введении очищенного человеческого ТТГ, а также на фоне супрессии ТТГ и ТРГ при введении левотироксина.

При обнаружении ответа на 1 мг экзогенного глюкагона для доказательства наличия соответствующих aberrантных рецепторов необходимо показать, что изменение уровня эндогенного глюкагона на фоне инсулиндуцированной гипогликемии, голодания или перорального введения глюкозы коррелирует с изменением уровня кортизола.

При обнаружении ответа кортизола на пероральный прием 10 мг цизаприда, агониста 5-НТ₄-рецепторов, необходимо получить ответ на другие агонисты 5-НТ₄-рецепторов, такие как закоприд или метоклопрамид. При этом ответ на специфические агонисты других рецепторов к серотонину (5-НТ-1, 2, 3) должен отсутствовать. Для подтверждения наличия aberrантно экспрессируемых рецепторов к серотонину вводят специфические антагонисты 5-НТ₄-рецепторов, однако в настоящее время они малодоступны.

При проведении тестирования у части пациентов с МДГН не удается диагностировать aberrантные рецепторы, так как ответа на лиганд может не быть. Предполагается, что клинические тесты могут выявить aberrантные рецепторы только тогда, когда уровень их экспрессии достигает определенного порога (возможно, при достижении определенных размеров узлов). Также предполагается возможная экспрессия неизвестных aberrантных рецепторов [2]. Кроме того, необходимо учитывать, что существующий протокол не охватывает многие другие мембранные рецепторы, связанные с G-белками, такие как паратгормон, кальцитонин, ацетилхолин, дофамин, опиаты, простагландины и др. [3, 4].

Лечение

В настоящее время не выработана единая тактика ведения пациентов с МДГН в связи с ограниченными данными имеющихся исследований. Главный вопрос заключается в выборе наиболее подходящего метода ведения: консервативное лечение или хирургическая операция. В настоящее время методом выбора ведения пациентов с МДГН, сопровождающейся значительной гормональной гиперсекрецией, является билатеральная адrenaлэктомия лапаротомическим или лапароскопическим доступом. В случае умеренного повышения продукции стероидных гормонов, особенно при асимметричном поражении, целесообразно удаление большего по размерам надпочечника с преимущественным захватом радиофармацевтических препаратов при скинтиграфии с йодхолестеролом [5, 6]. При этом после односторонней адrenaлэктомии может развиваться транзиторная надпочечниковая недостаточность вследствие неэффективного стероидогенеза в противоположном надпочечнике, а также сохраняющейся супрессии АКТГ [4]. Однако вследствие продолжающейся клеточной пролиферации в противоположном надпочечнике в дальнейшем может потребоваться контралатеральная адrenaлэктомия с опухолью [5].

На этапе предоперационной подготовки, а также в качестве самостоятельного метода лечения в достижении эуортицизма эффективно применение ингибитора стероидогенеза кетоканазола. Также в отдельных случаях сообщалось об использовании метирапона и митотана в лечении ГК [5, 7].

У пациентов с субклиническим синдромом Иценко–Кушинга (СИК) при выборе метода лечения необходимо учитывать возраст пациента и наличие ассоциированных с ГК

состояний (артериальная гипертензия, сахарный диабет, остеопороз и нарушения психики) [7]. В большинстве случаев при мягком течении заболевания рекомендовано динамическое наблюдение (гормональные и визуализирующие исследования ежегодно) [2, 5, 7].

Идентификация aberrантных рецепторов при МДГН обеспечивает новые возможности для специфической фармакологической терапии как альтернативы адреналэктомии [2, 3, 5, 6]. Так, фармакологическая блокада постпрандиальной выработки ГИП при помощи аналога соматостатина длительного действия (октреотид пролонгированного действия) в дозе 30 мг каждые 28 дней в течение 5 мес у пациента с коэкспрессией рецепторов к ГИП приводила к некоторому улучшению клинической картины и достоверно уменьшала уровень суточной экскреции кортизола с мочой. Тем не менее суточная экскреция кортизола с мочой по-прежнему превышала референсные значения (предположительно, вследствие коэкспрессии других aberrантных рецепторов), что обусловило необходимость выполнения односторонней адреналэктомии [6].

Также описан случай длительного лечения октреотидом в дозе 0,05 мг ежедневно в течение 3 мес [8] с положительным эффектом (уменьшение выраженности клинических симптомов, суточной экскреции кортизола с мочой). Однако в дальнейшем в связи с возвращением клинических симптомов болезни и увеличением суточной экскреции кортизола с мочой потребовалось увеличение суточной дозы препарата до 0,3 мг. Уменьшение эффективности лечения является, возможно, результатом десенситизации рецепторов К-клеток двенадцатиперстной кишки, секретирующих ГИП, к соматостатину. Таким образом, эффективность длительного лечения ГИП-зависимого СИК аналогом соматостатина остается дискутабельной.

В литературе описан случай лечения субклинического СИК, ассоциированного с aberrантной экспрессией β -адренорецепторов [9]. Краткосрочное (6 дней) и долгосрочное (35 дней) лечение пропранололом в дозе 320 мг привело к уменьшению суточной экскреции кортизола с мочой (до 612–1173 нмоль при исходном уровне 2953 нмоль). После выполнения левосторонней адреналэктомии высокие дозы пропранолола вызывали развитие симптомов надпочечниковой недостаточности, в связи с чем суточная доза препарата была уменьшена до 20 мг. Известно, что глюкокортикоиды стимулируют транскрипцию β_2 -адренорецепторов через глюкокортикоид-ответственный элемент (GRE) на промоторах таргетных генов. Контроль ГК может уменьшить синтез β_2 -адренорецепторов и, следовательно, потребность в β -адреноблокаторах. Таким образом, β -адреноблокаторы эффективны в длительном контроле гормональной гиперсекреции при катехоламинзависимом ГК. При этом необходимо отметить, что лечение пропранололом в течение 18 мес после адреналэктомии не повлияло на размеры противоположного надпочечника. Авторы предполагают, что для уменьшения размеров надпочечника необходима более полная блокада β -адренорецепторов.

При ЛГ/ХГЧ-зависимом ГК успешно применяется консервативное лечение сверхфизиологическими дозами аналогов ГРГ (леупролид, бусерелин). Механизм их действия включает: первичную кратковременную стимуляцию секреции ЛГ с последующим развитием рефрактерности рецепторов гонадотропинов к влиянию ГРГ (феномен десенситизации), в результате чего уменьшается секретруемый пул ЛГ. Так, внутримышечное введение леупролида ацетата в дозе 3,75 мг каждые 4 нед в течение 24 мес показало свою эффективность у 63-летней больной с СИК, ассоциированным с aberrантной экспрессией рецепторов к ЛГ/ХГЧ и серотонину [10]. Во время лечения отмечены уменьшение массы тела на 5 кг за 6 мес, норма-

лизация артериального давления, суточная экскреция кортизола с мочой, кортизол плазмы нормализовался. При динамическом наблюдении (КТ-сканирование через 12 и 24 мес) размеры образований надпочечников остались прежними.

Лечение аналогами ГРГ применялось также и при МДГН с гиперсекрецией андрогенов. Так, у 59-летней больной с вирильным синдромом после резекции одного из надпочечников была диагностирована aberrантная экспрессия ЛГ/ХГЧ-рецепторов. На фоне лечения леупролида ацетатом секреция андрогенов нормализовалась, что позволило сохранить противоположный надпочечник [2, 5].

В литературе представлены данные о краткосрочном лечении вазопрессинзависимого СИК антагонистом V_1 -рецепторов (ОРС-21268) в течение 8 дней с положительным эффектом (уменьшение экскреции свободного кортизола с мочой). Однако долгосрочных исследований в данной области не проводилось [3].

Таким образом, обнаружение повышенной активности aberrантных рецепторов дает возможность использования консервативной терапии путем блокирования aberrантных рецепторов (например, β -адреноблокаторы) либо уменьшения влияния стимулирующих факторов (например, аналог соматостатина или сверхфизиологические дозы аналогов ГРГ). При этом следует учитывать, что в настоящее время специфическое медикаментозное лечение применимо только у пациентов с aberrантной экспрессией ЛГ/ХГЧ-, ГИП- и β -адренорецепторов, тогда как консервативная терапия у пациентов с aberrантной экспрессией других рецепторов не проводится ввиду отсутствия или малой доступности их антагонистов [4]. Обнаружение aberrантных рецепторов может изменить лечебную стратегию, позволяет избежать рисков, связанных с оперативным вмешательством и последующим развитием первичной надпочечниковой недостаточности. Поэтому всем пациентам с МДГН и манифестной или субклинической ГК рекомендовано проводить скрининг на наличие aberrантных рецепторов в надпочечниках [2, 5, 6]. Если специфическая блокада aberrантных рецепторов невозможна, для пациентов с умеренным увеличением продукции стероидных гормонов рекомендована односторонняя адреналэктомия, а для пациентов с тяжелым ГК рекомендована билатеральная адреналэктомия [5].

Контроль эффективности медикаментозной терапии осуществляется первый раз через месяц (кортизол суточной мочи, и/или утренний базальный АКГТ, и/или кортизол в ночной слюне), затем через 3 мес, при стойком эффекте – 1 раз в полгода на фоне лечения.

Заключение

МДГН – это в настоящее время недостаточно изученное заболевание. Диагностика МДГН зачастую представляет сложности в связи с отсутствием типичных клинических проявлений, большим количеством и различными диагностическими критериями (cut-off points) тестов, низкой специфичностью при лучевой диагностике. Точные молекулярные механизмы, ответственные за развитие МДГН, неизвестны. Не разработана единая тактика ведения пациентов с МДГН. Использование специфических антагонистов aberrантных рецепторов ограничено недостаточным количеством данных об эффективности медикаментозного лечения, а также побочными эффектами лекарственных препаратов. Таким образом, актуально проведение исследований, в том числе геномных, направленных на изучение патогенетических механизмов развития МДГН, а также усовершенствование своевременной диагностики заболевания, разработку новых терапевтических и потенциально профилактических мер в отношении МДГН.

Литература/References

1. Louiset E, Lefebvre H. Intraadrenal corticotropin in bilateral macronodular adrenal hyperplasia. *N Engl J Med* 2014; 370 (11): 1071–2.
2. Cavagnini F, Giraldi FP. Adrenal Causes of Cushing's Syndrome. In: Jameson JL, De Groot LG, editors. *Endocrinology: Adult and Pediatric*. 7th Edition. 2015; p. 1775–809.
3. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75–110.
4. Elbelt U, Trovato A, Kloth M. Molecular and clinical evidence for an ARMC5 tumor syndrome: concurrent inactivating germline and somatic mutations are associated with both primary macronodular adrenal hyperplasia and meningioma. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100 (1): E119–28.
5. Lacroix A, Costa MHS. Cushing's Syndrome Secondary to ACTH-Independent Macronodular Adrenal Hyperplasia. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2007; 51 (8): 1226–37.
6. Albiger NM, Occhi G, Mariniello B et al. Food-dependent Cushing's syndrome: from molecular characterization to therapeutical results. *Eur J Endocrinol* 2007; 157 (6): 771–8.
7. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Clinical and subclinical ACTH-independent macronodular adrenal hyperplasia and aberrant hormone receptors. *Horm Res* 2005; 64 (3): 119–31.
8. Christopoulos S, Bourdeau I, Lacroix A. Aberrant Expression of Hormone Receptors in Adrenal Cushing's Syndrome. *Pituitary* 2004; 7 (4): 225–35.
9. Fujii H, Tamamori-Adachi M, Uchida K et al. Marked Cortisol Production by Intracrine ACTH in GIP-treated Cultured Adrenal Cells in Which the GIP Receptor Was Exogenously Introduced. *PLOS ONE* 2014; 9 (10).
10. Tock L, Carneiro G, Pereira AZ et al. Adrenocortical Production Is Associated with Higher Levels of Luteinizing Hormone in Nonobese Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Int J Endocrinol* 2014.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Юкина Марина Юрьевна – канд. мед. наук, врач первой категории, ст. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ, E-mail: kuronova@yandex.ru

Нуралиева Нурана Фейзуллаевна – клин. ординатор ФГБУ ЭНЦ, E-mail: Nnurana@yandex.ru

Бельцевич Дмитрий Германович – д-р мед. наук, глав. науч. сотр. отд-ния хирургии ФГБУ ЭНЦ, E-mail: belts67@gmail.com

Трошина Екатерина Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ, E-mail: troshina@inbox.ru

Платонова Надежда Михайловна – д-р мед. наук, врач высшей категории, глав. науч. сотр. отд-ния терапии с группой ожирения ФГБУ ЭНЦ, E-mail: doc-platonova@inbox.ru

История и перспективы развития метода коронарного стентирования (краткий очерк)

А.И.Аналеев^{✉1}, С.П.Семитко^{1,2}

¹ФГБУ ВПО Институт повышения квалификации ФМБА России. 125371, Россия, Москва, Волоколамское ш., д. 91;

²ГБУЗ Городская клиническая больница им. В.В.Вересаева. 127644, Россия, Москва, ул. Лобненская, д. 10

Данная статья посвящена истории развития коронарного стентирования, обзору современных технологий и перспективам дальнейшего развития данной методики.

Ключевые слова: коронарный стент, стентирование коронарных артерий, история интервенционной кардиологии, стент с лекарственным покрытием, биорезорбируемые скаффолды.

✉anton-analeev@yandex.ru

Для цитирования: Аналеев А.И., Семитко С.П. История и перспективы развития метода коронарного стентирования (краткий очерк). Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 34–39.

History and prospects of the development of coronary stenting (brief essay)

A.I.Analeev^{✉1}, S.P.Semitko^{1,2}

¹Institute of Professional Development. 125371, Russian Federation, Moscow, Volokolamskoe sh., d. 91;

²V.V.Veresev City Clinical Hospital. 127644, Russian Federation, Moscow, ul. Lobnenskaia, d. 10

This article is devoted to the history of the development of coronary stenting, review of modern technologies and perspectives for the further development of this technique.

Key words: coronary stent, coronary artery stenting, history of interventional cardiology, drug-eluting stent, bioresorbable scaffolds.

✉anton-analeev@yandex.ru

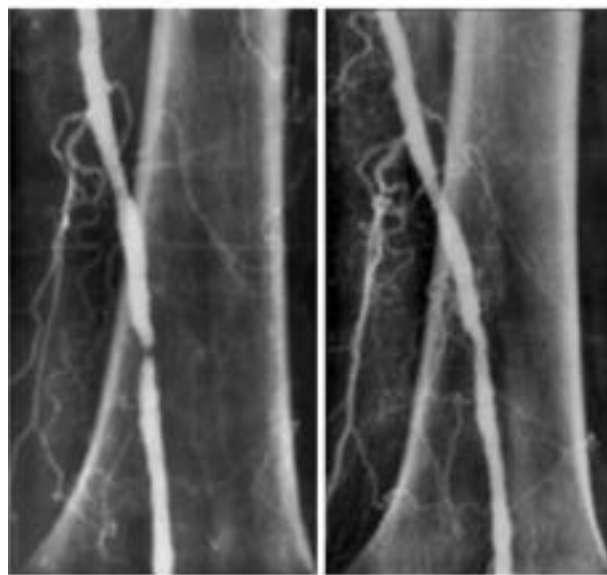
For citation: Analeev A.I., Semitko S.P. History and prospects of the development of coronary stenting (brief essay). Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 34–39.

До настоящего времени ишемическая болезнь сердца остается одной из основных причин смертности в развитых странах. Центральным звеном патогенеза ишемической болезни сердца является формирование атеросклеротических бляшек в коронарных артериях (КА). Атеромы при хроническом течении заболевания приводят к сужению просвета сосуда и как следствие – уменьшению объема кровотока, а в ряде случаев могут быть причиной острого коронарного тромбоза с развитием инфаркта миокарда (ИМ). В настоящее время существуют два основных метода хирургического лечения такого рода поражений: шунтирующие операции на открытом сердце и чрескожные вмешательства, выполняемые через пункционный артериальный периферический доступ.

Реконструктивная коронарная хирургия стала возможной с развитием ангиографии сердца. Первые прижизненные ангиограммы периферических сосудов были выполнены J.Berberich еще в 1923 г. Через 5 лет в 1928 г. E.Mo-piz в университете Лиссабона после нескольких неудачных попыток первым выполнил церебральную ангиографию, а год спустя его ученик R.dos Santos – первую контрастную аортографию. Мировая война, техническое несовершенство рентгеновского оборудования, отсутствие безопасных водорастворимых рентгенконтрастных веществ и хирургический артериальный доступ не способствовали быстрому развитию методов инвазивной ангиографии и, несмотря на первоначальные успехи, путь от периферической ангиографии до селективной катетеризации КА потребовал 30 лет. В 1959 г. M.Sones выполнил первую селективную коронарную ангиографию, а через 8 лет – в 1967 г. M.Judkins и K.Amplatz разработали новые стандарты методики коронарографии с использованием селективных катетеров для катетеризации венечных артерий, которые практически в неизменном виде используются в современной инвазивной кардиоангиологии.

Первый шаг от визуализации сосудистого поражения до его эндоваскулярного лечения сделал Ch.Dotter в 1964 г., выполнив успешное чрескожное бужирование критически стенозированной поверхностной бедренной артерии у больной 82 лет при помощи телескопической системы катетеров (рис. 1).

Рис. 1. Первая процедура Ch.Dotter. Ангиография до и после вмешательства.



Именно Ch.Dotter ввел в клиническую практику название этой процедуры – чрескожная чрезпросветная ангиопластика. Позже Ch.Dotter пытался применить для расширения просвета сосуда баллонный катетер Фогарти, который, к сожалению, не соответствовал техническим требованиям процедуры и не оправдал надежды автора методики. Создать необходимый баллон и сделать его инструментом №1 смог A.Gruntzig, выполнив серию успешных баллонных дилатаций периферических и магистральных артерий, A.Gruntzig «шагнул в будущее», когда в 1977 г. успешно осуществил коррекцию критического стеноза передней межжелудочковой артерии у 38-летнего мужчины при помощи баллонного катетера собственного изготовления. Несмотря на несовершенство техники на тот момент, результат ее оставался отличным на протяжении многих лет (рис. 2).

Рис. 2. Первая процедура A.Gruntzig. Ангиография до вмешательства (а), результат контроля через 10 лет (б).

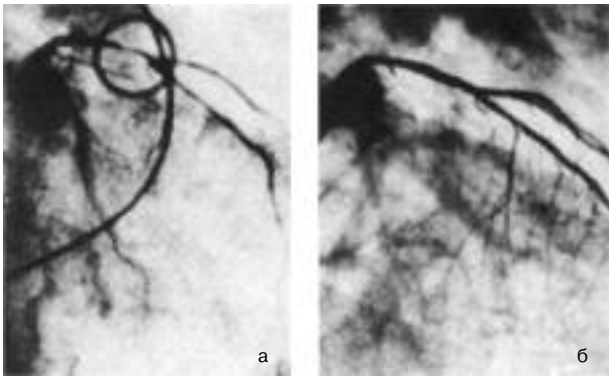
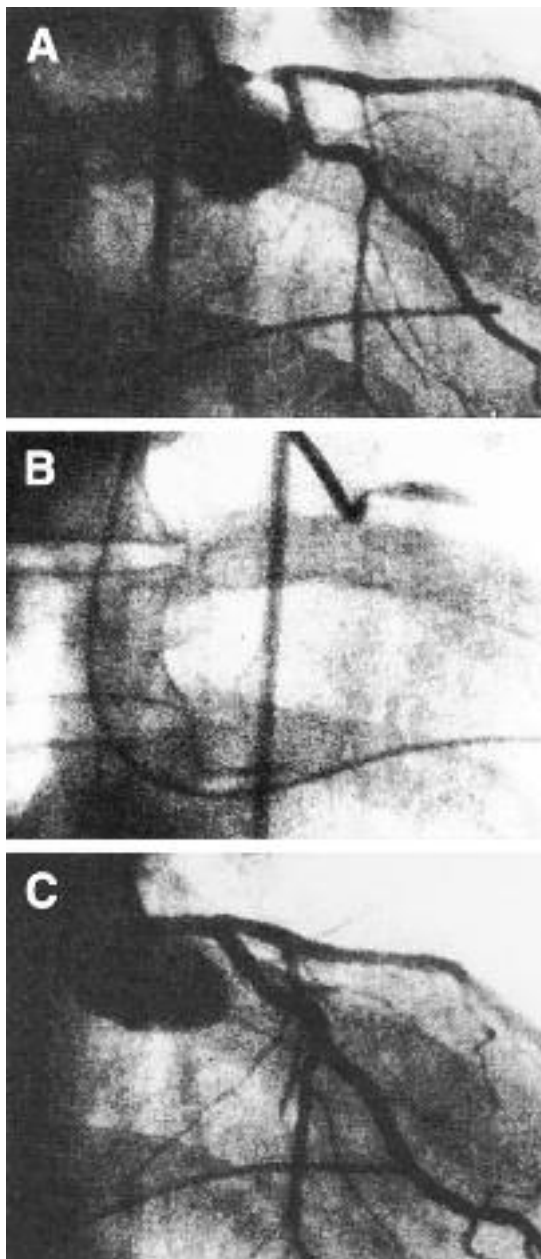


Рис. 3. Первые процедуры A.Gruntzig на СЛКА.



В том же 1977 г. A.Gruntzig выполнил первую эндоваскулярную коррекцию ствола левой КА (СЛКА) с хорошим ангиографическим результатом (рис. 3).

Благодаря таланту и работоспособности A.Gruntzig метод стремительно завоевал популярность и уже в 1979 г. G.Hartzler использовал баллонную ангиопластику для лечения острого ИМ.

Несмотря на обещающие результаты, серьезным ограничением новой методики были острые тромбозы в области ангиопластики, обусловленные развитием диссекции интимы или интрамуральной гематомы в стенке артерии, как и ряд прочих серьезных осложнений, требовавших экстренного хирургического вмешательства. Омрачали ближайшие и среднеотдаленные результаты баллонной ангиопластики так называемый эластический рекойл (эластическое сопротивление сосуда) и гиперплазия интимы, которые обуславливали развитие повторной обструкции (рестеноза) просвета сосуда.

Следующим логичным этапом в терапии стенозирующего коронарного атеросклероза стало внедрение в клиническую практику металлических армирующих каркасов – стентов. Сама идея имплантации внутрисосудистого каркаса принадлежит автору ангиопластики – Ch.Dotter, который опубликовал ее еще в 1964 г. Первый стент был имплантирован в 1987 г. J.Puel и U.Sigwart в Тулузе. Это был самораскрываемый Wallstent фирмы «Schneider AG». В 1991 г. технические недостатки системы привели к отказу от его производства. На смену пришел принципиально новый баллонрасширяемый стент конструкции Palmatz-Shatz («Johnson & Johnson»), разработанный в 1987 г. и ставший первым стентом, получившим одобрение Food and Drug Administration (FDA – Управление по контролю пищевых продуктов и лекарств в США). Использование стента Palmatz-Shatz привело к значительному снижению частоты «острых и подострых» окклюзий, позволило коррегировать угрожающие диссекции после баллонной дилатации, что снизило необходимость в экстренных кардиохирургических вмешательствах.

Конструкцию первых стентов: Palmatz-Shatz («Johnson & Johnson»), Flexstent («Cook»), Multi-Link («Advanced Cardiovascular Systems») и других отличали высокая металлонасыщенность и значительный диаметр доставляющего устройства. Высокая металлонасыщенность (более 20% от площади стентированного сегмента, при целевом современном значении 10–12%) приводила к значительному риску тромбоза. Для профилактики этого осложнения был предложен ряд схем агрессивной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии, которые, в свою очередь, увеличивали риск геморрагических осложнений. Частота развития «клинического» рестеноза в среднеотдаленном периоде после стентирования оставалась значительной и составляла более 30%. Учитывая эти ограничения, показанием к имплантации стентов I поколения было развитие «угрожающих» диссекций интимы и острой окклюзии сосуда после баллонной ангиопластики.

Уменьшение профиля (или диаметра) доставочных систем и конструктивных элементов стента, использование новых материалов, совершенствование дизайна протезов привели к улучшению результатов вмешательства и расширению показаний к применению стентирования. Постепенно улучшались характеристики доставляемости, снижалась металлонасыщенность, улучшалось качество обработки поверхности стента. Так, на смену проволочной металлической конструкции из высоколигированной медицинской стали 316L пришли так называемые матричные, а затем модульные стенты, изготовленные из кобальто- и платино-хромовых сплавов.

Для использования в клинической практике был предложен целый ряд оригинальных технических решений, направленных на снижение частоты развития рестеноза: покрытие стента инертным металлическим покрытием (золото, платина), углеродным покрытием, фосфорилхолином или гепарином. К сожалению, клиническое использо-

вание этих покрытий не привело к достоверному положительному результату.

Первым цитостатическим препаратом для предупреждения пролиферации гладкомышечных элементов в просвете стента стал сиролимус (рапамидин), использованный в стенте Cypher («Cordis») в 2002 г. Данные ряда рандомизированных исследований (RAVEL, SIRIUS, E-SIRIUS, C-SIRIUS, ISAR-DESIRE) убедительно продемонстрировали значительное снижение частоты рестеноза по сравнению с голметаллическими стентами без лекарственного покрытия. Следующим препаратом, показавшим свою эффективность, стал паклитаксел (стент Taxus, «Boston Scientific»).

Сиролимус (рапамидин) был описан C.Vézina и соавт. в 1975 г. и выделен из культуры грибка *Streptomyces hygroscopicus*, обитающего на острове Пасхи. Название «рапамидин» происходит от аборигенного названия острова Пасхи – Рапа-Нуи. Препарат был выпущен на рынок под названием «Rapamune» в 1999 г. Действие рапамидина заключается в ингибировании рецепторов mTOR-1 за счет связывания со специфическим цитозольным белком – иммунофилином (FK-связывающим белком-12 – FKBP-12), входящим в состав комплекса mTORC-1, и, таким образом, через ряд механизмов приводит к угнетению клеточной пролиферации, в частности, замедляет рост неоинтимы.

Паклитаксел – цитостатический препарат, выделенный из тиса коротколистного (тихоокеанского). Механизм его действия заключается в стабилизации микротрубочек и подавлении процесса их реорганизации в ходе митоза. Более поздние разработки включали в себя синтетические препараты преимущественно группы лимусов.

Несмотря на революционные достижения в борьбе с рестенозом (2006 г.), полимерные покрытия первых стентов с лекарством стали причиной редких сообщений о так называемых «поздних» и «очень поздних» (более года после имплантации) тромбозах. В числе причин этих грозных осложнений основными были признаны: невозможность эпителизации стента и развитие реакций гиперчувствительности замедленного типа к полимеру. Детальные морфологические исследования продемонстрировали, что полимерное покрытие стента и длительное воздействие цитостатика помимо прочего могут стать причиной дегенеративных изменений стенки артерии с формированием микро- и макроаневризм в области стентирования. Полученные результаты способствовали поиску новых резорбирующихся биополимеров, новых лекарственных препаратов, оптимальных доз и схем их высвобождения, как и способов нанесения лекарства на стент.

Современные стенты с лекарственным покрытием

Применяющиеся в настоящее время коронарные стенты являются баллонрасширяемыми. Стенты смонтированы на баллонном катетере, при помощи которого происходит доставка и имплантация каркаса в область целевого поражения. Одним из немногих исключений является самораскрывающийся стент Stentys («STENTYS S.A.»), выполненный из нитинолового сплава с памятью формы. Большинство современных баллонрасширяемых коронарных стентов выполняется из сплава кобальта и хрома. В ряде устройств используется сплав платины и хрома. Стент изготавливается путем лазерной резки из матрицы – цельной тонкостенной трубки соответствующего материала. Толщина балок (страт), форма получаемой ячейки и качество обработки матрицы напрямую влияют на свойства стента: радиальная и продольная устойчивость к деформации, гибкость и доставляемость... Все это и является предметом постоянного совершенствования. Например, толщина балок стентов снизилась в несколько раз и в ряде современных образцов составляет 75 мкм и менее. Длина и диаметр стентов варьируют в широких пределах и позволяют выполнить коррекцию просвета артерии минималь-

ного диаметра (2 мм) и пораженностью до 60 мм. На рынке также представлены «конические» стенты, уменьшающиеся в диаметре в дистальном направлении.

Большой вариативностью отличаются современные образцы стентов по типу активного антипролиферативного вещества и способу его нанесения на каркас. В соответствии с этими различиями существует несколько поколений стентов. Стенты I поколения: Cypher («Cordis») и Taxus (или рапамидин, «Boston Scientific»), в которых цитостатик (паклитаксел или сиролимус) являлся компонентом нерастворимого полимерного покрытия. Результатом такого технического решения стало значительное уменьшение частоты рестеноза, с одной стороны, и длительной недостаточной эндотелизации – с другой, которая, в свою очередь, могла быть причиной развития подострых и поздних тромбозов стента и дегенерации сосудистой стенки.

В стентах II поколения использовались биосовместимый полимер и новые цитостатики: зотаролимус в Resolute Endeavor («Medtronic») и эверолимус (Promus Element и Synergy, «Boston Scientific»), а также в стентах Xience («Abbott Vascular»). В стентах этого поколения было реализовано несколько дополнительных технических решений, таких как аблюминальное покрытие, применение биодеградируемых полимеров для покрытия и нанесение цитостатика непосредственно на металл стента без использования несущей полимерной платформы. Высокая биосовместимость и хорошие непосредственные и отдаленные результаты позволяют успешно применять эти стенты по сей день наряду с более современными образцами.

Технически логичным и клинически оправданным стало внедрение так называемого аблюминального покрытия – когда лекарство нанесено на внешнюю, обращенную к сосудистой стенке поверхность стента. Такое размещение препарата, по замыслу разработчиков, обеспечивает быструю эндотелизацию, эффективное предотвращение избыточной пролиферации неоинтимы и низкое количество побочных эффектов. Продолжением усилий, направленных на устранение описанных недостатков стентов I генерации, стало внедрение временного или рассасывающегося (биодеградируемого) полимерного покрытия в стентах Orsiro («Biotronic») и Nobori («Terumo»). Результаты их применения сравнимы с хорошо изученными стентами Promus Element («Boston Scientific») и Xience («Abbott Vascular»). На современном этапе стали появляться протезы, в которых реализована идея безполимерного покрытия аблюминальной поверхности стента лекарственным веществом, которым заполнены нанопоры, лакуны или «ниши» на поверхности стента, или пустотелые страты самого стента являются контейнером для лекарственного вещества. Эффективность и безопасность этого поколения устройств в настоящее время изучаются.

Вектор технического развития имплантируемых каркасов (или стентов) направлен на создание временных, «исчезающих» устройств, так как их серьезным недостатком на современном этапе является постоянное присутствие инородного тела в организме. Материал стента со временем подвергается коррозии, старению, под действием механических нагрузок протез может разрушаться, вызывая дополнительную травму стенки сосуда, развитие реакции иммунной системы в ответ на присутствие инородного тела, что может приводить к целому ряду нежелательных последствий, тем более когда необходимость в обеспечении каркасной функции уже не только не нужна, но и нежелательна. Исследования, проводимые с использованием внутрисосудистой визуализации, продемонстрировали, что частота мальпозиций (неполного прилегания участка стента к сосудистой стенке) достаточно высока даже при полном соблюдении техники имплантации и является одной из основных причин так называемых «очень поздних» тромбозов стента («very late stent thrombosis» – VLST).

Идеей нового поколения стентов стало создание полностью биodeградируемых устройств, «рассасывающихся» за определенное время, достаточное для сохранения нужного просвета сосуда и заживления сосудистой стенки. Успешное применение такого устройства позволяет полностью устранить субстрат отдаленных тромбозов и сохранить нормальную моторику сосудистой стенки. Биodeградируемые временные каркасы получили название «скаффолд» – от англ. scaffold, «строительные леса», которые разбираются после окончания строительных работ. В настоящее время разрабатываются два семейства скаффолдов – на основе поли-L-лактида (того же материала, из которого изготовлен рассасывающийся шовный материал) и магния. Первым клинически эффективным скаффолдом стал Absorb («Abbott Vascular»), изготовленный из поли-L-лактида с лекарственным антипролиферативным покрытием эверолимусом. Концепцией его применения является идея сосудистой репаративной терапии – трехкомпонентного поэтапного лечения сосуда. Первая фаза – реваскуляризация – соответствует функции обычного металлического стента с лекарственным покрытием. После того как необходимость в механической поддержке сосуда исчезает, наступает фаза восстановления и далее – растворения, когда биodeградируемый материал скаффолда подвергается резорбции, оставляя после себя интактную сосудистую стенку. Работоспособность идеи подтверждена рядом исследований с использованием внутрисосудистой оптической когерентной томографии, отражающей процесс лизирования балок стента и заживления стенки сосуда. Absorb стал первым устройством такого рода, получившим одобрение FDA. Факторами, ограничивающими его применение, становятся высокая стоимость, жесткие требования к условиям хранения и имплантации. Ограничением на современном этапе является то, что полимерный материал пока уступает современным сплавам в прочности, гибкости и эластичности. В связи с этим профиль балок скаффолда, необходимый для обеспечения требуемой радиальной устойчивости, значительно превышает показатели металлических стентов (150 мкм). По этой причине доставляемость скаффолда существенно уступает современным металлическим конструкциям. Применение скаффолдов пока ограничено при хронических окклюзиях, поражении СЛКА, выраженном кальцинированном поражении, а также бифуркационных стенозах и в сосудах малого диаметра. Скаффолды на основе магния активно разрабатываются фирмой «Biotronik». Первый представитель – AMS (Absorbable Metal Scaffold) – показал низкую эффективность, но в настоящее время представлен новый скаффолд на основе магния – Magmaris, успешно прошедший клинические испытания. Легко понять, что основные недостатки биodeградируемых скаффолдов, особенно полимерных, сходны с недостатками первых металлических стентов. В настоящее время продолжается работа над поиском оптимальных материалов и оптимизации конструкции устройств.

Современные стенты без лекарственного покрытия

Несмотря на всеобщее максимальное внедрение стентов с лекарственным покрытием, стенты без покрытия по-прежнему активно используются по всему миру, хотя область их применения все чаще ограничивается экстренными ситуациями. В течение длительного времени считалось, что стенты с лекарственным покрытием уступают стентам без покрытия в отношении подострых и поздних тромбозов, а также по частоте геморрагических осложнений на фоне длительной двойной дезагрегантной терапии. Это было связано с упомянутыми недостатками I поколения покрытых стентов. К настоящему времени ряд исследований убедительно показал отсутствие какого-либо

существенного преимущества непокрытых стентов в любом отношении, за исключением стоимости, которая нивелируется большей потребностью в повторных процедурах реваскуляризации.

Самораскрываемые коронарные стенты

Несмотря на то что первым имплантированным коронарным стентом был самораскрываемый Wallstent («Schneider AG»), результаты его использования оказались неоптимальны даже по меркам конца 1980-х годов. Самораскрываемый стент представляет собой конструкцию из сплава с памятью формы, «упакованную» (кримпированную) в доставочном устройстве. При высвобождении из системы доставки он принимает цилиндрическую форму. Ввиду технологических ограничений лишь недавно конструкция самораскрываемых стентов стала позволять использовать их в коронарных сосудах. Одним из их существенных преимуществ являются гибкость и высочайшая по сравнению с баллонрасширяемыми устройствами адаптивность по отношению к диаметру сосуда. Этот фактор особенно важен при имплантации стента в условиях ИМ и массивного тромбоза, когда последующий лизис тромба и увеличение диаметра сосуда приводят к формированию вторичной мальпозиции баллонрасширяемого стента с угрозой повторного тромбоза.

Одним и пока единственным примером самораскрываемых коронарных стентов является стент Stentys («STENTYS SA»).

Изолирующие стенты

Изолирующие стенты представлены стентами с покрытием, изготовленным из синтетического или биологического материала. Они могут быть использованы для лечения перфораций артерий, изоляции аневризм и модификации потока крови, для предупреждения массивной прогрузки тромботических масс и рыхлых компонентов атеросклеротической бляшки в просвет артерии через страты стента в случаях значительного тромбоза. К недостаткам такого рода стентов нужно отнести: ригидность устройства, низкую доставляемость, угрозу для кровотока по боковым ветвям, отходящим от области стентирования, и относительно высокую стоимость. Примером изолирующего стента является MGuard («InspireMD»). В его конструкции в качестве изолирующего материала используется нейлоновая сетка, что позволяет в некоторых случаях сохранить перфузию боковых ветвей.

Коронарные «бифуркационные» стенты

Эндоваскулярная коррекция атеросклеротических бифуркационных поражений является технически сложной и актуальной задачей. При имплантации стента в основной ствол артерии существует риск смещения атеросклеротической бляшки или тромба в устье крупной боковой ветви или компрометация ее устья из-за пластической деформации анатомических структур сосудистой стенки, что может сопровождаться развитием ишемического повреждения в бассейне боковой ветви как непосредственно в процессе процедуры, так и в отдаленном периоде наблюдения и ухудшать прогноз заболевания. Кроме того, до появления стентов с лекарственным покрытием частота рестенозов при лечении бифуркационных поражений была чрезвычайно высока. За время развития интервенционной кардиологии был предложен целый ряд способов коррекции бифуркационных поражений.

Классификация методов бифуркационного стентирования MADS

Был разработан ряд специализированных стентов для лечения бифуркационных поражений, например Tryton Side Branch Stent («Tryton Medical») и Axxess («Biosensors In-

ternational»), однако вопреки ожиданиям эти устройства не продемонстрировали ожидаемой эффективности. В последнее время происходит существенный сдвиг в сторону использования более простых техник бифуркационного стентирования, чаще обеспечивающих предсказуемый результат вмешательства.

Стентирование при поражении СЛКА

В течение длительного времени лечение поражения СЛКА считалось прерогативой кардиохирургов. Несмотря на первые успешные опыты А. Gruntzig, опубликовавшего первые два случая успешной коррекции резких стенозов СЛКА, в дальнейшем как непосредственные, так и отдаленные результаты вмешательств этой локализации были признаны неудовлетворительными. Вторая волна интереса к эндоваскулярной коррекции поражения СЛКА наступила после активного внедрения стентов с лекарственным покрытием и получения результатов исследования SYNTAX, продемонстрировавшего, что результаты стентирования СЛКА с использованием стентов с лекарственным антипролиферативным покрытием сравнимы с результатами аортокоронарного шунтирования. В настоящее время большинство поражений СЛКА, особенно при остром ИМ, может быть предметом эндоваскулярной коррекции с хорошим непосредственным и отдаленным результатом.

Перспективы дальнейшего развития коронарных стентов

В настоящее время продолжается поиск новых антипролиферативных препаратов. Помимо хорошо известных и широко применяемых эверолимуса и зотаролимуса исследования проходят и применяются биолимул, новолимул, миолимул. Кроме цитостатических препаратов, исследования проходят альтернативные виды покрытия, как, например, покрытие анти-CD34-антителами, которые обеспечивают захват эндотелиальных клеток-предшественников из кровотока и ускоренную эндотелизацию стента. Дальнейшее совершенствование полимерной платформы с аблюминальным нанесением препарата, поиск новых способов безполимерного покрытия стентов также являются предметом исследований. Концепция сосудистой репаративной терапии и временных биодеградируемых скаффолдов открывает новые горизонты специальности. Уже в наши дни проходят изучение новые платформы со значительным более низким профилем балок (до 100 мкм), сопоставимых с металлическими стентами. Это способно уменьшить лимитирующие факторы использования существующих на рынке устройств. Не вызывает сомнений, что уже в ближайшем будущем в распоряжении кардиолога появятся новые внутрисосудистые устройства и методы для максимально эффективного и безопасного лечения пациентов.

Литература/References

1. Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978; 1: 263.
2. Garg S, Serruys PW. Coronary stents: current status. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: S1–42.
3. Bauters C, Meurice T, Hamon M et al. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc Res* 1996; 31: 835–46.
4. Chandrasekar B, Tanguay JF. Platelets and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 555–62.
5. Clowes AW, Reidy MA, Clowes MM. Mechanisms of stenosis after arterial injury. *Lab Invest* 1983; 49: 208–15.
6. Yoshida Y, Mitsumata M, Ling G et al. Migration of medial smooth muscle cells to the intima after balloon injury. *Ann NY Acad Sci* 1997; 811: 459–70.
7. Bennett MR. In-stent stenosis: pathology and implications for the development of drug eluting stents. *Heart* 2003; 89: 218–24.
8. Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987; 316: 701–6.

9. De Feyter PJ, De Jaegere PP, Serruys PW. Incidence, predictors, and management of acute coronary occlusion after coronary angioplasty. *Am Heart J* 1994; 127: 643–51.
10. Serruys PW, Strauss BH, Beatt KJ et al. Angiographic follow-up after placement of a self-expanding coronary-artery stent. *N Engl J Med* 1991; 324: 13–7.
11. Serruys PW, De Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENESTENT study group. *N Engl J Med* 1994; 331: 489–95.
12. Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary-stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators. *N Engl J Med* 1994; 331: 496–501.
13. Hoffmann R, Mintz GS, Dussaillant GR et al. Patterns and mechanisms of in-stent restenosis. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1996; 94: 1247–54.
14. Chen MS, John JM, Chew DP et al. Bare metal stent restenosis is not a benign clinical entity. *Am Heart J* 2006; 151: 1260–4.
15. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med* 2002; 346: 1773–80.
16. Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003; 349: 1315–23.
17. Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 221–31.
18. Poon M, Marx SO, Gallo R et al. Rapamycin inhibits vascular smooth muscle cell migration. *J Clin Invest* 1996; 98: 2277–83.
19. Axel DJ, Kunert W, Goggelmann C et al. Paclitaxel inhibits arterial smooth muscle cell proliferation and migration in vitro and in vivo using local drug delivery. *Circulation* 1997; 96: 636–45.
20. Abizaid A. Sirolimus-eluting coronary stents: a review. *Vasc Health Risk Manag* 2007; 3: 191–201.
21. McFadden EP, Stabile E, Regar E et al. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. *Lancet* 2004; 364: 1519–21.
22. Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J* 2006; 27: 2784–814.
23. Camenzind E, Steg PG, Wijns W. Stent thrombosis late after implantation of first-generation drug-eluting stents: a cause for concern. *Circulation* 2007; 115: 1440–55. Discussion 1455.
24. Laskey WK, Yancy CW, Maisel WH. Thrombosis in coronary drug-eluting stents: report from the meeting of the circulatory system medical devices advisory panel of the food and drug administration center for devices and radiologic health, December 7–8, 2006. *Circulation* 2007; 115: 2352–7.
25. Schomig A, Neumann FJ, Kastrati A et al. A randomized comparison of antiplatelet and anticoagulant therapy after the placement of coronary-artery stents. *N Engl J Med* 1996; 334: 1084–9.
26. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001; 358: 527–33.
27. Morton AC, Crossman D, Gunn J. The influence of physical stent parameters upon restenosis. *Pathol Biol (Paris)* 2004; 52: 196–205.
28. Amin AP, Spertus JA, Cohen DJ et al. Use of drug-eluting stents as a function of predicted benefit: clinical and economic implications of current practice. *Arch Intern Med* 2012; 172: 1145–52.
29. Fajadet J, Wijns W, Laarman GJ et al. Randomized, double-blind, multicenter study of the endeavor zotarolimus-eluting phosphorylcholine-encapsulated stent for treatment of native coronary artery lesions: clinical and angiographic results of the ENDEAVOR-II trial. *Circulation* 2006; 114: 798–806.
30. Serruys PW, Silber S, Garg S et al. Comparison of zotarolimus-eluting and everolimus-eluting coronary stents. *N Engl J Med* 2010; 363: 136–46.
31. Stone GW, Midei M, Newman W et al. Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. *JAMA* 2008; 299: 1903–13.
32. Palmerini T, Biondi-Zoccai G, Della Riva D et al. Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. *Lancet* 2012; 379: 1393–402.
33. Windecker S, Serruys PW, Wandel S et al. Biolimus-eluting stent with biodegradable polymer versus sirolimus-eluting stent with durable polymer for coronary revascularization (LEADERS): a randomised non-inferiority trial. *Lancet* 2008; 372: 1163–73.
34. Regar E, Sianos G, Serruys PW. Stent development and local drug delivery. *Br Med Bull* 2001; 59: 227–48.
35. Park KW, Kang SH, Velders MA et al. Safety and efficacy of everolimus- versus sirolimus-eluting stents: a systematic review and meta-analysis of 11 randomized trials. *Am Heart J* 2013; 165: 241–50 e244.
36. Greenhalgh J, Hockenhull J, Rao N et al. Drug-eluting stents versus bare metal stents for angina or acute coronary syndromes. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 12: CD004587.
37. Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P et al. Long-term benefit-risk balance of drug-eluting vs. Bare-metal stents in daily practice: does stent diameter matter? Three-year follow-up of BASKET. *Eur Heart J* 2009; 30: 16–24.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аналеев Антон Игоревич – ассистент каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБУ ВПО ИПК. E-mail: anton-analeev@yandex.ru

Семитко Сергей Петрович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. рентгенэндоваскулярных и миниинвазивных методов диагностики и лечения ФГБУ ВПО ИПК, ГБУЗ ГКБ им. В.В.Вересаева. E-mail: semitko@mail.ru

Первый случай имплантации биорезорбируемого стентирующего каркаса Absorb при остром коронарном синдроме у ребенка со сложным врожденным пороком сердца

М.Г.Шматков, А.Е.Черногризов, А.А.Алленов, З.А.Морозов[✉], В.В.Базылев

ФГБУ Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии Минздрава России. 440071, Россия, Пенза, ул. Стасова, д. 6

Приведен клинический случай экстренной ангиопластики коронарной артерии с имплантацией биорезорбируемого стентирующего каркаса Absorb у ребенка 2 лет со сложным врожденным пороком сердца по поводу острого коронарного синдрома. Особенность данного случая состоит в исключительной редкости как выявления инфаркта миокарда, так и проведения первичного чрескожного коронарного вмешательства у детей данной возрастной группы. Кроме того, впервые у ребенка 2 лет в качестве стента использована система Absorb. В связи с уникальностью данного случая считаем целесообразным публикацию нашего наблюдения, уделяя особое внимание основным моментам в выборе тактики и техническим аспектам выполнения вмешательства.

Ключевые слова: врожденный порок сердца, инфаркт миокарда, стентирование, биорезорбируемый сосудистый каркас Absorb.

[✉]zolotarevka@yandex.ru

Для цитирования: Шматков М.Г., Черногризов А.Е., Алленов А.А. и др. Первый случай имплантации биорезорбируемого стентирующего каркаса Absorb при остром коронарном синдроме у ребенка со сложным врожденным пороком сердца. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 40–42.

The first case of Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation in child with complex congenital heart defect and acute coronary syndrome

M.G.Shmatkov, A.E.Chernogrivov, A.A.Allenov, Z.A.Morozov[✉], V.V.Bazylev

Federal Center for Cardiovascular Surgery of the Ministry of Health of the Russian Federation. 440071, Russian Federation, Penza, ul. Stasova, d. 6

We showed the clinical case of emergency coronary angioplasty with Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation in child 2 years old with complex congenital heart defect and acute coronary syndrome. The feature of this case was the exclusive rarities in detection of myocardial infarction and percutaneous coronary intervention in children of this age group. In addition, Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation was performed for the first time in child 2 years old. In view of uniqueness of this case we believe that our observation was appropriate and paid particular attention to the main approaches of tactics and technical aspects of the intervention.

Key words: congenital heart defect, myocardial infarction, stenting procedure, Absorb bioresorbable vascular scaffold.

[✉]zolotarevka@yandex.ru

For citation: Shmatkov M.G., Chernogrivov A.E., Allenov A.A. et al. The first case of Absorb bioresorbable vascular scaffold implantation in child with complex congenital heart defect and acute coronary syndrome. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 40–42.

Описание клинического случая

Девочка Ш. 2 лет поступила в ФГБУ «Федеральный центр сердечно-сосудистой хирургии» Минздрава России (Пенза) для проведения второго этапа хирургической коррекции врожденного порока сердца с диагнозом: атрезия легочной артерии (ЛА), 1-й тип, праволежащая аорта, дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП). Аномалия коронарных артерий – отхождение правой коронарной артерии от левого синуса Вальсальвы.

Ранее, 16.05.2013, была выполнена операция – создание мильбурнского шунта (рис. 1).

10.11.2014 была выполнена операция – реконструкция ветвей ЛА. Ввиду анатомии порока ДМЖП не был корректрован. Послеоперационный период протекал без особенностей.

Однако через 9 сут отмечается резкое ухудшение состояния в виде появления одышки, беспокойства и тахикардии. На электрокардиограмме выявлена депрессия сегмента ST 7–9 мм в отведениях с V₁ по V₆. По данным эхокардиографии отмечено появление зон нарушения локальной сократимости: акинез верхушки и передней стенки левого желудочка, акинез МЖП в апикальных отделах, акинез боковой стенки в апикальных отделах, акинез переднебоковой стенки в средних отделах, снижение фракции выброса с исходных 62 до 26%.

На исходной коронароангиографии был выявлен дефект контрастирования округлой формы (тромб) в

Рис. 1. 4D-реконструкция при мультиспиральной компьютерной томографии сердца с контрастированием у пациентки Ш. 2 лет. Состояние после операции по созданию мильбурнского анастомоза. Визуализированы: праволежащая аорта, анастомоз с ЛА (указан стрелками) на 2 см выше аортального клапана. Гипоплазированная левая ветвь ЛА (указана стрелкой).

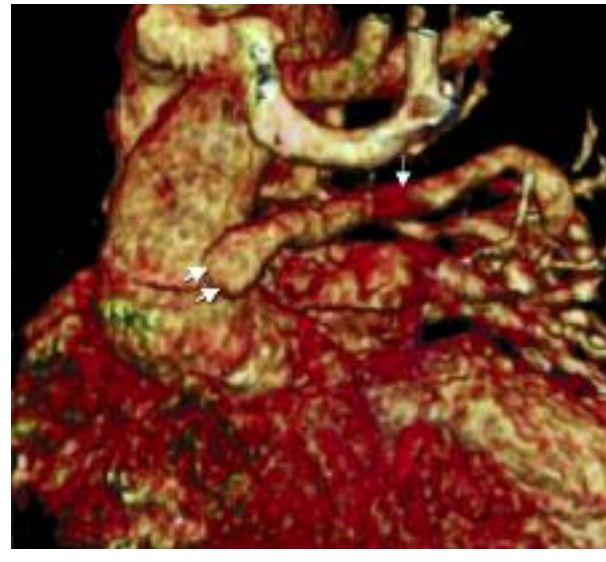


Рис. 2. Артериограмма передней нисходящей артерии (отходит отдельным устьем) пациентки Ш. с клиникой инфаркта миокарда. Стрелкой отмечен дефект контрастирования проксимального сегмента передней нисходящей артерии.

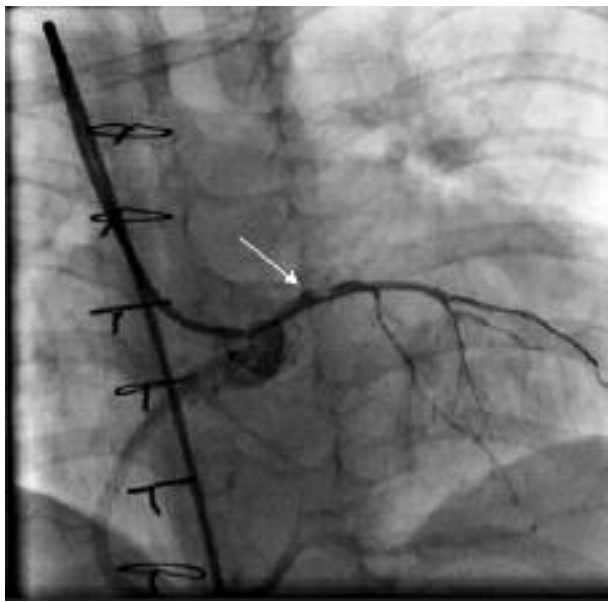
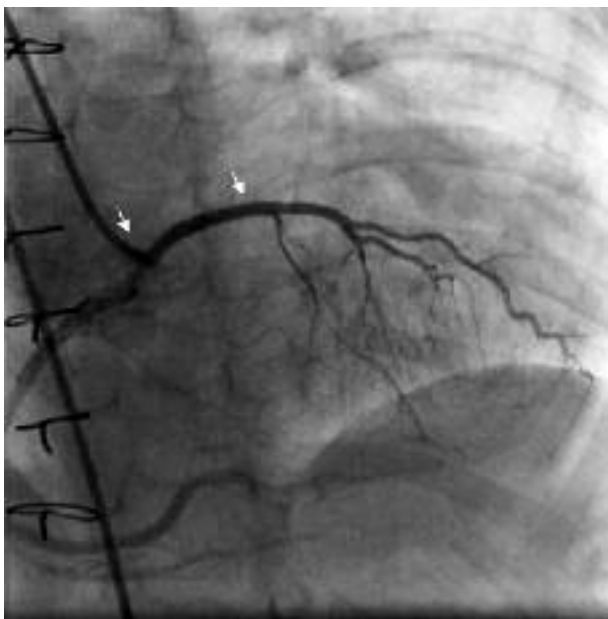


Рис. 3. Артериограмма передней нисходящей артерии пациентки Ш. после стентирования. Стрелками указаны границы каркаса Absorb 2,5×18 мм.



проксимальном отделе передней нисходящей ветви со снижением скорости кровотока по артерии (рис. 2).

После нескольких безуспешных попыток тромбоаспирации проведена имплантация Absorb 2,5×18 мм в проксимальный отдел передней нисходящей артерии (рис. 3). Назначена двойная антиагрегантная терапия.

В послеоперационном периоде отмечалась регрессия признаков ишемии миокарда. Фракция выброса увеличилась до 51%.

Обсуждение

Частота возникновения инфаркта миокарда у детей при хирургической коррекции врожденного порока сердца не превышает 0,1%. Этиология инфаркта миокарда у детей представлена аномалиями коронарных артерий, болезнью Кавасаки, миокардитами, стенозом клапана аорты, опухолями сердца, перинатальной асфиксией, ятрогенными повреждениями, эмболией в венечные сосуды [1].

В нашем случае возникновение острого коронарного синдрома могло быть связано с тромбозом из венозной системы через ДМЖП. Первичным источником тромба мог стать яремный катетер.

Первые публикации о реваскуляризации миокарда у детей датированы еще 1960–70-ми годами и были посвящены хирургическому методу. Однако летальность при проведении хирургической реваскуляризации миокарда у детей высока, а на фоне текущего инфаркта миокарда может достигать 40% [2]. Кроме того, частота неблагоприятных кардиальных событий уже в среднеотдаленном периоде, по разным данным, составляет 15–21%. Причинами являются гиперплазия неоинтимы, натяжение и истончение артерии в области анастомоза по мере роста ребенка [1].

Применение чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) у детей младшего возраста резко ограничено в основном малыми диаметрами целевой коронарной артерии и сосуда доступа. Однако выполнение ЧКВ в настоящее время представляется возможным даже в самой младшей возрастной группе. В последних публикациях предпочтение отдается стентам с лекарственным покрытием, что связано со стремлением к снижению вероятности возникновения рестеноза [3, 4].

Однако даже при отсутствии рестеноза по мере роста ребенка возможно возникновение ишемии миокарда в бассейне целевого сосуда. Дело в том, что диаметр просвета внутри стента, в отличие от соседних участков, не увеличивается по мере увеличения массы миокарда и потребности в увеличении объемного кровотока. По мере роста ребенка это может привести к нарастанию градиента в области вмешательства и, как следствие, к ишемии миокарда.

Теоретически такая проблема не возникла бы при отсутствии инородного тела (стента), ограничивающего увеличение просвета с ростом сосуда. Неоспоримо, что эластическое спадение и диссекция ограничивают применение простой баллонной дилатации. Поэтому чаще каркас в сосуде при ангиопластике необходим, но только на период репарации и для доставки в стенку сосуда антипролиферативного препарата.

На сегодняшний день подобными свойствами обладают биорезорбируемые (саморассасывающиеся) сосудистые каркасы Absorb производства компании «Эбботт». В настоящее время нами не было найдено публикаций, посвященных использованию биорезорбируемых каркасов в педиатрии. Мы полагаем, что использование биорезорбируемого стентирующего каркаса может представлять оптимальный вариант при ЧКВ у детей. Однако данная гипотеза нуждается в подтверждении в отдаленном периоде.

Литература/References

1. Viola N, Alghamdi A, Al-Radi O et al. Midterm outcomes of myocardial revascularization in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 139: 333–8.
2. Bor I. Myocardial infarction and ischaemic heart disease in infants and children. *Arch Dis Child* 1969; 44: 268–81.
3. Bratincsák A, Salkini A, El-Said HG, Moore JW. Percutaneous stent implantation into coronary arteries in infants. *Catheter Cardiovasc Interv* 2012; 79 (2): 303–11.
4. Schneider A, Johnson J, Taggart N et al. Percutaneous Coronary Intervention in Pediatric and Adolescent Patients. *Congenital Heart Disease* 2014; 9 (3): 228–34.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шматов Марк Георгиевич – зав. отд-нием рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ ФЦССХ

Черногривов Алексей Евгеньевич – д-р мед. наук, зав. детским кардиохирургическим отделением ФГБУ ФЦССХ

Алленов Алексей Александрович – врач отд-ния рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ ФЦССХ

Морозов Захар Анатольевич – врач отд-ния рентгенинтервенционных методов диагностики и лечения ФГБУ ФЦССХ. E-mail: zolotarevka@yandex.ru

Базылев Владлен Владленович – д-р мед. наук, глав. врач ФГБУ ФЦССХ

За рамками инвазивной кардиологии

А.Л.Верткин[✉], Г.Ю.Кнорринг

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

Инвазивная кардиология имеет большие перспективы в плане улучшения качества и прогноза жизни больных с ишемической болезнью сердца, но при всей ее значимости остается большой круг пациентов, которым проведение процедур реваскуляризации ограничено. Обоснованная медикаментозная терапия становится единственной альтернативой для этой категории больных, а для прошедших инвазивные манипуляции – многолетней. В этом плане перспективен активатор калиевых каналов препарат Кординик (никорандил) с доказательными исследованиями, подтвердившими его эффективность у пациентов с ишемической болезнью сердца.

Ключевые слова: реваскуляризация, ишемическая болезнь сердца, стенокардия, никорандил.

[✉]kafedrakf@mail.ru

Для цитирования: Верткин А.Л., Кнорринг Г.Ю. За рамками инвазивной кардиологии. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 43–48.

Beyond the scope of invasive cardiology

A.L.Vertkin[✉], G.Yu.Knorring

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

Invasive cardiology has a great opportunity to improve the quality of life and the prognosis of patients with ischaemic heart disease, but with all significance, revascularization procedures are limited in large group of patients. Optimal medical therapy becomes the only alternative option for this group of patients, and for patients who already survived invasive manipulation this procedure can last many years. The potassium channels activator Cordinik (nicorandil) has many statistically significant opportunities; the efficacy of this drug has been shown in patients with ischaemic heart disease.

Key words: revascularization, ischaemic heart disease, angina pectoris, nicorandil.

[✉]kafedrakf@mail.ru

For citation: Vertkin A.L., Knorring G.Yu. Beyond the scope of invasive cardiology. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 43–48.

Поставленные важнейшие социальные задачи, в том числе увеличение ожидаемой продолжительности жизни свыше 75 лет к 2030 г., невозможно решить без современных технологий в терапии ишемической болезни сердца (ИБС) и ее осложнений. Прежде всего это касается усовершенствования инструментария для чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ), появления стентов нового поколения с лекарственным покрытием. За последнее десятилетие число процедур коронарной ангиопластики достигло 440 манипуляций на 1 млн населения (рис. 1). Это позволило рассматривать ИБС в варианте стенокардии как хирургическую болезнь, требующую оперативного вмешательства.

Однако радужные перспективы интервенционной кардиологии в реальных условиях отечественной медицины не всегда достижимы. Они зависят от образованности больных, которые при возникновении симптоматики должны вовремя обратиться за медицинской помощью, подготовленности врачей скорой медицинской помощи и

поликлиник в оценке и правильной маршрутизации больных с неотложными состояниями и др.

Вместе с тем доказанные современными исследованиями и метаанализами преимущества ЧКВ перед только медикаментозной терапией при стабильной стенокардии ограничиваются лишь безусловным улучшением симптоматики в течение ближайших нескольких лет после манипуляции. Более того, результаты исследований COURAGE, BARI 2D, JSAP и последовавших за ними метаанализов заставили пересмотреть взгляды на безусловность хирургических вмешательств [3–5].

Накопились достоверные результаты влияния на прогноз заболевания целого ряда медикаментозных средств. Среди них:

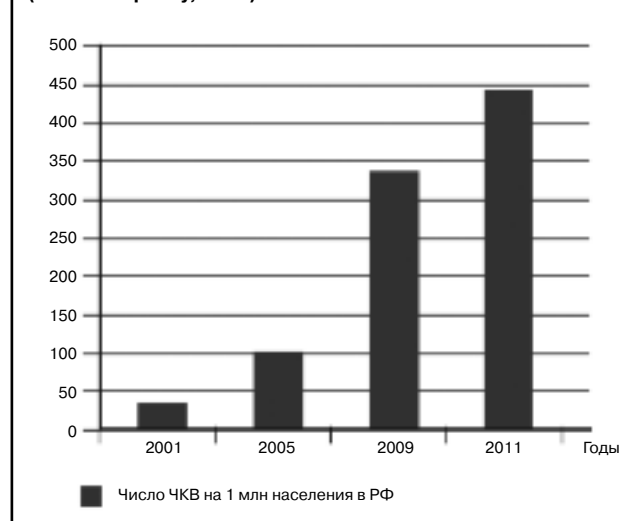
- Препараты, улучшающие прогноз заболевания:
 - антитромбоцитарные (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел);
 - статины;
 - блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.
- Препараты, влияющие на симптомы (антиангинальные):
 - β-адреноблокаторы (β-АБ);
 - блокаторы кальциевых каналов;
 - нитраты и нитратоподобные средства (молсидомин);
 - ивабрадин;
 - никорандил;
 - ранолозин;
 - триметазидин.

Все это позволило у больных со стабильной стенокардией выдвинуть ряд условий и новых показаний для хирургической реваскуляризации миокарда при стабильной стенокардии:

1. Отсутствие эффекта от комбинированной в оптимальных дозах медикаментозной терапии.
2. По результатам нагрузочных проб выявлены критерии высокого риска осложнений.
3. Минимальный риск вмешательства с учетом анатомических особенностей поражения коронарных артерий, клинических характеристик больного, операционного опыта, определяемых консилиумом врачей.

Известно, что абсолютных противопоказаний к стентированию коронарных артерий нет, за исключением невоз-

Рис. 1. Число процедур коронарной ангиопластики на 1 млн населения в Российской Федерации, 2001–2011 гг. (по Ю.А.Карпову, 2012).



возможности назначения антиагрегантной терапии в течение 3 мес перед планируемой операцией. Вместе с тем необходимо учитывать и относительные противопоказания:

- острая и хроническая почечная недостаточность (креатинин более 170);
- продолжающееся желудочно-кишечное кровотечение;
- лихорадка неясного генеза;
- нелеченый активный инфекционный процесс;
- острый инсульт;
- тяжелая форма анемии;
- злокачественная неконтролируемая артериальная гипертензия;
- выраженные электролитные нарушения;
- отсутствие контакта с пациентом в связи с психологическим состоянием или тяжелым заболеванием;
- тяжелая сопутствующая патология, при которой коронарография может осложнить течение заболевания;
- отказ пациента от необходимого дальнейшего лечения;
- дигиталисная интоксикация;
- документированная анафилактическая реакция на контрастное вещество;
- тяжелые заболевания периферических сосудов, затрудняющие доступ в сосудистое русло;
- декомпенсированная застойная сердечная недостаточность или отек легких;
- тяжелая коагулопатия на клапанном аппарате аорты.

Таким образом, достаточно большая когорта пациентов со стенокардией (по литературным данным, более 8 млн больных) оказываются вне поля интереса интервенционных кардиологов, что требует вынужденной оптимизации медикаментозной терапии.

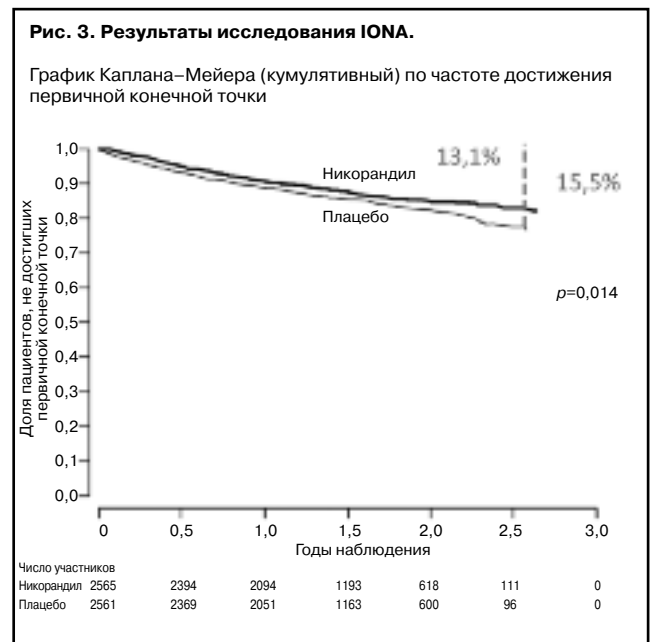
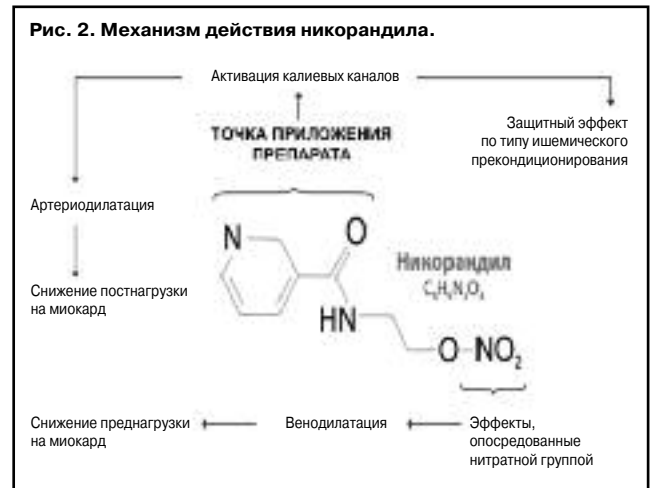
Одним из интересных феноменов, связанных с ИБС, является *кондиционирование миокарда*. В 1986 г. С.Мигу и соавт. [6] в экспериментах на сердце собак, находящихся под наркозом, установил, что повторные короткие эпизоды региональной ишемии адаптируют миокард к ишемии. Это проявлялось в поддержании уровня аденозинтрифосфата (АТФ) в миокарде и отсутствии признаков развития инфаркта миокарда (ИМ) у 6 из 7 собак. Подобная приспособительная реакция, или прекодиционирование сердца к противодействию ишемии и реперфузии, может быть обусловлена применением разных механических и фармакологических подходов [7]. В клинических условиях прекодиционирование напоминает известный феномен «прохождения через боль» [8]. Так, в части случаев больные при нагрузочных пробах испытывают стенокардию, но продолжают нагрузку, и через какое-то время боль прекращается. В других ситуациях утренний приступ стенокардии может не повториться при той же нагрузке в течение дня. Клинически это описывают терминами «феномен разминки» или «феномен разогревания» (warm-up) – повышение порога переносимости физической нагрузки при ее повторении через несколько минут (например, через 10 мин) [8, 9]. Это, по-видимому, обусловлено увеличением коронарного кровотока вследствие изменения просвета коронарного сосуда в месте критического стеноза и/или расширения (активации) коронарных коллатералей [10], а также, возможно, снижением потребности миокарда в кислороде вследствие уменьшения сократимости миокарда, тренирующим эффектом нагрузки и кондиционированием миокарда [11].

Тонкие механизмы этого явления изучены недостаточно, но проявляются они в изменении эффективности метаболических путей и поддержке ионного гомеостаза в ишемизированных миоцитах. Они запускаются образованием целого ряда триггеров: аденозина, брадикинина, оксида азота (NO), свободных радикалов кислорода и других [12, 13], взаимодействующих с рецепторами кардиомиоцитов и сосудистого эндотелия или прямо влияющих на активность ферментов. Это приводит к активации разных путей проведения внутриклеточного сигнала, в кото-

рых участвуют медиаторы и вторичные посредники кондиционирования. Наиболее типичными из них являются протеинкиназа С и АТФ-зависимые K^+ -каналы. Как правило, в результате улучшается энергетическое состояние ишемизированных кардиомиоцитов, уменьшается их перегрузка ионами Ca^{2+} , снижается повреждение митохондриальных мембран и сарколеммы [14]. Это обеспечивает лучшее выживание миокарда в условиях сниженного обеспечения энергетическими субстратами и кислородом [15].

Одним из новых препаратов антиангинального (антиишемического) действия с доказанным эффектом прекодиционирования миокарда является **никорандил**. Антиангинальный и антиишемический его эффекты связаны с сочетанием в нем свойств органических нитратов и способности активировать АТФ-зависимые калиевые каналы. Никорандил эффективно уменьшает ишемию миокарда, обеспечивая снижение пред- и постнагрузки на левый желудочек (ЛЖ) при минимальном влиянии на гемодинамику. Открывая АТФ-зависимые калиевые каналы митохондрии, никорандил полностью воспроизводит защитный эффект ишемического прекодиционирования, способствует энергосбережению в сердечной мышце и предотвращает необратимые клеточные изменения в условиях ишемии и реперфузии [16, 17].

Доказано также, что никорандил способен уменьшать частоту возникновения аритмий [18], снижать агрегацию тромбоцитов [19], стабилизировать коронарную бляшку [20], способствовать снижению выраженности свободнорадикально-



го окисления [21], нормализовать функцию эндотелия [22] и симпатическую нервную активность в сердце [23, 24].

Никорандил – нитратное производное никотинамида. С одной стороны, он является донатором NO и при низких фармакологических дозах, подобно пролонгированным нитратам, вызывает преимущественно дилатацию крупных сосудов, снижая тем самым преднагрузку на ЛЖ. С другой стороны, молекула никорандила содержит фрагмент витамина PP (остаток амида никотиновой кислоты), который при более высоких концентрациях открывает АТФ-зависимые калиевые каналы гладкомышечных клеток сосудов и приводит к артериодилатации преимущественно мелких сосудов, снижая постнагрузку на ЛЖ (рис. 2). Таким образом, никорандил эффективно уменьшает ишемию миокарда – обеспечивает одновременное снижение пред- и постнагрузки на ЛЖ при минимальном влиянии на гемодинамику и не имеет многих недостатков, характерных для стандартных противоишемических средств.

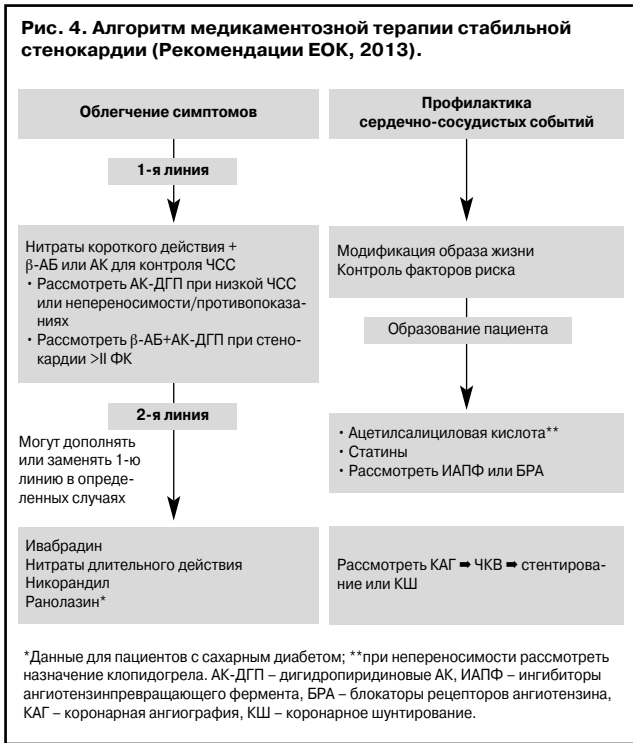
Основными преимуществами никорандила при применении у больных с ИБС являются: уменьшение ишемии миокарда, менее выраженное влияние на гемодинамику, частоту сердечных сокращений (ЧСС), отсутствие влияния на проводимость и сократимость миокарда, липидный обмен и метаболизм глюкозы, при длительном применении – отсутствие развития толерантности и улучшение прогноза. Максимум гемодинамических эффектов никорандила наблюдается через 1–2 мин после внутривенного введения или через 30–60 мин после однократного приема внутрь в дозе 20–40 мг и продолжается в течение 12 ч после приема 40–60 мг.

Клинические преимущества никорандила в сравнении с нитратами длительного действия связаны с тем, что около 60% пациентов, принимающих нитраты, имеют полную или частичную толерантность к ним. При регулярном приеме обычных таблеток изосорбида динитрата (нитросорбида) по 10–30 мг 4 раза в день в течение 6 нед при стабильной стенокардии напряжения у части больных (примерно у 20%) к концу этого срока эффект может полностью исчезать (развитие полной толерантности к препарату), у части больных эффект ослабевает, но остается клинически значимым, у части больных (примерно у 40%) признаков ослабления эффекта препарата не отмечается [16]. Развитие толерантности при приеме изосорбид-5-мононитрата в дозах 20–40 мг/сут отмечается уже через неделю [16, 20]. При длительном приеме никорандила в рекомендуемых терапевтических дозах развития толерантности не наблюдается.

Впервые препарат был синтезирован и запатентован в Японии в 1976 г. и с 1984 г. используется как антиангинальное средство. С 1994 г. никорандил стал применяться в Европе. В 2009 г. никорандил зарегистрирован и производится в России под торговым названием Кординик (компания ПИК-ФАРМА).

Ставшее уже классическим крупное исследование IONA (the Impact Of Nicorandil in Angina) 2002 г. было посвящено оценке влияния никорандила на коронарные события у пациентов со стабильной стенокардией [25]. Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование проводилось на базе более 200 исследовательских центров, включало 5126 пациентов с ИБС (стабильная стенокардия напряжения), которые получали оптимальную медикаментозную терапию: β-АБ (57%), блокаторы медленных кальциевых каналов (55%), пролонгированные нитраты (77%), статины (57%), антиагреганты (88%); возраст мужчин 45 лет и старше, женщин – 55 лет и старше; никорандил назначали по 10 мг 2 раза в сутки, через 2 нед по 20 мг 2 раза в сутки, длительность приема от 1 до 3 лет, медиана 1,6±0,5 года. Доказано, что никорандил снижает на 17% риск смерти от ИБС, нефатального ИМ и внеплановой госпитализации в связи с

Рис. 4. Алгоритм медикаментозной терапии стабильной стенокардии (Рекомендации ЕОК, 2013).



сердечной болью у пациентов со стабильной стенокардией ($p=0,014$); рис. 3.

Полученные данные нашли свое отражение и в рекомендациях Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК): «Исследование IONA является фактически единственным, в котором удалось доказать положительное влияние антиангинальной терапии на прогноз ИБС» [26]. Препарат входит в Национальные рекомендации ВНОК по кардиоваскулярной профилактике в клинической практике 2011 г. Кроме того, никорандил рекомендован к применению в качестве препарата 2-й линии для симптоматической терапии пациентов со стабильной стенокардией напряжения. Также он рекомендуется для лечения больных с микроваскулярной стенокардией при неэффективности β-АБ и антагонистов кальция – АК (Рекомендации Европейского общества кардиологов – ЕОК по ведению больных со стабильной стенокардией, 2013; класс доказательности Ia, уровень B) [27]; рис. 4.

В одном из исследований сравнивалось влияние длительной терапии никорандилом и изосорбида динитратом на эндотелиальную функцию и развитие атеросклероза у больных с ИБС [28]. Включались пациенты с ангиографически подтвержденной ИБС, включая перенесших острый ИМ (ОИМ) более чем за 28 дней до скрининга, с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ ≥ 50%, артериальным давлением 160/95 мм рт. ст. и менее и не курящие более 2 мес в возрасте 58 ± 5 лет, которые получали никорандил (5 мг 3 раза в сутки, n=21) или изосорбида динитрат (20 мг 2 раза в сутки, n=21) перорально.

Продемонстрировано, что никорандил улучшает эндотелиальную функцию у больных с ИБС, в отличие от изосорбида динитрата (рис. 5).

Кроме того, никорандил снижает толщину комплекса интима–медиа, в отличие от изосорбида динитрата (рис. 6).

Результаты исследования (Е.Ю.Булахова и соавт., 2013), в котором сравнивалась эффективность применения Кординика у пациентов со стабильной стенокардией III функционального класса (ФК) [29], также доказали, что Кординик эффективнее снижает частоту приступов стенокардии, увеличивает толерантность к физической нагрузке по сравнению с изосорбида динитратом (рис. 7).

Неожиданным, но приятным нюансом исследования было то, что Кординик улучшает эректильную функцию (ЭФ)

Рис. 5. Влияние длительной терапии никорандилом и изосорбида динитратом на эндотелиальную функцию и развитие атеросклероза у больных с ИБС.

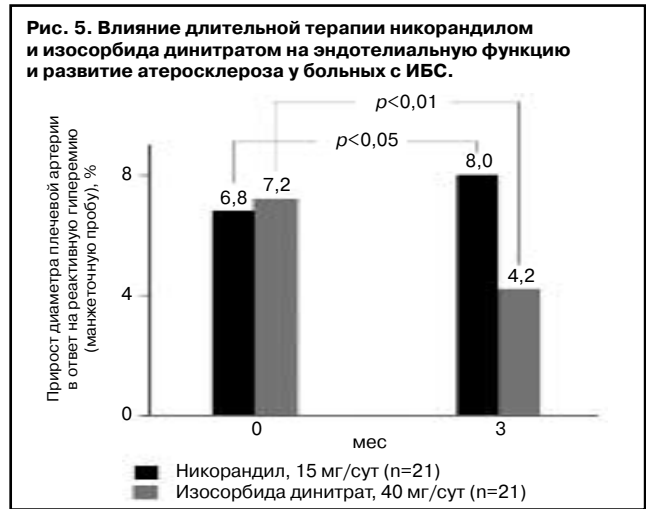


Рис. 6. Влияние терапии никорандилом на развитие и прогрессирование атеросклероза.



и увеличивает диаметр кавернозных артерий (ДКА) у больных с ИБС, в отличие от изосорбида динитрата (рис. 8).

Рандомизированные клинические исследования с использованием никорандила отечественного производства выявили дополнительные клинические эффекты у больных со стабильной стенокардией: добавление Кординика к стандартной терапии стабильной стенокардии в сравнении с добавлением изосорбида динитрата способствовало достоверному снижению концентрации высокочувствительного С-реактивного белка ($p=0,003$) и уровня фибриногена ($p=0,042$) на фоне приема розувастатина, что подтверждает положительное влияние никорандила на процессы редуцирования оксидативного повреждения и системного воспаления [28]. Применение Кординика у больных со стабильной стенокардией III ФК, осложненной сердечной недостаточностью с низкой ФВ ЛЖ, позволило не только получить более выраженный антиангинальный эффект, но и улучшить систолическую функцию сердца, уменьшить ремоделирование ЛЖ [30].

Наконец, эффекты никорандила на кондиционирование и метаболизм кардиомиоцитов оценены в исследовании OACIS (Osaka Acute Coronary Insufficiency Study), выполненном японскими учеными и посвященном оценке влияния терапии никорандилом на прогноз пациентов после ОИМ и ЧКВ с момента выписки из стационара [31]. В проспективное наблюдательное (обсервационное) контролируемое исследование (25 центров) включались пациенты, госпитализированные в течение 24 ч с момента развития ОИМ, выжившие после неотложного выполнения ЧКВ и выписанные из стационара (n=1846). Никорандил назначали перорально с момента выписки из стационара на все последующее время исследования – от 340 до 1088 дней, медиана 709 дней.

Результаты исследования продемонстрировали, что никорандил эффективно улучшает прогноз у пациентов с ОИМ и неотложным ЧКВ (рис. 9).

Рис. 7. Антиангинальная эффективность никорандила у пациентов со стабильной стенокардией напряжения III ФК.

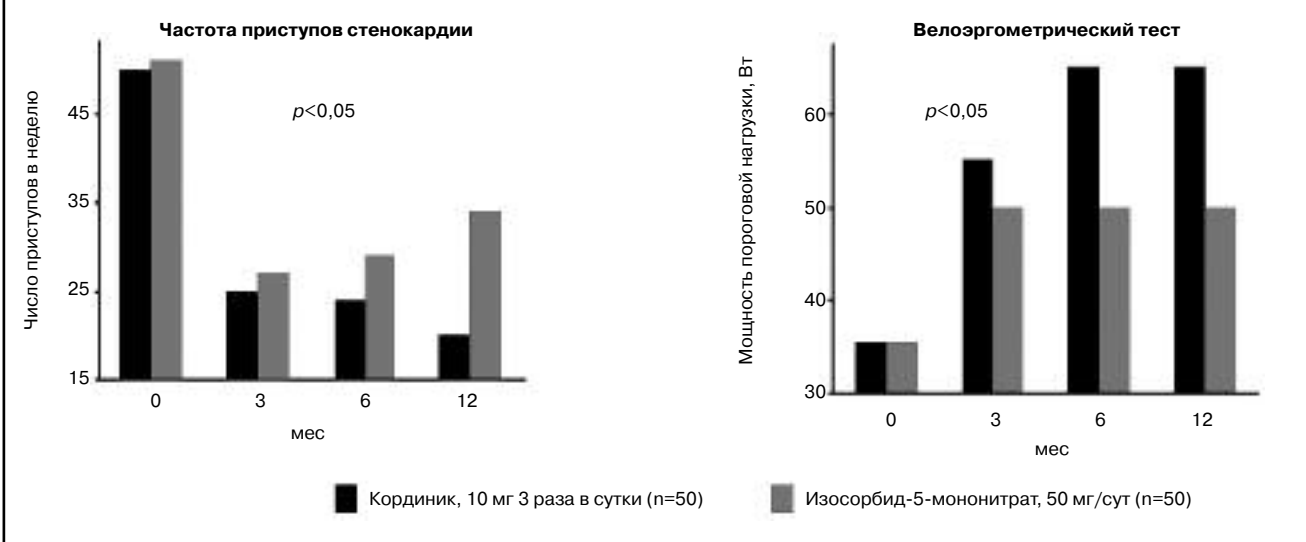
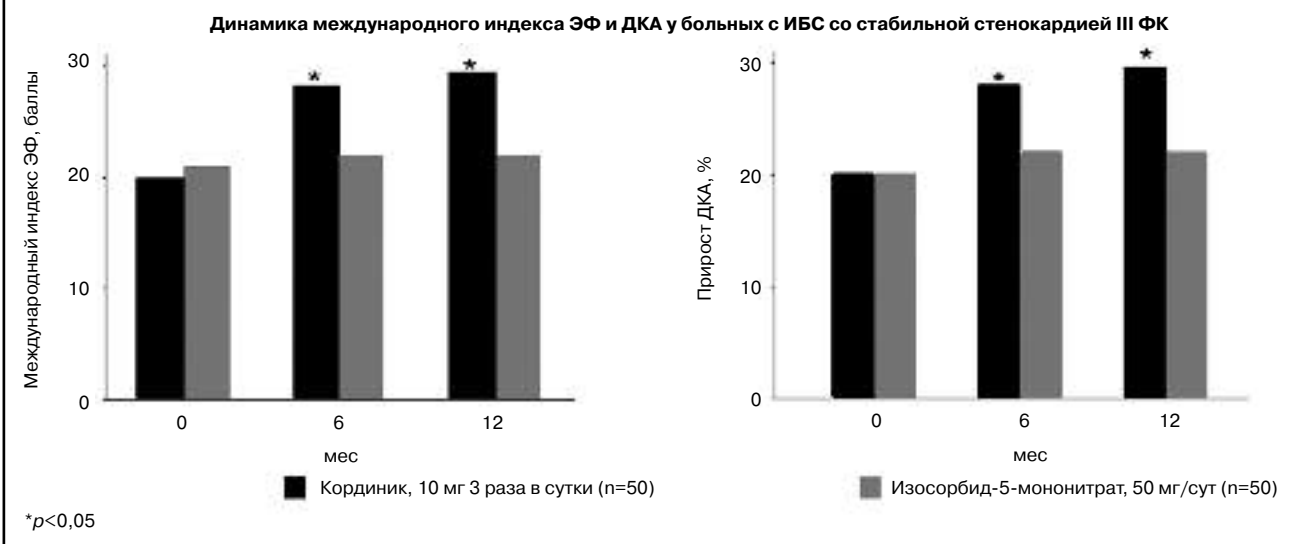


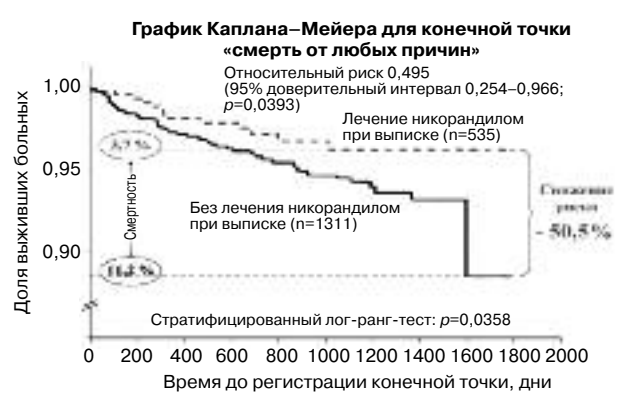
Рис. 8. Влияние никорандила на ЭФ у пациентов с ИБС.



Постишемическое кондиционирование и реперфузия миокарда в ходе ишемических атак или инвазивных вмешательств действуют на сходные метаболические пути, включая рецепторы клеточной поверхности, разнообразие протеинкиназные каскады, например киназный путь, защищающий от реперфузионного поражения (reperfusion injury salvage kinase – RISK pathway), передачу сигнала благодаря окислительно-восстановительным реакциям, изменениям митохондриальной проницаемости [32]. Отмеченное заключение опирается в основном на данные, полученные на животных и в клеточных моделях, но открывает широкие перспективы использования агентов кондиционирования в практике [32–34].

Благодаря широкой доказательной базе никорандил вошел также и в Национальные клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика» 2014 г. [35]. Кординик (компания ПИК-ФАРМА) применяется для профилактики приступов стенокардии (10–20 мг 2–3 раза в сутки) как в комбинации с препаратами 1-й линии при их недостаточной эффективности, так и в монотерапии (при противопоказаниях к применению или непереносимости β -АБ и АК). Кординик может также использоваться для купирования приступов стенокардии (20 мг под язык), что особенно важ-

Рис. 9. Эффективность никорандила у пациентов с ОИМ и неотложным ЧКВ.



но для больных с непереносимостью нитратов короткого действия.

Заключение

Сердечно-сосудистая патология сохраняет свою важность и как медицинская, и как социально значимая проблема. Возможности инвазивной кардиологии не до конца оценены, но, при всей ее значимости, остается большой круг пациентов, которым проведение этих манипуля-

ций невозможно. Грамотная обоснованная терапия становится единственным спасением этой категории больных, а для прошедших инвазивные манипуляции становится пожизненной. Одним из препаратов, имеющих серьезную доказательную базу для применения как у стентированных, так и у нестентированных больных с ИБС, является Кординик (никорандил) – активатор АТФ-зависимых калиевых каналов, зарекомендовавший себя как эффективное антиангинальное и антиишемическое средство, способное оказать положительное влияние на прогноз.

Литература/References

1. Барбараш Л.С., Артамонова Г.В., Мурашковский А.Л. и др. Организационные подходы к оказанию помощи пациентам с острым коронарным синдромом. Доктор.Ру. 2013; 6 (84): 24–8. / Barbarash L.S., Artamonova G.V., Murashkovskii A.L. i dr. Organizatsionnye podkhody k okazaniyu pomoshchi patientsam s ostrym koronarnym sindromom. Doktor.Ru. 2013; 6 (84): 24–8. [in Russian]
2. Буза В.В., Карпов Ю.А. Чрескожные коронарные вмешательства у больных стабильной ИБС – 2012. Рус. мед. журн. Кардиология. 2012; 25: 1270–4. / Buza V.V., Karpov Yu.A. Chreskozhnye koronarnye vmeshatel'stva u bol'nykh stabil'noi IBS – 2012. Rus. med. zhurn. Kardiologiya. 2012; 25: 1270–4. [in Russian]
3. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med 2007; 356: 1503–16.
4. Dagenais GR, Lu J, Faxon DP et al. Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) Study Group. Effects of optimal medical treatment with or without coronary revascularization on angina and subsequent revascularizations in patients with type 2 diabetes mellitus and stable ischemic heart disease. Circulation 2011; 123: 1492–500.
5. Nishigaki K, Yamazaki T, Kitabatake A et al. Japanese Stable Angina Pectoris Study Investigators. Percutaneous coronary intervention plus medical therapy reduces the incidence of acute coronary syndrome more effectively than initial medical therapy only among patients with low-risk coronary artery disease a randomized, comparative, multicenter study. JACC Cardiovasc Interv 2008; 1: 469–79.
6. Murry CE, Jennings RD, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. Circulation 1986; 74 (5): 1122–36.
7. Kharbanda RK. Cardiac conditioning: a review of evolving strategies to reduce ischemia-reperfusion injury. Heart 2010; 96: 1179–86.
8. Jaffe MD, Quinn NK. Warm-up phenomenon in angina pectoris. Lancet 1980; 2: 934–6.
9. Li JJ, Huang CX, Jiang H et al. Ischemic preconditioning detected by treadmill exercise tests in patients with stable angina. Angiology 2003; 54 (1): 45–50.
10. Kay IP, Kittelson J, Stewart RA. Collateral recruitment and "warm-up" after first exercise in ischemic heart disease. Am Heart J 2000; 140: 121–5.
11. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М: Медпресс-Информ, 2007; с. 212–3. / Aronov D.M., Lupanov V.P. Funktsional'nye proby v kardiologii. M: Medpress-Inform, 2007; s. 212–3. [in Russian]
12. Opie LH. Preconditioning and metabolic antiischemic agents. Eur Heart J 2003; 24: 1854–6.
13. Петрищев Н.Н., Шляхто Е.В., Цырлин В.А. и др. Роль свободных радикалов кислорода в механизмах локального и дистантного ишемического preconditionирования миокарда. Вестн. РАМН. 2006; 8: 10–5. / Petrishchev N.N., Shliakhto E.V., Tsyrlin V.A. i dr. Rol' svobodnykh radikalov kisloroda v mekhanizmaxh lokal'nogo i distantnogo ishemicheskogo prekontitsionirovaniia miokarda. Vestn. RAMN. 2006; 8: 10–5. [in Russian]
14. Hausenloy DJ, Ong SB, Yellon DM. The mitochondrial permeability transition pore as a target for preconditioning and postconditioning. Basic Res Cardiol 2009; 104 (2): 189–202.
15. Бойцов С.А. Патогенез хронической формы ишемической болезни сердца. В кн.: Руководство по атеросклерозу и ишемической болезни сердца. Под ред. Е.И.Чазова и др. М.: Медиа Медика, 2007; с. 330–48. / Boitsov S.A. Patogenez khronicheskoi formy ishemicheskoi bolezni serdtsa. V kn.: Rukovodstvo po aterosklerozi i ishemicheskoi bolezni serdtsa. Pod red. E.I.Chazova i dr. M.: Media Medika, 2007; s. 330–48. [in Russian]
16. Kinoshita M, Sakai K. Pharmacology and Therapeutic Effects of Nicorandil. Cardiovasc Drugs Ther 1990; 4: 1075–88.

17. Meany TB, Richardson P, Camm AJ et al. Exercise capacity after single and twice-daily doses of nicorandil in chronic stable angina pectoris. Am J Cardiology 1989; 63: 66–70.
18. Airaksinen KE, Huikuri HV. Antiarrhythmic effect of repeated coronary occlusion during balloon angioplasty. J Am Coll Cardiol 1997; 29 (5): 1035.
19. Sakamoto T, Kaikita K, Miyamoto S et al. Effects of nicorandil on endogenous fibrinolytic capacity in patients with coronary artery disease. Circ J 2004; 68: 232–56.
20. Izumiya Y, Kojima S, Araki S et al. Long-term use of oral nicorandil stabilizes coronary plaque in patients with stable angina pectoris. Atherosclerosis 2011; 214 (2): 415–21.
21. Markham A, Plosker GL, Goa KL. Nicorandil. An updated review of its use in ischemic heart disease with emphasis on its cardio-protective effects. Drugs 2000; 60: 955–74.
22. Sekiya M, Sato M, Funada J et al. Effects of the long-term administration of nicorandil on vascular endothelial function and the progression of arteriosclerosis. J Cardiovasc Pharmacol 2005; 46 (1): 63–7.
23. Kasama S, Toyama T, Sumino H et al. Long-term nicorandil therapy improves cardiac sympathetic nerve activity after reperfusion therapy in patients with first acute myocardial infarction. J Nucl Med 2007; 48 (10): 1676–82.
24. Kasama S, Toyama T, Hatori T et al. Comparative effects of nicorandil with isosorbide mononitrate on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular function in patients with ischemic cardiomyopathy. Am Heart J 2005; 150 (3): 477.e1–477.e8.
25. The IONA Study Group. Effect of nicorandil on coronary events in patients with stable angina: the Impact Of Nicorandil in Angina (IONA) randomised trial. Lancet 2002; 359: 1269–75.
26. ВНОК. Рациональная фармакотерапия больных ССЗ. Российские рекомендации. Кардиоваск терапия и профилактика. 2009; 8 (6; Прил. 4): 12. / VNOK. Ratsional'naia farmakoterapiia bol'nykh SSZ. Rossiiskie rekomendatsii. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2009; 8 (6; Pril. 4): 12. [in Russian]
27. The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease. Eur Heart J 2013; 34: 2949–3003.
28. Резванова Ю.А., Адамчик А.С. Оценка антиишемической и кардиопротективной эффективности никорандила у пациентов со стабильной стенокардией. Кардиология. 2015; 8 (55): 21–5. / Rezvanova Yu.A., Adamchik A.S. Otsenka antiishemicheskoi i kardioprotektivnoi effektivnosti nikorandila u patsientov so stabil'noi stenokardiei. Kardiologiya. 2015; 8 (55): 21–5. [in Russian]
29. Булахова Е.Ю. и др. Клинические преимущества терапии никорандилом в сравнении с изосорбид-5-мононитратом у больных ИБС. Сердце. 2013; 12 (2): 83–7. / Bulakhova E.Yu. i dr. Klinicheskie preimushchestva terapii nikorandilom v sravnenii s izosorbid-5-mononitratom u bol'nykh IBS. Serdtse. 2013; 12 (2): 83–7. [in Russian]
30. Рябихин Е.А., Можейко М.Е., Красильникова Ю.А. и др. Дополнительные возможности в лечении ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса левого желудочка. Сердечная недостаточность. 2016; 17 (1): 3–9. / Riabikhin E.A., Mozheiko M.E., Krasilnikova Yu.A. i dr. Dopolnitel'nye vozmozhnosti v lechenii ishemicheskoi bolezni serdtsa, oslozhnennoi khronicheskoi nedostatochnost'iu s nizkoi fraktsiei vybrosa levogo zheludochka. Serdechnaia nedostatochnost'. 2016; 17 (1): 3–9. [in Russian]
31. Сакага Я. и др. Снижение смертности у больных после острого инфаркта миокарда, связанное с пероральной терапией никорандилом при выписке из стационара. Рос. кардиол. журн. 2012; 5 (97): 90–7. / Sakata Ya. i dr. Snizhenie smertnosti u bol'nykh posle ostrogo infarkta miokarda, svyazannoe s peroral'noi terapiie nikorandilom pri vypiske iz statsionara. Ros. kardiol. zhurn. 2012; 5 (97): 90–7. [in Russian]
32. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: united at reperfusion. Pharmacol Ther 2007; 116 (2): 173–91.
33. Granfeld A, Lefer DJ, Vinten-Johansen J. Protective ischemia in patients: preconditioning and postconditioning. Cardiovasc Res 2009; 83 (2): 234–46.
34. Van Vunren D, Lochner A. Ischemic preconditioning: from bench to bedside... Cardiovasc J Afr 2008; 19 (6): 311–20.
35. Национальные клинические рекомендации «Острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика». КардиоСоматика. 2014; 5 (Прил. 1). / Natsional'nye klinicheskie rekomendatsii «Ostryi infarkt miokarda s pod'emom segmenta ST elektrokardiogrammy: reabilitatsiia i vtorichnaia profilaktika». Cardiosomatics. 2014; 5 (Suppl. 1). [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вертин Аркадий Львович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: kafedrakf@mail.ru
Кнорринг Герман Юрьевич – канд. мед. наук, доц. каф. терапии, клин. фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова. E-mail: kafedrakf@mail.ru

Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола

Г.А.Батищева¹, О.А.Мубаракшина^{✉1}, Е.И.Курбатова²

¹ФГБОУ ВО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н.Бурденко Минздрава России. 394036, Россия, Воронеж, ул. Студенческая, д. 10;

²БУЗ ВО Воронежская городская клиническая поликлиника №7. 394051, Россия, Воронеж, ул. Писателя Маршак, д. 1

При назначении практикующим врачом фармакотерапии всегда встает выбор между оригинальным препаратом и его воспроизведенными копиями. Поэтому крайне важными являются вопросы взаимозаменяемости оригинальных и генерических препаратов, нюансы исследования их фармацевтической, фармакокинетической и терапевтической эквивалентности. На примере анализа сравнительных исследований оригинального и воспроизведенного бисопролола показано, что, несмотря на одинаковое международное непатентованное наименование, основные и нежелательные эффекты бренда и генериков могут отличаться. Приоритет при лечении социально важных кардиологических заболеваний следует отдавать оригинальным препаратам с хорошей доказательной базой.

Ключевые слова: оригинальный лекарственный препарат, воспроизведенный лекарственный препарат, бренд, генерик, биоэквивалентность, терапевтическая эквивалентность, бисопролол, Конкор.

[✉]mubarakshina@mail.ru

Для цитирования: Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Курбатова Е.И. Оригинальные и воспроизведенные лекарственные препараты в кардиологии: проблемы взаимозаменяемости препаратов бисопролола. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 50–54.

Original and reproduced drugs in cardiology: the problem of interchangeability of bisoprolol

G.A.Batishcheva¹, O.A.Mubarakshina^{✉1}, E.I.Kurbatova²

¹Voronezh State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 394036, Russian Federation, Voronezh, ul. Studencheskaia, d. 10;

²Voronezh City Clinic №7. 394051, Russian Federation, Voronezh, ul. Pisatel'ia Marshaka, d. 1

The medical practitioner should always choose between the original drugs and the reproduced copies when appointing pharmacotherapy. The issues concerning the interoperability between original and generic drugs, the results of pharmaceutical, pharmacokinetic and therapeutic equivalence studies were extremely important. We showed that, despite the identical international nonproprietary name, the main side effects of the brand name and generics might differ according to the analysis of comparative studies of the original and reproduced bisoprolol. The priority in the treatment of important cardiac diseases should be given to the original drugs, based on the principles of evidence-based medicine.

Key words: the original drug, reproduced drug, brand, generics, bioequivalence, therapeutic equivalence, bisoprolol, Concor.

[✉]mubarakshina@mail.ru

For citation: Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Kurbatova E.I. Original and reproduced drugs in cardiology: the problem of interchangeability of bisoprolol. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 50–54.

В настоящее время во всем мире отмечается тенденция к широкому использованию воспроизведенных лекарственных препаратов (генериков) вместо оригинальных. Считается, что применение генерических средств существенно сокращает затраты на здравоохранение.

Однако в настоящее время существуют некоторые противоречия между требованиями, предъявляемыми к воспроизведенным лекарственным средствам (ЛС) врачами и пациентами, и рекомендациями регуляторных органов, регистрирующих ЛС. Европейские эксперты из Европейского агентства по лекарственным средствам определяют генерик как препарат с тем же качественным и количественным составом действующего вещества и в той же фармацевтической форме, что и оригинальный препарат, демонстрирующий биоэквивалентность референтному (эталонному) ЛС при проведении тестов на биодоступность [1].

Используя генерик, врач и пациент предполагают его полную терапевтическую эквивалентность оригинальному препарату [2]. При этом производители воспроизведенных препаратов также ссылаются на данные исследований эффективности и безопасности оригинальных препаратов. Предполагается, что возможное расхождение эффектов будет клинически незначимо. Однако основное отличие оригинального ЛС от генерика в большинстве случаев состоит именно в отсутствии полученных в клинических исследованиях сведений о терапевтической эффективности и безопасности препарата [3]. Разрешение на выпуск и

распространение генерического ЛС основывается на предположении, что его терапевтическая эффективность и безопасность будут воспроизведены при соблюдении эквивалентности с оригинальным препаратом по фармацевтическим и фармакокинетическим признакам: всасыванию, распределению, метаболизму и выведению активного компонента препарата.

Лекарственные препараты считаются фармацевтическими эквивалентами в том случае, когда они не отличаются по составу активных ингредиентов, имеют один способ введения и одну лекарственную форму [4], но фармацевтический эквивалент может отличаться от оригинала по таким характеристикам, как пространственная конфигурация молекулы, состав вспомогательных веществ, срок хранения. Одним из главных методов подтверждения фармацевтической эквивалентности является тест на растворимость [5]. Практика показывает, что далеко не все генерические препараты успешно преодолевают данный тест.

В целом создание ЛС, абсолютно идентичного оригинальному препарату, с технологической точки зрения является достаточно сложной задачей. Это связано с возможными различиями в производстве действующего вещества, что может приводить к изменению размера частиц, разному соотношению изомеров, кристаллических и аморфных форм. Во многих случаях бренды и генерики различаются по составу и количественному содержанию примесей, а также по составу вспомогательных веществ. Могут быть отличия и в процессе производства готовых лекарственных форм. В результате всех этих факторов оригинальные и

воспроизведенные препараты могут серьезно различаться как по терапевтической эффективности, так и по составу. Это подтверждается в ряде сравнительных исследований, проводившихся в последнее годы [2, 6].

Фармакокинетическая эквивалентность, или биоэквивалентность, является основным видом медико-биологического контроля генериков, не отличающихся содержанием действующих веществ и лекарственной формой от соответствующих оригинальных ЛС [6].

Биоэквивалентными признаются два препарата, если они обладают одинаковой степенью и скоростью всасывания, распределения и вывода ЛС из организма в равных экспериментальных условиях. При исследованиях биоэквивалентности учитываются три основных фармакокинетических параметра: биодоступность, максимальная концентрация в плазме крови и время достижения максимальной концентрации от приема препарата. Исследования оригинального и воспроизведенного препаратов производятся при приеме в одинаковых дозах и лекарственных формах на основании определения концентрации в жидкостях и тканях организма [5].

Обычно биоэквивалентность изучают при помощи рандомизированного перекрестного метода на 18–24 здоровых добровольцах. Каждый испытуемый последовательно получает исследуемый препарат и препарат сравнения, или наоборот. Биоэквивалентность, как правило, изучается при однократном введении препарата. Считается, что 90% значений площади под кривой генерика не должны выходить за пределы 80–125% от тех же показателей для оригинального препарата. Для показателей максимальной концентрации в плазме крови, характеризующихся большей вариабельностью, эти пределы составляют 75–133%. Если это условие соблюдается, то делается вывод о биоэквивалентности препаратов [6].

К недостаткам исследований биоэквивалентности можно отнести и тот факт, что они проводятся преимущественно на здоровых добровольцах и при однократном применении ЛС. Вместе с тем известно, что фармакокинетические характеристики ЛС могут меняться под влиянием заболевания и индивидуальных особенностей пациента [2]. При определении биоэквивалентности изучается действие разовых доз препаратов, а при регулярном применении параметры фармакокинетики некоторых препаратов могут существенно меняться [7].

Исследование биоэквивалентности не всегда позволяет выявлять все метаболиты лекарственных препаратов. Между тем многие из них могут обладать собственной фармакологической активностью [8]. Обычно при определении биоэквивалентности не учитывается наличие примесей и наполнителей. В то же время содержание их в оригинальном препарате и генерике может быть различным, а значит, возможны нежелательные побочные эффекты ЛС [9].

Таким образом, *исследование биоэквивалентности лишь предполагает, что воспроизведенные препараты фармакокинетически эквивалентны оригиналу и обеспечивают одинаковую эффективность и безопасность фармакотерапии* [6, 10, 11].

В связи с этими данными в последнее время все чаще высказывается мнение о том, что группа генериков неоднородна, часть из них отлична от оригинальных препаратов, что в ряде случаев требует учета особенностей дозирования. При смене терапии с оригинального препарата на генерик, с генерика на оригинальный препарат или с генерика на генерик у пациентов возможно развитие клинически значимых проблем. **Терапевтически эквивалентными лекарственными препаратами** могут считаться только в том случае, если они фармакокинетически эквивалентны, имеют одинаковый клинический эффект и профиль безопасности при использовании их в соответствии с указаниями инструкции [2, 12].

Особенно велик риск недостаточной терапевтической эффективности и нежелательных побочных явлений в случаях применения очень дешевых препаратов. Лишь надлежащий контроль сырья, процессов производства и готового продукта на разных стадиях обеспечивает адекватное качество генерических средств.

В значительной степени качество генериков определяется качеством субстанции действующего вещества, но свою роль могут играть и вспомогательные вещества. Изменения данных компонентов в скопированных препаратах могут приводить к возникновению токсических, аллергических и других нежелательных реакций, а также лекарственных взаимодействий, нехарактерных для соответствующего оригинального препарата. В ряде исследований также было показано, что вспомогательные вещества не являются индифферентными в отношении эффективности ЛС. В случае несовместимости действующего вещества со вспомогательными компонентами возможно развитие непредсказуемого ответа на прием препарата [6].

Кроме того, неправильно выбранное вспомогательное вещество может снижать стабильность препарата при хранении. Это может приводить как к нежелательным реакциям, вызванным продуктами разрушения препарата, так и к существенному снижению эффективности в результате уменьшения количества действующего вещества [4].

В ряде работ показано, что различия в терапевтической эффективности и переносимости оригинальных и воспроизведенных препаратов могут нивелировать фармакоэкономические преимущества генериков перед оригинальными препаратами. Так, к примеру, ежегодно около 20 тыс. случаев госпитализаций в США и Канаде являются последствием замены оригинального амиодарона на его копии. При этом расходы, связанные с данными дополнительными госпитализациями, могут значительно превышать суммы, сэкономленные при закупке генериков [9].

В Европейском союзе и североамериканских странах в последние годы ужесточаются требования к регулированию состава, качества и количества вспомогательных веществ. Для них разрабатываются отдельные правила надлежащей производственной практики (GMP). Кроме того, для улучшения качества генериков в США в настоящее время разрабатывается программа, предназначенная для внедрения более эффективных методов определения эквивалентности ЛС. Именно поэтому производство по стандартам GMP и контроль за соблюдением этих стандартов являются одним из важнейших залогов качества генерика [13].

В целом проблема взаимозаменяемости оригинальных препаратов и генериков между собой еще недостаточно изучена. Эксперты Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) рекомендуют классифицировать генерические препараты на две категории:

- категория А – воспроизведенные препараты, терапевтическая эффективность которых сходна с оригинальными или рекомендуемыми ВОЗ препаратами для сравнения;
- категория В – генерики, которые в данный момент по разным причинам нельзя считать терапевтически эквивалентными соответствующим препаратам сравнения.

Подобная классификация генериков в США находится в свободном доступе на сайте Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США и публикуется в ежегодных справочниках [2, 12].

В России такая классификация отсутствует, как и база данных по результатам сравнительных исследований генериков между собой и с оригинальными препаратами, поэтому российскому врачу ориентироваться в выборе генериков достаточно затруднительно. Кроме того, производство по стандартам GMP на сегодняшний день внедрено лишь на относительно небольшом количестве отечественных фармацевтических предприятий. Этот факт еще больше затрудняет решение вопроса о взаимозаменяемости

генериков и их фармакоэкономических преимуществах в отношении оригинальных препаратов и друг друга [6].

Таким образом, согласно мнению современных экспертов, при несоблюдении требований к генерикам финансовые выгоды при закупке препарата могут обернуться дополнительными затратами. Они связаны с необходимостью применения более высоких доз препаратов, увеличением сроков госпитализаций, внеплановыми визитами к врачу, лечением нежелательных побочных эффектов ЛС и рядом других факторов [2, 6, 13].

Особенно актуальна **проблема взаимозаменяемости брендов и генериков в кардиологической практике**. Это обусловлено длительными сроками приема препаратов и серьезностью возможных осложнений при недостаточной эффективности фармакотерапии.

Примерами неодинаковой терапевтической эффективности могут быть исследования с различными препаратами кардиоселективного β_1 -адреноблокатора бисопролола.

Исследование «Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких» [14] показало, что только при использовании оригинального препарата Конкор достигается целевой диапазон частоты сердечных сокращений (ЧСС) и отмечается улучшение функции эндотелия. Генерик Бипрол не оказывал влияния на функцию эндотелия: отсутствовали значимые изменения эндотелийзависимой вазодилатации, а также концентрации в сыворотке метаболитов оксида азота.

Исходно у всех больных в этом исследовании имелись нарушения проходимости бронхов. Через 12 нед у пациентов, принимавших оригинальный бисопролол, показатели функции внешнего дыхания (ФВД) не изменились, что обусловлено высокой кардиоселективностью бисопролола (1:75). У пациентов, принимавших генерик, через 4 нед лечения значимой динамикой показателей ФВД не отмечалось, однако через 12 нед было зарегистрировано статистически значимое ухудшение показателей ФВД. Ухудшение бронхиальной проходимости при приеме генерика бисопролола могло быть обусловлено качеством субстанции и вспомогательных веществ. Таким образом, с целью предупреждения негативного влияния на бронхиальную проходимость больным с ишемической болезнью сердца (ИБС) и хронической обструктивной болезнью легких следует назначать оригинальный бисопролол [14–16].

Не так однозначен и тезис об экономической целесообразности использования генерических препаратов. Об этом говорят современные исследования, проводимые с применением методик фармакоэкономического анализа. Теоретически более низкая стоимость генерика должна повышать доступность лечения. Однако, согласно фармакоэкономическим исследованиям, фармакотерапия воспроизведенными препаратами не всегда экономически выгодна [17]. В частности, лечение с применением оригинального бисопролола (Конкор) обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта.

Примером служит исследование терапевтической эквивалентности препаратов бисопролола (Конкор и Бисогамма) у пациентов с мягкой и умеренной гипертензией в течение 6-недельной терапии [18]. Целевых цифр артериального давления при монотерапии Конкором через 6 нед лечения достигли 84% пациентов, Бисогаммой – 62%. При этом число пациентов, получавших высокую дозу Конкора (10 мг), было меньше в сравнении с генериком. Доля пациентов, которым пришлось добавить 2-й препарат с целью достижения контроля, в группе генерика составила 35%, а в группе Конкора – только 13%. В связи с данным фактом суммарные затраты на обеспечение необходимого гипотензивного эф-

фекта оказались ниже при лечении оригинальным препаратом, чем при применении генерика [18, 19].

В ходе сравнительного исследования терапевтической эквивалентности оригинального препарата бисопролола (Конкор) и двух его генериков Биола и Бипрола было показано, что при применении воспроизведенных ЛС частота развития побочных реакций в виде негативного влияния на проходимость бронхов была выше. Несмотря на то, что антиишемический и антигипертензивный эффекты бренда и генериков были сопоставимы, оригинальный препарат Конкор продемонстрировал большую степень улучшения функции эндотелия и лучшую клиническую эффективность в плане долгосрочных кардиоваскулярных эффектов. Проведенные расчеты позволяют сделать вывод о том, что препарат Конкор обладает и более высокой фармакоэкономической эффективностью по данным оценки таких показателей, как затраты на единицу прироста эндотелийзависимой вазодилатации и затраты на достижение пациентами целевой ЧСС [20].

Проводился также сравнительный клинико-экономический анализ оригинального препарата бисопролола (Конкор) и его генериков (Нипертен, Коронал) у больных с ИБС с фракцией выброса более 50%, перенесших острый коронарный синдром без подъема сегмента ST с исходом в стабильную стенокардию в сочетании с артериальной гипертензией 1–2-й степени и хронической сердечной недостаточностью I–IIА стадии I–III функционального класса. Длительность наблюдения составляла 6 нед. В исследовании оценивали адекватность терапии при помощи нагрузочного тредмил-теста, динамику ЧСС и рассчитывали соотношение затраты/эффективность.

В результате лечения во всех группах по результатам отмечено достоверное увеличение объема выполненной работы, увеличение продолжительности нагрузки и уменьшение времени восстановительного периода. При этом было выявлено, что Конкор снижал ЧСС более значительно в сравнении с генериками. Средняя доза β_1 -адреноблокатора в группе оригинального бисопролола была меньше, чем в группах генериков ($p < 0,05$). Фармакоэкономические расчеты степени снижения ЧСС и числа больных с положительным клиническим эффектом показали наименьшее соотношение затраты/эффективность для Конкора. Оригинальный бисопролол также оказался более экономически выгодным для уменьшения риска сердечно-сосудистых событий [21, 22].

Заключение

Таким образом, в условиях большого разнообразия рынка кардиологических лекарственных препаратов практикующий врач постоянно сталкивается с вопросом выбора между оригинальным и воспроизведенным ЛС. Более низкая стоимость генериков привлекательна, однако фармакоэкономические исследования показывают, что не всегда лечение воспроизведенными препаратами является более экономичным.

В частности, фармакотерапия с применением оригинального бисопролола обеспечивает меньшие затраты на достижение сопоставимого с генерическими препаратами эффекта. При этом доказано, что во многих случаях она более безопасна для пациентов с коморбидной патологией. Приоритетными препаратами для лечения столь социально важных заболеваний, как артериальная гипертензия и ИБС, остаются оригинальные препараты с объемной доказательной базой.

Литература/References

1. http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000211.jsp&mid=WC0b01ac0580031b0a
2. Хубиева М.Ю., Юргель Н.В., Ушкалова Е.А. и др. Проблемы качества и терапевтической эквивалентности дженериков. Здравоохранение. 2010; 11: 15–29. / Khu-

- bieva M.Iu., Iurgel' N.V., Ushkalova E.A. i dr. Problemy kachestva i terapevticheskoi ekvivalentnosti dzhenerikov. *Zdravookhranenie*. 2010; 11: 15–29. [in Russian]
3. Tschabitscher D, Platzer P, Baumgärtel C, Müllner M. Generic drugs: quality, efficacy, safety and interchangeability. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120 (3–4): 63–9.
 4. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Guidance for Industry, U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. 1997.
 5. Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств: методические указания Министерства здравоохранения и социального развития РФ от 10.08.2004 г. *Клин. фармакокинетика*. 2005; 1: 2–14. / Provedenie kachestvennykh issledovaniy bioekvivalentnosti lekarstvennykh sredstv: metodicheskie ukazaniia Ministerstva zdoravookhraneniia i sotsial'nogo razvitiia RF ot 10.08.2004 g. *Klin. farmakokinetika*. 2005; 1: 2–14. [in Russian]
 6. Марцевич С.Ю. Еще раз о проблеме взаимозаменяемости лекарств. Взгляд на дженерики с позиций доказательной медицины. *Кардиология сегодня*. 2014; 1 (17): 9–12. / Martsevich S.Iu. Eshche raz o probleme vzaimozameniaemosti lekarstv. Vzgliad na dzheneriki s pozitsii dokazatel'noi meditsiny. *Kardiologiya segodnia*. 2014; 1 (17): 9–12. [in Russian]
 7. Дроздецкий С.И. Оригинальные препараты и дженерики в кардиологии с позиций клинической практики. *Клин. фармакология и терапия*. 2005; 14 (3): 48–53. / Drozdetskiy S.I. Original'nye preparaty i dzheneriki v kardiologii s pozitsii klinicheskoi praktiki. *Klin. farmakologiya i terapiia*. 2005; 14 (3): 48–53. [in Russian]
 8. Марцевич С.Ю., Кутышенко Н.П., Деев А.Д. Как практическому врачу разобраться в многообразии дженериков. *Рос. кардиол. журн*. 2005; 1: 67–9. / Martsevich S.Iu., Kutishenko N.P., Deev A.D. Kak prakticheskomu vrachu razobrat'sia v mnogoobrazii dzhenerikov. *Ros. kardiol. zhurn*. 2005; 1: 67–9. [in Russian]
 9. Ревельский И.А. Способ сравнительной физиологической оценки фармацевтических субстанций и препаратов на их основе. *Вестн. Росздравнадзора*. 2009; 4: 48–51. / Revel'skii I.A. Sposob sravnitel'noi fiziologicheskoi otsenki farmatsevticheskikh substantsiy i preparatov na ikh osnove. *Vestn. Roszdravnadzora*. 2009; 4: 48–51. [in Russian]
 10. Raw AS, Lionberger R, Yu LX. Pharmaceutical equivalence by design for generic drugs: modified-release products. *Pharm Res* 2011; 28 (7): 1445–53.
 11. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and response to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 359–68.
 12. FDA, Electronic Orange Book. Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 20th Edition, 2000.
 13. Carrillo Norte JA, Postigo Mota S. Generic drugs: we must cut pharmaceutical spending but undertaking drug quality. *Rev Enferm* 2012; 35 (2): 10–9.
 14. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Фармакоэкономический анализ использования пульсурежающих препаратов у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2016; 12 (1): 3–7. / Tarlovskaya E.I., Chudinovskikh T.I. Farmakoeconomicheskii analiz ispol'zovaniia pul'surezhaiushchikh preparatov u patsientov s ishemicheskoi bolezniu serdtsa. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2016; 12 (1): 3–7. [in Russian]
 15. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных мягкой и умеренной артериальной гипертензией. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3: 15–21. / Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Iu. Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti i perenosimosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika u bolnykh miagkoi i umerennoi arterial'noi gipertoniei. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2007; 3: 15–21. [in Russian]
 16. Григорьева Н.Ю., Белоусов Д.Ю., Афанасьева Е.В., Ефремова Е.А. Анализ эффективности затрат при применении препаратов бисопролола у пациентов со стабильной стенокардией. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 78–82. / Grigor'eva N.Iu., Belousov D.Iu., Afanas'eva E.V., Efremova E.A. Analiz effektivnosti zatrat pri primenenii preparatov bisoprolola u patsientov so stabil'noi stenokardiei. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 78–82. [in Russian]
 17. Марцевич С.Ю., Лукина Ю.В., Деев А.Д. и др. Сравнительное изучение комбинированных препаратов энalapрила малеата и гидрохлортиазид: рениприла ГТ и ко-ренитика у больных мягкой и умеренной АГ. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2005; 3: 29–34. / Martsevich S.Iu., Lukina Iu.V., Deev A.D. i dr. Sravnitel'noe izuchenie kombinirovannykh preparatov enalaprila maleata i gidrokhlor'tiazida: reniprila GT i ko-renitika u bolnykh miagkoi i umerennoi AG. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2005; 3: 29–34. [in Russian]
 18. Толпыгина С.Н., Шилова Е.В., Марцевич С.Ю. Сравнительное изучение эффективности и переносимости оригинального препарата бисопролола и его генерика у больных артериальной гипертензией 1–2 степени. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2007; 3: 3–21. / Tolpygina S.N., Shilova E.V., Martsevich S.Iu. Sravnitel'noe izuchenie effektivnosti i perenosimosti original'nogo preparata bisoprolola i ego generika u bolnykh arterial'noi gipertoniei 1–2 stepeni. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2007; 3: 3–21. [in Russian]
 19. Толпыгина С.Н., Марцевич С.Ю. Бисопролол в лечении артериальной гипертензии. *Фарматека*. 2008; 20: 114–20. / Tolpygina S.N., Martsevich S.Iu. Bisoprolol v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Farmateka*. 2008; 20: 114–20. [in Russian]
 20. Григорьева Н.Ю., Шарабрин Е.Г., Кузнецов А.Н. Сравнение клинической эффективности оригинального препарата бисопролола и его дженерика у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010; 6 (3): 497–501. / Grigor'eva N.Iu., Sharabrin E.G., Kuznetsov A.N. Sravnenie klinicheskoi effektivnosti original'nogo preparata bisoprolola i ego dzhenerika u bolnykh stabil'noi stenokardiei v sochetanii s khronicheskoi obstruktivnoi bolezniu legkikh. *Ratsional'naya farmakoterapiia v kardiologii*. 2010; 6 (3): 497–501. [in Russian]
 21. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Терапевтическая эффективность и безопасность оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2015; 14 (6): 29–35. / Tarlovskaya E.I., Chudinovskikh T.I. Terapevticheskaya effektivnost' i bezopasnost' original'nogo i genericheskogo bisoprolola u patsientov s ishemicheskoi bolezniu serdtsa. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2015; 14 (6): 29–35. [in Russian]
 22. Тарловская Е.И., Чудиновских Т.И. Сравнительное клинико-экономическое проспективное исследование оригинального и генерического бисопролола у пациентов с ишемической болезнью сердца. *Кардиология*. 2016; 5: 12–7. / Tarlovskaya E.I., Chudinovskikh T.I. Sravnitel'noe kliniko-ekonomicheskoe prospektivnoe issledovanie original'nogo i genericheskogo bisoprolola u patsientov s ishemicheskoi bolezniu serdtsa. *Kardiologiya*. 2016; 5: 12–7. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Батищева Галина Александровна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко

Мубаракшина Ольга Алексеевна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н.Бурденко. E-mail: mubarakshina@mail.ru

Курбатова Елена Ивановна – врач-кардиолог БУЗ ВО ВГКП №7. E-mail: vrach@newmail.ru

Арсенал терапевта: торасемид

А.А.Кириченко✉

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

Приведено сопоставление фармакологических свойств, клинической эффективности фуросемида и торасемида у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН), хронической почечной недостаточностью и при асците у больных циррозом печени. Торасемид сходен с фуросемидом по механизму диуретического действия, но имеет более высокую биодоступность (>80%) и более длительный период полувыведения (3–4 ч). При использовании в дозах 2,5–5 мг/сут торасемид снижает диастолическое артериальное давление до уровня менее 90 мм рт. ст. у 70–80% пациентов. Антигипертензивная эффективность торасемида сходна с таковой тиазидных и тиазидоподобных диуретиков. У больных с ХСН торасемид в дозе от 5 до 20 мг/сут является эффективным диуретиком. Биодоступность торасемида при приеме внутрь у пациентов с ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие плавное, торасемид реже вызывает феномен «рикошета», его калийуретическое действие менее выражено. Общая и сердечно-сосудистая смертность в группе больных, принимавших торасемид, оказалась ниже (2,2% против 4,5% в группе сравнения); $p < 0,05$. Фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (скорость клубочковой фильтрации – СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек. У пациентов с хронической почечной недостаточностью терапия торасемидом и фуросемидом сопровождается сопоставимым возрастанием натрийуреза и снижением артериального давления.

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

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириченко А.А. Арсенал терапевта: торасемид. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 55–60.

The arsenal of therapist: torasemide

A.A.Kirichenko✉

Russian Medical Academy of Postgraduate Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125995, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1

We performed the comparison of the pharmacological characteristics and clinical efficacy between furosemide and torasemide in patients with arterial hypertension, chronic heart failure (CHF), chronic kidney disease and in patients with ascites and cirrhosis. Antidiuretic mechanism of action of torasemide is similar to that of furosemide, but torasemide has a higher bioavailability (>80%) and a longer half-life (3–4 h). The administration of torasemide once a day at doses of 2.5–5 mg reduces diastolic blood pressure to a target BP of less than 90 mm Hg in 70–80% of patients. Antihypertensive efficacy of torasemide is similar to that of thiazides and thiazide-like diuretics. The administration of torasemide once a day at doses of 5 to 20 mg gives the effective diuretic action in patients with CHF. In CHF patients the bioavailability of torasemide is slightly reduced, diuretic action is smooth. Torasemide causes less potassium loss and rebound effect. Total and cardiovascular mortality in patients receiving torasemide is lower (2.2% vs 4.5% of the comparison group); $p < 0.05$. Torasemide pharmacokinetic parameters are not changed in stages III (glomerular filtration rate – GFR 30 – 59 ml/min) and IV (GFR 15–29 ml/min) chronic kidney disease. Torasemide and furosemide therapy is accompanied by a comparable increase of natriuresis and lowering blood pressure in patients with chronic kidney disease.

Key words: arterial hypertension, chronic heart failure, chronic kidney disease, ascites, torasemide.

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

For citation: Kirichenko A.A. The arsenal of therapist: torasemide. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 55–60.

Клиническое использование синтетических диуретических препаратов насчитывает более 60 лет, и сегодня трудно представить себе повседневную работу терапевта без диуретиков. Они занимают важное место в лечении артериальной гипертензии (АГ), заболеваний, сопровождающихся развитием отеочного синдрома: сердечной недостаточности (СН), хронической почечной недостаточности (ХПН), асцита.

Наиболее надежным и мощным диуретическим эффектом обладают петлевые диуретики. Препараты этой группы блокируют реабсорбцию Na, K и Cl из первичного фильтрата в толстом сегменте восходящего участка петли Генле. Вследствие увеличения выделения Na⁺ происходят вторичное (опосредованное осмотически связанной водой) усиленное выведение воды и увеличение секреции K⁺ в дистальной части почечного канальца.

Основным представителем этого класса является фуросемид. Он вызывает быстро наступающий, сильный и кратковременный диурез. После приема внутрь действие фуросемида начинается через 30–60 мин, максимум действия – через 1–2 ч, продолжительность эффекта – 2–3 ч.

В период действия фуросемида выведение Na⁺ значительно возрастает, однако после его прекращения скорость выведения уменьшается ниже исходного уровня (синдром «рикошета», или отмены). Феномен обусловлен активацией ренин-ангиотензинового и других антинатрийуретических нейрогуморальных звеньев регуляции в ответ на массивный диурез. Снижение объема циркулирующей крови вследствие форсирования диуреза уменьшает уровень предсердного натрийуретического фактора в плазме, стимулирует аргинин-вазопрессивную и симпатическую системы, вызывает вазоконстрикцию. При приеме 1 раз в сутки вследствие феномена «рикошета» фуросе-

мид может не оказать существенного влияния на суточное выведение Na⁺ и величину артериального давления (АД).

Петлевой диуретик торасемид появился на российском рынке в 2006 г., причем первыми пришли генерические препараты; оригинальный торасемид замедленного высвобождения вышел на наш рынок несколько позднее.

Торасемид при назначении перорально быстро практически полностью абсорбируется, как и фуросемид, пик его концентрации в плазме достигается в течение первых 2 ч. Однако период полувыведения (T_{1/2}) препарата и продолжительность его действия по меньшей мере вдвое превышают значения, характерные для фуросемида [2]. Сравнительные характеристики фуросемида и торасемида приведены в таблице.

По сравнению со стандартной дозой фуросемида 40 мг/сут дозы торасемида 10 и 20 мг/сут вызывают примерно одинаковую или даже чуть большую экскрецию натрия и значительно меньшую – калия. Пиковый диуретический эффект дозы 2,5 мг/сут выражен слабо, однако объем выделенной жидкости, а также экскреция натрия и хлоридов возрастают линейно при назначении препарата в дозе 2,5–100 мг/сут [3].

Благодаря длительному натрий- и диуретическому действию торасемид можно назначать 1 раз в сутки, что имеет большое значение при его использовании для лечения АГ. В отличие от фуросемида феномен «рикошета» не характерен для торасемида. Это объясняется не только его длительным действием, но и присущей ему антиальдостероновой активностью [3]. Наряду с прямым калийуретическим действием препарат оказывает косвенное калийсберегающее действие. В результате при лечении торасемидом в дозе до 10 мг/сут экскреция калия с мочой увеличивается лишь во время нескольких часов диуреза, однако

Сравнительная характеристика фуросемида и торасемида		
Показатели	Фуросемид	Торасемид
Биодоступность	60–70%	80–91%
C _{max} при приеме внутрь	1–2 ч	1–2 ч
Связывание с белками плазмы	95–99%	99%
T _{1/2}	0,5–1,5 ч	3–4 ч
Действие после приема внутрь:		
• начинается	30–60 мин	1 ч
• максимум	1–2 ч	2–3 ч
• продолжительность	2–3 ч	6–8 ч

Примечание. C_{max} – максимальная концентрация.

общая, суточная экскреция калия при этом практически не изменяется.

Петлевые диуретики обычно не рассматривают в качестве препаратов первого ряда для длительной терапии АГ, поскольку фуросемид как средство длительной медикаментозной профилактики менее эффективен, чем тиазидные диуретики. Среди аргументов против применения петлевых диуретиков у больных АГ называют также их способность вызывать существенное ухудшение качества жизни за счет увеличения диуреза и частоты мочеиспусканий.

Петлевые диуретики у пациентов с АГ рассматриваются в качестве препарата выбора:

- у больных резистентной АГ;
- при АГ, ассоциированной с хронической СН (ХСН);
- при стойком снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ) у пациентов с АГ;
- для купирования гипертонических кризов.

Торасемид характеризуется менее выраженным пиковым эффектом и большей, чем фуросемид, продолжительностью действия, что расширяет показания для применения препарата при АГ.

Антигипертензивный эффект торасемида был подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях. Рекомендованная начальная доза торасемида – 2,5 мг/сут. Гипотензивное действие начинается постепенно уже на 1-й неделе лечения и достигает максимума не позже 12-й недели непрерывного приема. Если в течение этого периода нормализация АД не достигнута – суточная доза торасемида может быть повышена до 5 мг. При недостаточной антигипертензивной эффективности низких доз торасемида повышение их до 10–15 мг/сут не вызывает дальнейшего снижения АД [4–7].

На основании результатов проведенных сравнительных исследований [8–12] 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 действенностью наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов. Среднее снижение систолического АД и диастолического АД при терапии торасемидом в низких дозах составляет 15–20/10–15 мм рт. ст., а у больных, чувствительных к диуретикам, – даже 25–30/20–25 мм рт. ст. При назначении 1 раз в день утром торасемид вызывает равномерное снижение АД в течение 24 ч, не нарушая при этом естественного суточного ритма колебаний АД [6, 11, 13]. При лечении АГ препарат можно успешно комбинировать с ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и β-адреноблокаторами [14, 15].

При развитии ХСН петлевые диуретики используют значительно чаще других диуретиков. Поскольку, действуя на всем протяжении петли Генле, где происходит основная реабсорбция натрия, они оказывают наиболее мощный диуретический эффект. Диуретики дают клиническое улучшение более быстро, чем любое другое лекарственное средство для терапии ХСН. В кратковременных контролируе-

мых исследованиях диуретическая терапия вела к уменьшению центрального венозного давления, легочного застоя, периферических отеков и массы тела, которые наблюдались в первые дни терапии. В исследованиях со средними сроками наблюдения у пациентов с ХСН на фоне диуретической терапии показано улучшение кардиальной функции и толерантности к физической нагрузке.

Наиболее часто используемый петлевой диуретик для лечения ХСН – фуросемид. Обычно препарат назначают внутрь по 20–240 мг/сут. При выраженном отеочном синдроме из-за снижения биодоступности препарат вводят внутривенно. При внутривенном введении эффект наступает через 10–15 мин и продолжается 2–3 ч. Вместе с тем быстрое уменьшение объема циркулирующей крови под действием диуретиков может приводить к снижению центрального венозного давления и притока крови к сердцу, минутного объема крови, ухудшению перфузии органов и тканей, что сопровождается выраженной активацией симпатической и ренин-ангиотензиновой систем.

Терапия торасемидом имеет ряд преимуществ по сравнению с лечением фуросемидом: биодоступность торасемида при ХСН снижается лишь незначительно, диуретическое действие его плавное, калийуретическое действие менее выражено, он реже вызывает феномен «рикошета» [16, 17]. Стандартные дозы торасемида при лечении ХСН составляют 10–20 мг/сут. Возможно увеличение дозы до 100 мг/сут.

В одном из первых плацебо-контролируемых исследований эффективности торасемида в дозах 5, 10 или 20 мг в течение 7 дней у пациентов с СН II–III функционального класса (ФК) [16] было показано, что в дозах 10 и 20 мг торасемид вызывал статистически значимое снижение массы тела по сравнению с плацебо (на 1,62 и 1,30 кг соответственно). Переносимость препарата была хорошей, частота нежелательных явлений при повышении дозы не увеличивалась.

K.Muller и соавт. [18] в проспективном рандомизированном исследовании сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных с ХСН. Лечение продолжалось 9 мес. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное улучшение переносимости физических нагрузок и качества жизни пациентов, хотя частота госпитализаций по поводу СН достоверно не различалась между группами.

В открытом исследовании у 234 больных с ХСН были сопоставлены результаты 12-месячной терапии торасемидом или фуросемидом [19]. Улучшение переносимости физических нагрузок наблюдалось у 62% пациентов, лечившихся торасемидом, и 55% больных, принимавших фуросемид. Была отмечена тенденция к большей эффективности в отношении клинических симптомов ХСН: периферические отеки, одышка, влажные хрипы в легких, никтурия и др. Лечение торасемидом сопровождалось более значительным уменьшением индексов одышки и утомляе-

мости, хотя достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. У пациентов, получавших торасемид, частота госпитализаций по поводу СН оказалась ниже, чем у больных группы фуросемида (17 и 39% соответственно); $p < 0,01$. Сходные результаты были получены при анализе частоты госпитализаций в связи с сердечно-сосудистыми причинами (44 и 59%; $p = 0,03$) и длительности пребывания больных в стационаре в связи с СН (106 и 296 дней); $p = 0,02$.

Результаты этого исследования были подтверждены при ретроспективном анализе 12-месячного опыта применения торасемида и фуросемида в Швейцарии и Германии более чем у 1200 пациентов с СН [20]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже (3,6 и 1,4% в Швейцарии и Германии соответственно), чем при применении фуросемида (5,4 и 2,0%). Использование торасемида позволило снизить общие затраты на лечение больных примерно в 2 раза за счет сокращения среднего количества дней, проведенных ими в стационаре.

Изучению эффективности и безопасности неинтенсивного режима дегидратации торасемидом по сравнению с фуросемидом в лечении пациентов с декомпенсированной ХСН было посвящено многоцентровое рандомизированное сравнительное исследование ДУЭЛЬ-ХСН [21, 22]. В исследовании были включены 470 пациентов с ХСН II–IV ФК с явлениями декомпенсации (гипергидратации). В исследовании приняты участие 30 клинических центров из 23 городов Российской Федерации. Стартовая доза препарата составляла 20 мг/сут с возможностью титрования по необходимости и на усмотрение лечащих врачей. В итоге средняя доза торасемида в активной фазе составила 21,7 мг. Перед выпиской средняя доза составляла 14,5 мг/сут. В группе сравнения больным назначалась терапия фуросемидом, начиная с дозы 80,0 мг/сут и возможности ее коррекции по мере необходимости. В итоге средняя доза фуросемида составила 75,6 мг/сут, а перед выпиской – 50,4 мг/сут.

Начиная с первого же дня лечения, потеря массы тела была большей в группе лечения торасемидом, причем со 2-х суток терапии эти различия приобретали достоверный характер. В итоге потеря массы тела около 4 кг, устранение симптомов гипергидратации были достигнуты к 7-му дню в группе торасемида и к 12-му дню – в группе фуросемида, при разнице в скорости наступления компенсации в 5 дней. В обеих группах больных улучшение клинического состояния параллельно сопровождалось увеличением толерантности к нагрузкам. При лечении обоими мочегонными препаратами происходило достоверное снижение как АД, так и частоты сердечных сокращений.

При общей оценке достижения компенсации без осложнений и необходимости перевода пациентов на внутривенное введение мочегонных полная компенсация достигалась у 94,8% на терапии торасемидом и у 86,1% ($p < 0,01$) – при лечении фуросемидом. По факту сохранения III–IV ФК ХСН эффективность терапии торасемидом равнялась 83,7% против 72,1% в группе фуросемида ($p < 0,01$).

Наиболее крупным сравнительным исследованием торасемида до настоящего времени является открытое рандомизированное исследование TORIC (TORsemide in Congestive heart failure), в котором сравнивали фиксированные дозы 40 мг/сут фуросемида и 10 мг/сут торасемида у 1377 пациентов с ХСН II–III ФК [17]. Торасемид по эффективности превосходил фуросемид и другие диуретики. Так, уменьшение ФК по NYHA (New York Heart Association) было отмечено у 45,8 и 37,2% больных двух групп соответственно ($p = 0,00017$). Кроме того, торасемид реже вызывал гипотонию, частота которой в конце исследования в 2 группах составила 12,9 и 17,9% ($p = 0,013$).

В процессе работы была доказана достоверно более низкая (2,2% против 4,5% в группе сравнения; $p < 0,05$) общая и сердечно-сосудистая смертность в группе больных, принимавших торасемид.

Таким образом, торасемид по эффективности лечения СН по крайней мере не уступает фуросемиду. Более того, в некоторых исследованиях он имел преимущества перед последним.

В ряде случаев, *при тяжелой СН*, сопровождающейся нарушением функции почек и абсорбции фуросемида в желудочно-кишечном тракте, фуросемид целесообразно заменять торасемидом, так как его биодоступность в этих случаях, по данным исследования D.Vargo и соавт. [23], не изменяется.

Торасемид включен в Рекомендации по лечению хронической сердечной недостаточности Европейского общества кардиологов и Руководство по ведению хронической недостаточности кровообращения у взрослых Американской коллегии кардиологов [24, 25].

Петлевые диуретики высокоэффективны также в терапии отеков и АГ у *больных с хронической болезнью почек*. Препараты этой группы сохраняют эффективность даже при терминальной ПН, в то время как диуретическое действие тиазидных диуретиков утрачивается при снижении СКФ < 30 мл/мин. Поскольку при ХПН количество действующих нефронов уменьшается, для достижения необходимого диуреза используются большие дозы петлевых диуретиков, чем у больных с нормальной функцией почек.

Важным преимуществом торасемида является то, что транспорт его к клеткам восходящего сегмента петли Генле во многом осуществляется с током крови. Именно поэтому его диуретическое и натрийуретическое действие меньше зависит от величины СКФ. Установлено, что фармакокинетические параметры торасемида не меняются при III (СКФ 30–59 мл/мин) и IV (СКФ 15–29 мл/мин) стадиях хронической болезни почек. $T_{1/2}$ и длительность действия торасемида не изменяются по сравнению с лицами, имеющими нормальную функцию почек, а кумуляции препарата при ПН не происходит [26]. Как и другие петлевые диуретики, торасемид при ПН назначают в более высоких дозах (100–200 мг/сут и более). Важным представляется и то, что у торасемида больше, чем у фуросемида, выражена зависимость эффекта от дозы; следовательно, применение высоких доз торасемида, часто необходимое при лечении пациентов с ХПН, более перспективно, чем назначение высоких доз фуросемида. У больных с нарушенной функцией почек разница между эффективными дозами торасемида и фуросемида уменьшается за счет кумуляции последнего.

В исследовании, определявшем дозу торасемида, необходимую для сохранения диуретического ответа при замене фуросемида у *пациентов с тяжелой ХПН*, больных, получавших фуросемид в дозе 500 мг, переводили на прием торасемида в дозах 100 или 200 мг или продолжали терапию фуросемидом в дозе 250 мг в течение 14 дней [27]. В дозе 100 мг торасемид несколько уступал фуросемиду по влиянию на диурез и экскрецию натрия с мочой, однако в дозе 200 мг препарат давал более выраженный эффект.

При сопоставлении диуретической и антигипертензивной эффективности торасемида и фуросемида у пациентов с ХПН [28] показано, что терапия в течение 3 нед обоими препаратами привела к сопоставимому возрастанию натрийуреза и снижению АД.

Таким образом, торасемид по эффективности и безопасности сопоставим с фуросемидом у больных с ПН. Следует учитывать, что такие пациенты нуждаются в более высоких дозах петлевых диуретиков (100–200 мг торасемида и более).

Помимо более длительного диуретического эффекта, его эффективности при длительном применении у больных АГ на фоне снижения СКФ в проводившихся исследованиях отмечается и ряд других важных свойств, выделяющих торасемид не только среди петлевых диуретиков, но и всего класса диуретических средств.

В экспериментальных и клинических исследованиях продемонстрировано торможение миокардиального фиброза при применении торасемида. Морфологическое исследование ткани миокарда межжелудочковой перегородки, полученной при биопсии у пациентов с ХСН II–IV ФК, выявило достоверное уменьшение экспрессии проколлагена 1-го типа и коллагена 1-го типа в группе, принимавшей торасемид; у тех, кому назначали фуросемид, указанные изменения отсутствовали. Прием торасемида, но не фуросемида, сопровождается угнетением карбокситерминальной протеиназы проколлагена 1-го типа – фермента, обуславливающего внеклеточное накопление коллагена в миокарде, активируемое избытком альдостерона [22, 31].

Лечение торасемидом пациентов с ХСН не сопровождается ростом плазменной концентрации нордреналина, в то время как при применении фуросемида наблюдалось достоверное увеличение этого показателя (с 370 ± 170 до 481 ± 247 пг/мл); $p < 0,05$. Таким образом, торасемид в отличие от большинства других петлевых диуретиков не усугубляет нежелательную у больных с ХСН и/или стойким снижением СКФ гиперактивацию симпатической нервной системы [32].

У торасемида значительно меньшее по сравнению с другими диуретиками влияние на экскрецию калия с мочой. В крупном исследовании TORIC частота гипокалиемии, отмеченная при применении торасемида, оказалась достоверно ниже, чем при использовании фуросемида [17]. Минимальный риск возникновения гипокалиемии при назначении торасемида, отсутствие гиперактивации симпатической нервной системы, способность уменьшать выраженность миокардиального ремоделирования во многом позволяют объяснить положительное влияние торасемида на долгосрочный прогноз пациентов с ХСН.

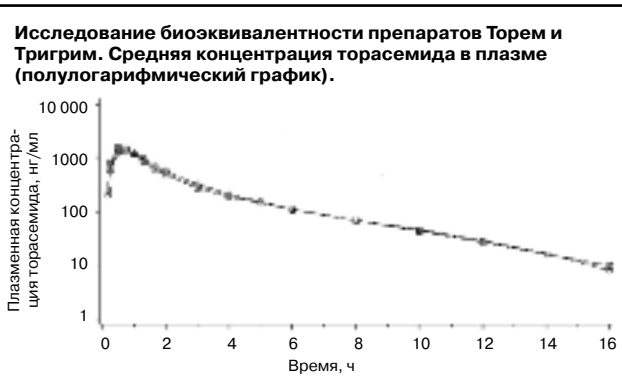
Лечение отечного синдрома у больных декомпенсированным циррозом печени. Диуретическая терапия у пациентов с декомпенсированным циррозом печени всегда требует большей осторожности. Хотя торасемид метаболизируется преимущественно в печени, его фармакокинетические параметры при печеночной недостаточности существенно не изменяются, возможно лишь небольшое удлинение $T_{1/2}$ препарата. Начальной дозой торасемида для лечения больных циррозом печени и асцитом следует считать 10 мг/сут, хотя у некоторых пациентов может потребоваться увеличение дозы до 40 мг/сут.

В двойном слепом перекрестном исследовании сопоставлены результаты однократного приема фуросемида (80 мг) и торасемида (20 мг) внутрь у пациентов с циррозом печени и асцитом [33]. Торасемид превосходил фуросемид по диуретической и натрийуретической активности. У 5 из 14 больных наблюдался слабый ответ на прием фуросемида, при этом торасемид вызвал значительное увеличение натрийуреза и диуреза.

Сопоставление результатов 6-недельной терапии торасемидом (20 мг/сут) и фуросемидом (50 мг/сут) у больных асцитом [34] показало, что оба препарата оказывали сопоставимое влияние на массу тела, диурез и экскрецию мочевой кислоты, натрия и хлоридов, в то время как экскреция калия, кальция, неорганических фосфатов и магния была ниже в группе торасемида.

Таким образом, торасемид может служить альтернативой фуросемиду в лечении отечно-асцитического синдрома у пациентов с декомпенсированным циррозом печени.

Обзор накопленного опыта применения торасемида свидетельствует, что он является эффективным петлевым



диуретиком. Высокая биодоступность и большая продолжительность действия делают применение торасемида при ряде патологических состояний предпочтительнее. Торасемид – перспективное средство для лечения АГ как в виде монотерапии, так и в комбинации с другими антигипертензивными препаратами. Препарат даже при длительном назначении практически не влияет на уровень калия крови и метаболизм липидов [17]. Все эти свойства делают возможным его широкое применение в терапевтической практике. Также необходимо отметить, что повсеместная тенденция перехода с оригинального препарата на генерический может считаться обоснованной только в случае перехода на препарат, прошедший сравнительные исследования с оригинальным или другим качественным препаратом и показавший сопоставимую эффективность и безопасность. В качестве примера генерического торасемида, прошедшего такое исследование, можно привести препарат Тригрим («Польфарма»). Рандомизированное перекрестное исследование, проведенное в Канаде, с применением торасемида в дозе 10 мг двух производителей – «Польфарма» и «Рош», – показало их биоэквивалентность (см. рисунок) [35].

Литература/References

1. Горбунов В.М., Оганов Р.Г. Торасемид – петлевой диуретик с особыми свойствами. Кардиоваск. терапия и профилактика. 2006; 5 (5). / Gorbunov V.M., Oganov R.G. Torasemid – petlevoi diuretik s osobymi svoystvami. Kardiovask. terapiia i profilaktika. 2006; 5 (5). [in Russian]
2. Евдокимова А.Г., Коваленко Е.В., Ложкина М.В. и др. Особенности диуретической терапии при хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2016; 18 (1). / Evdokimova A.G., Kovalenko E.V., Lozhkina M.V. et al. Characteristics of diuretic therapy in chronic heart failure. Consilium Medicum. 2016; 18 (1).
3. Dunn CJ, Fitton A, Brogden RN. Torasemide. Review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs 1995; 49: 121–42.
4. Brater DC. Torasemide. In: E Messerli (ed.). Cardiovascular drug therapy. 2nd edition. Philadelphia, 1996; p. 402–12.
5. Achhammer I, Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (Suppl. 3): 80–91.
6. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trollo in doppla cecita. Bas Razion Terapia 1990; 20: 407–10.
7. 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.
8. 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.
9. Reyes AJ, Chiesa PD, Santucci MR et al. Hydrochlorothiazide versus a nondiuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. In: Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 183–209.
10. 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; p. 279–82.

11. Achhammer I, Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2.5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene/25 mg hydrochlorothiazide o.d. In: *Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology*. Gustav-Fischer-Verlag: Stuttgart, 1990; 8: 211–20.
12. Boelke T, Achhammer I, Meyer-Sabellek WA. Blutdrucksenkung und metabolische Veränderungen bei essentiellen Hypertonikern nach Langzeitgabe unterschiedlicher Diuretika. *Hochdruck* 1990; 9: 40–1.
13. Fortuno A, Muniz P, Ravassa S et al. Torasemide inhibits angiotensin II-induced vasoconstriction and intracellular calcium increase in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1999; 34: 138–43.
14. Boelke T, Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. *Drugs of today* 1994; 8: 1–28.
15. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 3-е изд. М., 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 3-e izd. M., 2005. [in Russian]
16. Patterson J, Adams K, Applefeld M et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure: effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Torasemide Investigators Group. Pharmacotherapy* 1994; 14 (5): 514–21.
17. Cosin J, Diez J and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (4): 507–13.
18. Muller K, Gamba G, Jaquet F, Hess B. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur J Heart Fail* 2003; 5 (6): 793–801.
19. Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111 (7): 513–20.
20. Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P et al. Long-term diuretic treatment in heart failure: are there differences between furosemide and torasemide? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002; 91 (37): 1467–75.
21. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувер) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ-ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2011; 1: 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaia terapiia Effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuver) i furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL'-KhSN). *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2011; 1: 3–10. [in Russian]
22. Агеев Ф.Т., Жубрина Е.С., Середнина Е.М. и др. Сравнительная эффективность и безопасность длительного применения торасемида и фуросемида у больных с компенсированной сердечной недостаточностью. Влияние на маркеры фиброза миокарда. *Сердечная недостаточность*. 2013; 14 (2). / Ageev F.T., Zhubrina E.S., Seredenina E.M. i dr. Sravnitel'naia effektivnost' i bezopasnost' dlitel'nogo primeneniia torasemida i furosemida u bol'nykh s kompensirovannoi serdechnoi nedostatochnost'iu. Vliianie na markery fibroza miokarda. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2013; 14 (2). [in Russian]
23. Vargo DL, Kramer WG, Black PK et al. Bioavailability, pharmacokinetics and pharmacodynamics of torasemide and furosemide in patients with congestive heart failure. *Clin Pharmacol Ther* 1995; 57 (6): 601–9.
24. Guidelines for the diagnosis and treatment of Chronic Heart Failure: full text (update 2005). The Task Force for the diagnosis and treatment of CHF of the European Society of Cardiology.
25. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of chronic heart Failure in the Adult.
26. Risler T, Kramer B, Muller G. The efficacy of diuretics in acute and chronic renal failure. Focus on torasemide. *Drugs* 1991; 41 (Suppl. 3): 69–79.
27. Kult J, Hacker J, Glocke M. Comparison of efficacy and tolerance of different oral doses of torasemide and furosemide in patients with advanced chronic renal failure. *Arzt-Forsch/Drug Res* 1998; 38: 212–4.
28. Vasavada N, Saha C, Agarwal R. A double-blind randomized crossover trial of two loop diuretics in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2003; 64 (2): 632–40.
29. Gerbes A, Bertheau-Reitha U, Falkner C et al. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 1993; 17 (3): 353–8.
30. Fiaccadori F, Pedretti G, Pasetti G et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *Clin Invest* 1993; 71 (7): 579–84.
31. Фомин В.В. Свойства антагониста альдостерона у петлевого диуретика: случайность или необходимость? *Справ. поликлин. врача*. 2010; 4. / Fomin V.V. Svoistva antagonista al'dosterona u petlevogo diuretika: sluchainost' ili neobkhodimost'? *Sprav. poliklin. vracha* 2010; 4. [in Russian]
32. Моисеев С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида. *Кардиология*. 2006; 4. / Moiseev S.V. Klinicheskaiia effektivnost' i bezopasnost' primeneniia petlevogo diuretika torasemida. *Kardiologiya*. 2006; 4. [in Russian]
33. Gerbes A, Bertheau-Reitha U, Falkner C et al. Advantages of the new loop diuretic torasemide over furosemide in patients with cirrhosis and ascites. A randomized, double blind cross-over trial. *J Hepatol* 1993; 17 (3): 353–8.
34. Fiaccadori F, Pedretti G, Pasetti G et al. Torasemide versus furosemide in cirrhosis: a long-term, double-blind, randomized clinical study. *Clin Invest* 1993; 71 (7): 579–84.
35. MDS pharma services Clinical study report. Comparative, randomized, single-dose, 2-way crossover bioavailability study of Polpharma S.A. and Roche (Torem) 10 mg Torasemide tablets in healthy adult volunteers under fasting conditions. Protocol N. AA15312. MDS pharma services project NO. AA15312.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

Клинические аспекты применения кандесартана

Ю.В.Рыбачкова✉

ГБОУ ВПО Ярославский государственный медицинский университет Минздрава России. 150000, Россия, Ярославль, ул. Революционная, д. 5

Одна из ключевых систем организма, влияющих на функционирование сердца и сосудов, – ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС). Усиление активации РААС играет важную роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Доказано, что подавление активности РААС приводит к снижению частоты развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний и смертности от них. Кандесартан является селективным блоком рецепторов ангиотензина II 1-го типа. Отличительными особенностями его фармакокинетики и фармакодинамики являются большая продолжительность антигипертензивного действия, высокая селективность и хорошая биодоступность препарата. В лечении артериальной гипертензии кандесартан способен эффективно предотвращать утренний подъем артериального давления. Для препарата свойственны церебро- и кардиопротективные эффекты, способность снижать риск появления новых случаев сахарного диабета. Препарат оказывается эффективным средством в лечении нефропатии разного генеза, в том числе и у больных с выраженным снижением функции почек. Метаболическая нейтральность, способность предотвращать развитие микро- и макроангиопатии позволяют рекомендовать этот блокатор рецепторов ангиотензина в лечении больных сахарным диабетом. Благоприятный профиль фармакокинетических свойств создает преимущество кандесартана в эффективности по сравнению с другими препаратами той же группы.

Ключевые слова: кандесартан, артериальная гипертензия, блокаторы рецепторов к ангиотензину II, хроническая сердечная недостаточность, сахарный диабет.

✉julia3111@mail.ru

Для цитирования: Рыбачкова Ю.В. Клинические аспекты применения кандесартана. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 61–65.

Clinical aspects of application of candesartan

Yu.V.Rybachkova✉

Yaroslavl State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 150000, Russian Federation, Yaroslavl, ul. Revoliutsionnaia, d. 5

One of the key systems of the body, affecting the functioning of the heart and blood vessels, – the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). Amplification RAAS activation plays an important role in the development of cardiovascular diseases. It proved that inhibition of the RAAS activity reduces the incidence of complications of cardiovascular diseases and mortality. Candesartan is a selective blocker of angiotensin II receptor type 1. Distinctive features of its pharmacokinetics and pharmacodynamics are longer duration of antihypertensive action, high selectivity and good bioavailability. In the treatment of hypertension with candesartan is able to effectively prevent the early morning rise in blood pressure. For preparation characterized cerebro and cardioprotective effects, the ability to reduce the risk of new cases of diabetes. The drug is effective in the treatment of nephropathy different genesis, including patients with a severely reduced renal function. The metabolic neutrality, the ability to prevent the development of micro- and macroangiopathy allow us to recommend the angiotensin receptor blocker in the treatment of patients with diabetes mellitus. The favorable pharmacokinetic profile of the candesartan creates performance advantage compared to other drugs of the same group.

Key words: candesartan, hypertension, blocker of angiotensin II receptor, chronic heart failure, diabetes mellitus.

✉julia3111@mail.ru

For citation: Rybachkova Yu.V. Clinical aspects of application of candesartan. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 61–65.

Активное изучение различных звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) ознаменовалось появлением новых классов препаратов. Первым препаратом, блокирующим РААС, стал неселективный пептидный антагонист рецептора к ангиотензину II (АТ II), получивший название «саралазин». Саралазин – пептид, структурно сходный с АТ II, действовал как конкурентный ингибитор АТ [1]. Препарат не получил распространения, так как вводился только парентерально, мог применяться короткими курсами и вызывал дозозависимый АТ II-подобный эффект. В то же время быстро набирали оборот исследования еще одного класса препаратов – ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). В 1975 г. был синтезирован первый ИАПФ – каптоприл. Препарат был одобрен к клиническому применению.

Клинико-фармакологические свойства сартанов позволили не только определить место препаратов в сердечно-сосудистом континууме, но и, опираясь на доказательную базу, оценить эффективность, безопасность и преимущества сравнительно молодого класса лекарств. Это способствовало обоснованному росту частоты назначений блокаторов рецепторов АТ II (БРА) пациентам кардиологического профиля [4]. В основе действия БРА лежат прямой и опосредованные механизмы [1, 3]. Прямой механизм антигипертензивного действия связывают с ослаблением эффектов АТ II, опосредуемых рецепторами АТ 1-го типа (АТ₁-рецепторами). Блокада АТ₁-рецепторов ведет к уменьшению вызываемой АТ II артериальной вазоконстрикции; снижается повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшается секреция таких вазоконстрикторных и антинатрийуретических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норад-

ренин. При длительном применении БРА ослабляет пролиферативные эффекты АТ II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток.

К числу опосредованных механизмов БРА относят фармакологические эффекты, связанные с реактивной гиперактивацией РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов. Такая блокада ведет, в частности, к повышенному образованию АТ II и АТ(1-7). Эти эффекторные пептиды РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов вызывают дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТ_x-рецепторов. При артериальной гипертензии (АГ) полезны по меньшей мере такие эффекты АТ II и АТ(1-7), как артериальная вазодилатация, натрийурез, антипролиферативное действие, которые опосредуются АТ₂- и АТ_x-рецепторами. В почках благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ₁-рецепторов, так и стимуляцией АТ₂-рецепторов. Так, блокада АТ₁-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ₂-рецепторов в афферентных (приносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока. БРА способны проникать через гематоэнцефалический барьер и тормозить активность пресинаптических АТ₁-рецепторов симпатических нейронов, которые регулируют высвобождение норадреналина в синаптическую щель по механизму положительной обратной связи [3]. Полагают, что эта способность в значительной мере определяется липофильными свойствами БРА. Благодаря способности проникать в

головной мозг липофильные БРА при системном введении могут ослаблять прессорное действие АТ II и косвенным образом усиливать стимуляцию АТ₂-рецепторов при помощи АТ II, который в избытке образуется в головном мозге в условиях блокады АТ₁-рецепторов. Ряд авторов полагают, что стимуляция АТ₂-рецепторов лежит в основе церебропротективного действия БРА, которое проявляется в эксперименте в условиях ишемии [3].

В структуру практически всех сартанов входит имидазол-овое кольцо, обеспечивающее основной гипотензивный класс-эффект [9, 14, 28]. Класс-эффект препаратов связан с блокадой всех физиологически значимых влияний АТ II, реализуемых через АТ₁-рецепторы. Специфическое антагонистическое действие в отношении АТ₁-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению концентрации ренина и АТ II, снижению концентрации альдостерона в плазме крови. БРА не ингибируют АПФ и, следовательно, не оказывают влияния на метаболизм брадикинина, не вызывают кашель [14]. При применении препаратов в рекомендованных дозах концентрация иона калия в сыворотке крови существенно не меняется.

Сартаны можно разделить на 2 группы: пролекарства с активными метаболитами и лекарства. **К пролекарствам** относятся лозартан, кандесартан, олмесартан и азилсартан. После приема препарата внутрь посредством эфирного гидролиза в желудочно-кишечном тракте кандесартана циклестил быстро превращается в активное вещество кандесартан, азилсартан – в ТАК-536, а олмесартана медоксомил – в олмесартан. В отличие от других пролекарств метаболизм лозартана происходит в печени. Только 14% лозартана превращается в активный метаболит EXP3174, несмотря на биодоступность препарата более 30%.

С накоплением доказательной базы БРА изменили свой статус резервного лекарственного средства для лечения АГ, стали одним из основных классов лекарственных средств в кардиологии, доказавших свою эффективность в предотвращении сердечно-сосудистых осложнений у пациентов с АГ, сердечной недостаточностью (СН), фибрилляцией предсердий, после перенесенного инфаркта миокарда, с хроническими заболеваниями почек [5]. Хотя все БРА имеют общий механизм действия, фармакологические особенности отдельных представителей этого класса препаратов обуславливают различия в их клинической эффективности. Одним из наиболее изученных БРА с широкой доказательной базой является кандесартан циклестил.

Кандесартан циклестил является пролекарством. В организме при всасывании из желудочно-кишечного тракта гидролизуется до активного вещества кандесартана. По химической структуре кандесартан циклестил так же, как и первый БРА лозартан, является бифениловым производным тетразола, однако он обладает более высокой липофильностью. Биодоступность кандесартана циклестила при приеме внутрь составляет 42% и не зависит от приема пищи. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 3–4 ч после приема и пропорционально возрастает при повышении дозы в диапазоне 2–32 мг. Степень связывания с белками плазмы крови составляет 99,8%. Период полувыведения препарата составляет 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома СYP2C с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (67%), в основном в неизменном виде. Кандесартан дозозависимо подавляет прессорные эффекты инфузии АТ II. Через 1 нед приема 8 мг кандесартана 1 раз в сутки прессорный эффект подавляется примерно на 90% на пике концентрации препарата в крови и приблизительно на 50% – через 24 ч после последнего при-

ема. Кандесартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно высвобождается из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить кандесартан из связи с АТ₁-рецепторами [19, 26]. Такой тип связи с рецепторами получил название непродолимой (необратимой) блокады АТ₁-рецепторов. Медленная диссоциация кандесартана из связи с рецепторами способствует его накоплению и повторному связыванию с АТ₁-рецепторами. По способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами кандесартан превосходит другие БРА. Сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [8, 24]. Установлено, что диссоциация полувыведения из АТ₁-рецепторов составляет 152 мин для кандесартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP-3174. Сила же вытеснения АТ II у разных БРА убывает в такой последовательности: кандесартан > EXP > 3174 > ирбесартан > лозартан [36]. Высоким сродством к рецепторам, прочностью связывания кандесартана с АТ₁-рецепторами, его медленной диссоциацией из связи с ними и повторным связыванием объясняется более выраженное и более длительное действие кандесартана [26].

АГ является одним из ведущих факторов риска развития сердечно-сосудистых катастроф. В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ИАПФ эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического и диастолического артериального давления (АД), при этом нормализация массы миокарда ЛЖ отмечена у большего числа пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [12].

В проспективном многоцентровом рандомизированном открытом с параллельными группами исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ. Кроме того, количество новых случаев сахарного диабета (СД) было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [29].

В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом [16]. Способность БРА уменьшать ГЛЖ была также впервые показана с использованием кандесартана при необструктивной гипертрофической кардиомиопатии – заболевании, медикаментозное лечение которого считается крайне малоэффективным. Действенность кандесартана оказалась максимальной у носителей отдельных генетических детерминант гипертрофической кардиомиопатии – мутаций генов ss-миозина и сердечного миоинсвязывающего протеина С [30].

Эффективность кандесартана у пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ оценена в проспективном двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах. При применении кандесартана отмечено достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты случаев нефатального инсульта на 27,8% и тяжелых сердечно-

сосудистых осложнений – на 10,9% [25]. В исследовании SCOPE было показано, что у больных АГ в возрасте старше 70 лет терапия БРА кандесартаном в дозе 8–16 мг/сут достоверно снижала риск нефатальных инсультов. Особенно значимым оказалось снижение риска инсульта при лечении БРА у больных изолированной систолической АГ. В этой подгруппе достигнуто снижение риска инсульта на 42% [17]. Длительное лечение кандесартаном позволяло *замедлить развитие мнестико-интеллектуальных нарушений* – снижения внимания, кратковременной памяти. Отмечалась тенденция к увеличению скорости запоминания [33].

К преимуществам кандесартана в лечении АГ относится *большая длительность его антигипертензивного действия*. Это особенно важно для реальной клинической практики, так как препарат сохраняет свою эффективность даже при пропуске приема очередной дозы [6]. В исследовании на группе из 312 больных АГ было проведено изучение длительности антигипертензивного действия кандесартана в дозе 8 и 16 мг/сут в монотерапии и сочетании с 12,5 мг гидрохлоротиазида. Исследование остаточного действия проводилось на фоне 48-часового пропуска приема лекарства. Такой длительный перерыв в приеме препарата по данным суточного мониторирования не сопровождался значимым повышением АД [37]. Высокая длительность действия препарата позволяет эффективно контролировать с его помощью ночное АД. На группе из 254 больных АГ проанализировали влияние терапии кандесартаном в дозе 8 мг/сут на уровень ночного АД. Контроль за АД осуществлялся по данным суточного мониторирования. Оказалось, что терапия кандесартаном вызывает достоверное снижение уровня ночного АД и коррелирующее с ним снижение уровня мозгового натрийуретического пептида. Ночное АД снижалось одинаково при назначении кандесартана в утренние и вечерние часы [34]. В открытом исследовании оценили влияние кандесартана на утренний подъем АД. Препарат назначался больным, имеющим нормальные значения АД в течение дня и выше 135/85 мм рт. ст. – в утреннее время. При отсутствии антигипертензивной терапии больные получали кандесартан или амлодипин. При лечении БРА терапию меняли на кандесартан. Оказалось, что *кандесартан лучше, чем амлодипин и другие БРА, предотвращает раннее утреннее повышение АД*. Кроме того, при лечении кандесартаном отмечалась *тенденция к уменьшению частоты сердечных сокращений* [7, 27].

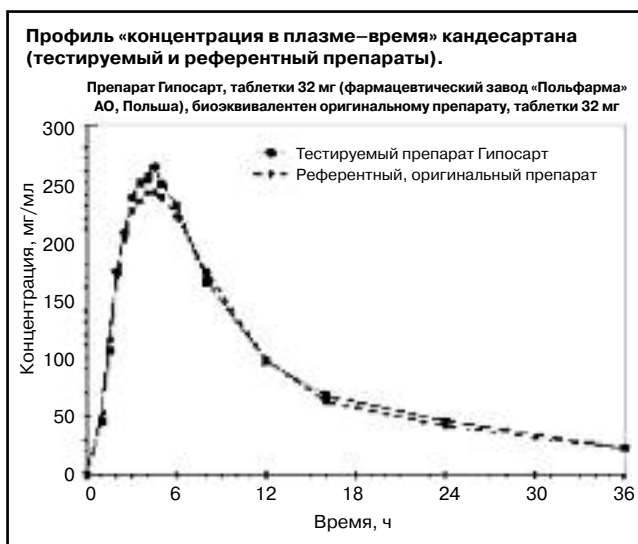
Для лечения АГ могут быть использованы и высокие дозы кандесартана – до 32 мг/сут. В открытом исследовании, проводившемся на группе из 253 больных АГ II стадии, изучили эффективность применения кандесартана в дозе 32 мг/сут в монотерапии и сочетании с диуретиком. Монотерапия позволила нормализовать АД у 53,2% больных, комбинированная терапия – у 70,6%. Такая высокая доза препарата при этом хорошо переносилась [22]. *Терапия кандесартаном позволяет увеличить толерантность больных АГ к физической нагрузке*. На группе из 154 нелеченных больных АГ с ГЛЖ в плацебо-контролируемом исследовании оценили влияние терапии кандесартаном на толерантность больных к физической нагрузке. Доза препарата титровалась до достижения 32 мг/сут. На фоне лечения увеличилась доля больных, достигавших субмаксимальной частоты сердечных сокращений при нагрузочном тесте, увеличилось потребление кислорода, возросла общая продолжительность нагрузки [13].

Одним из показаний для назначения кандесартана является разная степени выраженности **хроническая СН**. Эффективность и безопасность БРА у таких пациентов была оценена в ходе исследования CHARM-Alternative. Более 2 тыс. пациентов с застойной СН – ЗСН (класс II или III по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA)

были рандомизированы для лечения кандесартаном (целевая доза 32 мг в день, средняя доза 23 мг в течение 6 мес) или плацебо. Наиболее частыми причинами непереносимости ИАПФ были кашель (72%), симптомная гипотензия (13%) и нарушение функции почек (12%). Приблизительно 1/2 пациентов получали базисную терапию β-адреноблокаторами и 1/4 – спиронолактоном. Средняя продолжительность наблюдения составила 34 мес. Статистический анализ позволил сделать вывод о снижении смертности от сердечно-сосудистых причин на 33% и частоты госпитализаций – на 40% среди пациентов, получавших кандесартан [18]. Аналогичные результаты получены при метаанализе 24 исследований эффективности применения сартанов у пациентов с систолической ЗСН даже у пациентов высокого риска сердечно-сосудистых осложнений после инфаркта миокарда. Показано, что при непереносимости ИАПФ и переводе пациентов с ИАПФ на БРА в группе пациентов, получавших БРА, достоверно снизились смертность от любой причины (относительный риск – ОР 0,83) и частота госпитализаций, связанных с ЗСН (ОР 0,64). Кроме того, сартаны показали аналогичную эффективность в сравнении с ИАПФ в отношении промежуточных и конечных точек исследования [23].

С большой долей вероятности можно предположить, что описанные позитивные эффекты являются класс-эффектами сартанов. Но степень влияния на проявления ЗСН зависит от конкретного препарата. Подтверждением данного факта являются опубликованные в 2011 г. результаты наблюдения более чем за 30 тыс. пациентами Шведского регистра сердечной недостаточности. Оказалось, что в группе пациентов, получавших кандесартан, риск смерти был ниже в сравнении с группой пациентов, получавших лозартан (скорректированный ОР 1,43) [15]. Эта разница прослеживалась как при фракции выброса ЛЖ < 40%, так и при фракции выброса ЛЖ ≥ 40%. Возможно, различия в результатах объясняются улучшенной фармакокинетикой кандесартана по сравнению с лозартаном.

Одним из важных препарат-специфических аспектов применения сартанов является *снижение частоты развития СД типа 2*. БРА являются частичными агонистами PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor-γ – рецепторы, активирующие пролиферацию пероксисом) – центрального регулятора метаболизма инсулина и глюкозы, повышающего чувствительность тканей к инсулину. Вследствие стимулирующего эффекта повышается плазменный уровень адипонектина, уменьшается выраженность жирового стеатоза печени, дислипидемии. Кроме того, описаны противовоспалительные эффекты сартанов, реализующиеся посредством снижения уровня провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли α и интерлейкина-6 в плазме пациентов, страдающих СД типа 2 в сочетании с АГ [38]. Наиболее полно изучены данные эффекты для телмисартана (ONTARGET, 2008), ирбесартана (IRMA, 2001; IDNT, 2003), валсартана (NAVIGATOR, 2010), высоких доз лозартана (RENAAL, 2001; RASS, 2009). Оценено влияние кандесартана на течение диабетической ретинопатии, нефропатии (DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1, DIRECT-Protect 2, 2008) [10, 20]. Открытие органопротективных свойств сартанов дало толчок к развитию нового направления – синтезу препаратов БРА с минимальными гипотензивными и максимальными органопротективными функциями. Проходит этап доклинической апробации дериват БРА – R-147176 с высоким аффинитетом к AT₂-рецепторам, влиянием на гликемический профиль, выраженной ренопротекцией при низком гипотензивном потенциале [21]. У больных СД типа 2 проанализировали влияние терапии кандесартаном в дозе 12 мг/сут на маркеры системного воспаления и повреждения эндотелия. Через 6 мес отмечено достоверное сниже-



ние уровня адипонектина и ингибитора активатора плазминогена. Динамика маркеров была независимой от степени снижения АД, но более выраженной оказалась у больных с пульсовым АД < 60 мм рт. ст. [32].

В большом исследовании по изучению эффективности кандесартана в профилактике диабетической ретинопатии оценили влияние данного препарата на это заболевание. В исследовании приняли участие 1905 больных СД типа 2 без микроальбуминурии и с ретинопатией 1–2-й степени. Больные имели или нормальное АД, или контролируемую медикаментозной терапией АГ. Наблюдение и лечение кандесартаном продолжались 4,7 года. За это время среднее значение систолического АД у больных с исходно нормальным АД было около 128 мм рт. ст., у больных АГ – 136 мм рт. ст. Снижение риска микро- и макроvasкулярных осложнений составило 15%. При отдельном анализе эффективности кандесартана у больных с нормальным и повышенным АД оказалось, что снижение риска макрососудистых осложнений у больных с нормальным АД было недостоверным [35].

Кандесартан может применяться и у больных со снижением скорости клубочковой фильтрации, в том числе у получающих гемодиализ. Для этих категорий больных рекомендуется начало терапии с более низких доз кандесартана (4 мг/сут) с обязательным контролем уровня калия крови и клиренса креатинина. Есть исследования эффективности и безопасности кандесартана у больных, перенесших трансплантацию почки. Эффективность лечения связывается со снижением АД и уменьшением протеинурии на фоне хорошей переносимости препарата [31].

Таким образом, кандесартан, являясь современным лекарственным средством, эффективен и безопасен для лечения больных АГ, хронической СН и другой сердечно-сосудистой патологией. Однако долгое время этот препарат редко применялся в нашей стране из-за высокой стоимости. С появлением генериков использование кандесартана в широкой клинической практике стало более доступным. Одним из таких генериков является препарат Гипосарт (производитель – фармацевтический завод «Польфарма» АО, Польша) с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату [2]. Последний факт дает нам основание экстраполировать те эффекты, которые получены при изучении оригинального препарата, на Гипосарт. В настоящее время мы можем предложить нашим пациентам качественное лечение по доступной цене. Профиль «концентрация в плазме–время» кандесартана у 18 добровольцев на фоне однократного приема исследуемого препарата и препарата сравнения продемонстрирован в виде графиков для средних значений (линейная шкала, см. рисунок).

Литература/References

1. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. Клиническая эффективность ирбесартана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Сердце. 2012; 11 (6): 364–8. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Evdokimov V.V. Klinicheskaia effektivnost' irbesartana u patientsov s serdechno-sosudistymi zabolovaniiami. Serdtse. 2012; 11 (6): 364–8. [in Russian]
2. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Osobennosti primeneniia kandesartana v klinicheskoi praktike. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. [in Russian]
3. Пиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. Сердечная недостаточность. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naia istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. Serdechnaia nedostatochnost'. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
4. Раков А.А., Хохлов А.Л., Федоров В.Н. и др. Фармакоэпидемиология хронической сердечной недостаточности у амбулаторных больных. Качественная клиническая практика. 2003; 2: 40–3. / Rakov A.A., Khokhlov A.L., Fedorov V.N. i dr. Farmakoepidemiologiia khronicheskoi serdechnoi nedostatochnosti u ambulatornykh bol'nykh. Kachestvennaia klinicheskaia praktika. 2003; 2: 40–3. [in Russian]
5. Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. Артериальная гипертензия. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Ju.N., Donchenko N.V. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistykh zabolovani: obzor dokazatel'stv. Arterial'naia gipertenziia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
6. Хохлов А.Л., Сироткина А.М., Могутова И.С. и др. Распространенность некоторых полиморфных вариантов генов у больных с артериальной гипертензией (материалы конференции «Кардиоваскулярная профилактика и реабилитация 2013», г. Москва). Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2013; 12: 41. / Khokhlov A.L., Sirotkina A.M., Mogutova I.S. i dr. Rasprostranennost' nekotorykh polimorfnykh variantov genov u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei (materialy konferentsii "Kardiovaskuliarnaia profilaktika i reabilitatsiia 2013", g. Moskva). Kardiovaskuliarnaia terapiia i profilaktika. 2013; 12: 41. [in Russian]
7. Шуникова М.И., Хохлов А.Л., Соснин А.Ю. Сравнительная оценка органопротективных свойств фозиноприла, амлодипина и метопролола у больных артериальной гипертензией. Consilium Medicum. 2008; 10 (11): 30–5. / Shunikova M.I., Khokhlov A.L., Sosnin A.Yu. Sravnitel'naiia otsenka organoprotektivnykh svoystv fozinopriila, amlodipina i metoprolola u bol'nykh arterial'noi gipertoniei. Consilium Medicum. 2008; 10 (11): 30–5. [in Russian]
8. Abrahamsson T, Karp L, Brabdl-Eliasson II et al. Candesartan causes long-last antagonism of angiotensin II receptor-mediated contractile effects in isolated vascular preparations: a comparison with irbesartan, losartan and its active metabolite (EXP-3174). Blood Pressure 2000; 9 (Abstr. Suppl.): 1–52.
9. Azilsartan medoxomil (Edarbi) the eighth ARB. Med Lett Drugs Ther 2011; 16 (53): 1364.
10. Bangalore S. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: meta-analyses and trial sequential analyses of 147 020 patients from randomised trials. BMJ 2011; 342: d2234.
11. Brunner HR, Gavras H, Laragh JH et al. Angiotensin-II blockade in man by Sar1-Ala8-angiotensin II for understanding and treatment of high blood pressure. Lancet 1973; 2: 1045.
12. Cuspidi C, Muiases ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. J Hypertens 2002; 20: 2293–300.
13. De Rosa ML, Chiariello M. Candesartan improves maximal exercise capacity in hypertensives: results of a randomized placebo-controlled crossover trial. J Clin Hypertens (Greenwich) 2009; 11 (4): 192–200.
14. Doulton T, He F, MacGregor G. MacGregor Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. Systematic Review of Combined Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin Receptor Blockade in Hypertension. Hypertension 2005; 45: 880–6.
15. Eklind-Cervenka M, Benson L, Dahlstrom U et al. Association of candesartan vs losartan with all-cause mortality in patients with heart failure. JAMA 2011; 305: 175.
16. Escobar C, Barrios V, Calderon A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. J Clin Hypertens (Greenwich) 2008; 10: 208–14.
17. Gleiter CH, Mörike KE. Clinical pharmacokinetics of candesartan. Clin Pharmacokinetics 2002; 41 (1): 7–17.

18. Granger CB, McMurray JJ, Yusuf S et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function intolerant to angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772.
19. Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil – possible mechanisms of long-term antihypertensive action. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
20. Ishii H, Tsukada T, Yoshida M. Angiotensin II Type-I Receptor Blocker, Candesartan, Improves Brachial-Ankle Pulse Wave Velocity Independent of Its Blood Pressure Lowering Effects in Type 2 Diabetes Patients. *J Soc Int Med* 2008; 47: 2013–8.
21. Izuhara Y, Sada T, Yanagisawa H et al. A novel Sartan derivative with very low angiotensin II type 1 receptor affinity protects the kidney in type 2 diabetic rats. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28 (10): 1767–73.
22. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy, and tolerability study of high-dose candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. *Clin Ther* 2011; 33 (8): 1043–56.
23. Lee VC, Rhew DC, Dylan M et al. Meta-analysis: angiotensinreceptor blockers in chronic heart failure and high-risk acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 2004; 141: 693.
24. Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
25. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
26. McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847–69.
27. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22 (Suppl. 1): 29–37.
28. Miura S, Karnik S, Saku K. Review: Angiotensin II type 1 receptor blockers: class effects versus molecular effects. *J Renin-Angiotensin-Aldosterone Syst* 2011; 12: 1.
29. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; p. 1195–201.
30. Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANCE) Study. The effects of candesartan on left ventricular hypertrophy and function in nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy: a pilot, randomized study. *J Mol Diagn* 2009; 11: 35–41.
31. Philipp T, Martinez F, Geiger H et al. Candesartan improves blood pressure control and reduces proteinuria in renal transplant recipients: results from SECRET. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25 (3): 967–76.
32. Sakamoto M, Suzuki H, Hayashi T et al. Effects of candesartan in hypertensive patients with type 2 diabetes mellitus on inflammatory parameters and their relationship to pulse pressure. *Cardiovasc Diabetol* 2012; 11: 118–23.
33. Saxby BK, Harrington F, Wesnes KA et al. Candesartan and cognitive decline in older patients with hypertension: a substudy of the SCOPE trial. *Neurology* 2008; 70 (19 Pt. 2): 1858–66.
34. Shimizu M, Ishikawa J, Yano Y et al. Association between asleep blood pressure and brain natriuretic peptide during antihypertensive treatment: the Japan Morning Surge-Target Organ Protection (J-TOP) study. *J Hypertens* 2012; 30 (5): 1015–21.
35. Tillin T, Orchard T, Malm A et al. The role of antihypertensive therapy in reducing vascular complications of type 2 diabetes. Findings from the DIabetic RETinopathy Candesartan Trials-Protect 2 study. *J Hypertens* 2011; 29 (7): 1457–62.
36. Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT₁ receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 237–43.
37. Weisser B, Gerwe M, Braun M, Funken C. Investigations of the antihypertensive long-term action of candesartan cilexetil in different dosages under the influence of therapy-free intervals *Arzneimittelforschung* 2005; 55 (9): 505–13.
38. Westerink J, Visseren F. Cardiovasc Pharmacological and nonpharmacological interventions to influence adipose tissue function. *Cardiovasc Diabetol* 2011; 10: 13.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Рыбачкова Юлия Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. клин. фармакологии с курсом ИПДО ГБОУ ВПО ЯГМУ. E-mail: julia3111@mail.ru

Фармакологическая обоснованность сочетания амлодипина, лизиноприла и розувастатина в трехкомпонентном комбинированном препарате

С.Р.Гиляревский^{✉1}, М.В.Голшмид¹, И.М.Кузьмина², Г.Ю.Захарова¹, И.И.Синицина¹

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

²ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В.Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы. 129090, Россия, Москва, Большая Сухаревская пл., д. 3

Создание комбинированных препаратов, включающих антигипертензивные и гиполипидемические средства, представляет собой важный этап в клинической фармакологии средств для лечения и профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Такой подход позволяет существенно повысить степень соблюдения предписанной терапии. Для обеспечения эффективности и безопасности применения комбинированного препарата необходимо, чтобы лекарственные взаимодействия между его компонентами были минимальными или отсутствовали. В статье приводятся данные, подтверждающие фармакологическую обоснованность сочетанного применения дигидропиридинового антагониста кальция амлодипина, ингибитора ангиотензинпревращающего фермента лизиноприла и розувастатина, наиболее широко применяемого в настоящее время статина.

Ключевые слова: амлодипин, лизиноприл, розувастатин, артериальная гипертония.

[✉]sgilarevsky@rambler.ru

Для цитирования: Гиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. и др. Фармакологическая обоснованность сочетания амлодипина, лизиноприла и розувастатина в трехкомпонентном комбинированном препарате. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 66–70.

Pharmacological validity of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in three-component combination drug products

S.R.Giliarevskiy^{✉1}, M.V.Golshmid¹, I.M.Kuzmina², G.Yu.Zakharova¹, I.I.Sinitsina¹

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

²N.V.Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine of the Department of Health of Moscow. 129090, Russian Federation, Moscow, Bol'shaia Sukharevskaja pl., d. 3

The development of combined drugs, including antihypertensive and hypolipidemic components, represents the important stage in the clinical pharmacology funds for the treatment and prevention of cardiovascular disease complications. This approach allows significantly increase the degree of adherence of patients to treatment. The interactions between the drug components should be minimal or absent to improve the efficacy and safety of combined drug application. The article shows the significant data concerning the pharmacological validity of the combined application of dihydropyridine calcium channel blockers, amlodipine, angiotensin-converting enzyme inhibitors lisinopril and rosuvastatin; the most widely used drugs – statins.

Key words: amlodipine, lisinopril, rosuvastatin, arterial hypertension.

[✉]sgilarevsky@rambler.ru

For citation: Giliarevskiy S.R., Golshmid M.V., Kuzmina I.M. et al. Pharmacological validity of amlodipine, lisinopril and rosuvastatin in three-component combination drug products. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 66–70.

Потребность в создании комбинированного препарата, содержащего антигипертензивные и гиполипидемические средства, и обоснованность выбора его компонентов

Осложнения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) относятся к основным причинам смерти и инвалидности в большинстве стран мира [1]. Между уровнем систолического артериального давления, а также концентрацией холестерина (ХС) липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в крови и риском развития осложнений ССЗ имеется непрерывная связь, которая определяет около 70% атрибутивного риска развития осложнений ССЗ [2, 3]. Следовательно, одновременное снижение концентрации ХС ЛПНП и артериального давления, по-видимому, может оказывать существенное влияние на снижение риска развития осложнений ССЗ по сравнению с изолированным применением каждого из таких вмешательств. Поскольку большая часть осложнений ССЗ развивается у лиц, имеющих средний риск развития осложнений таких заболеваний и в отсутствие ранее диагностированного ССЗ, тактика снижения концентрации ХС ЛПНП в крови и артериального давления у широкого круга лиц в популяции может быть более эффективной по сравнению с профилактикой только у лиц с высоким риском развития осложнений ССЗ [4]. Такое мнение стало основанием для создания концепции «полипилюли», в соответствии с которой систематическое применение сочетанной терапии у лиц среднего и пожилого воз-

раста в общей популяции может привести к существенному снижению риска развития осложнений ССЗ [5].

При создании комбинированного препарата всегда учитывают два фактора, которые определяют успешность его использования в клинической практике:

- 1) клиническая обоснованность сочетанного приема лекарственных средств, входящих в такой препарат;
- 2) фармакологическая обоснованность такого использования, т.е. возможные лекарственные взаимодействия (ЛВ) компонентов комбинированного препарата.

Создание комбинированного препарата, сочетающего два антигипертензивных средства (дигидропиридиновый антагонист кальция амлодипин и ингибитор ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ лизиноприл) и статин (ингибитор 3-гидрокси-3-метилглутарил-коэнзим А – ГМГ-КоА-редуктазы розувастатин) в дозах, которые соответствуют потребностям конкретного больного, представляет собой новый этап клинической фармакологии средств, применение которых направлено на максимальное снижение риска развития осложнений ССЗ у больных артериальной гипертонией.

С клинической точки зрения главное преимущество таких трехкомпонентных комбинированных препаратов состоит в обеспечении более высокой степени соблюдения предписанного режима терапии. В ходе выполнения ретроспективного исследования, включавшего данные о 8406 больных, которые начинали принимать антигипер-

тензивную и гиполипидемическую терапию, оценивали факторы, влияющие на степень соблюдения предписанного режима терапии [6]. Степень соблюдения предписанного режима терапии считалась высокой, если больные были обеспечены назначенными лекарственными препаратами, относящимися к обоим классам, хотя бы 80% периода наблюдения. Возможные прогностические факторы соблюдения предписанного режима терапии оценивали с помощью многофакторной регрессионной модели.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что степень соблюдения предписанного режима сочетанной терапии антигипертензивными и гиполипидемическим препаратами быстро уменьшалась после начала лечения. Так, через 3, 6 и 12 мес предписанный режим сочетанной терапии соблюдали 44,7; 35,9 и 35,8% больных соответственно. После учета таких факторов, как возраст, пол и другие возможные прогностические факторы, степень соблюдения предписанной терапии была высокой, если антигипертензивная и гиполипидемическая терапия началась одновременно, а также при наличии в анамнезе коронарной болезни сердца или застойной сердечной недостаточности или применения небольшого числа других лекарственных средств.

Таким образом, в случае первичной профилактики наиболее важными факторами, определяющими высокую степень соблюдения предписанного режима терапии, могут быть именно возможность одновременного начала приема антигипертензивного и гиполипидемического препарата и сокращение числа применяемых таблеток. Таким образом, возможности трехкомпонентного препарата, содержащего определенные дозы ИАПФ, антагониста кальция и статина, определяются возможностью одновременного начала терапии антигипертензивными препаратами и статином. Не менее важно и сокращение числа назначаемых

таблеток. Это особенно важно еще и потому, что во многих случаях даже использования комбинированных препаратов очень трудно избежать полифармакотерапии, при которой существенно увеличивается число не только применяемых лекарственных средств, но и принимаемых таблеток. Несмотря на негативное отношение в целом к полифармакотерапии, считается, что она все чаще и чаще должна применяться у многих больных с учетом увеличения как больных с сопутствующими заболеваниями, так и числа лекарственных средств с доказанной эффективностью. Однако сама по себе полифармакотерапия не может считаться проблемой. Проблемой становится увеличение риска развития ЛВ при одновременном применении нескольких лекарственных средств, особенно в тех случаях, когда при назначении не учитываются возможность их развития и последствия [7].

Данные о лекарственных взаимодействиях амлодипина, лизиноприла и розувастатина

В данной статье будут приведены данные о ЛВ между компонентами, входящими в комбинированный препарат Эквамер, т.е. взаимодействия между амлодипином, лизиноприлом и розувастатином.

Прежде чем приступить к данным о таких взаимодействиях, целесообразно остановиться коротко на тех фармакологических характеристиках амлодипина, лизиноприла и розувастатина, которые могут обуславливать ЛВ в целом.

Примерно 10% абсорбированного розувастатина выводится через почки, еще 10% метаболизируется цитохромом P450 (CYP) 2C9 с образованием его активного метаболита N-десметил-розувастатина, а остальная часть транспортируется в печень анионтранспортирующими пептидами 1B1/1B3 и 2B1, а затем экскретируется желчью

за счет белка устойчивости рака молочной железы, белков множественной лекарственной устойчивости 1 и 2-го типа [8–13]. Имеются данные о том, что фармакологический эффект N-десметил-розувастатина составляет лишь от 15 до 50% от такового розувастатина [14].

Амлодипин интенсивно метаболизируется за счет CYP3A4 и только 5–10% препарата экскретируется почками [15, 16]. Имеются данные о том, что при сочетанном применении амлодипина и симвастатина, которые также метаболизируются с помощью CYP3A4, экспозиция симвастатина увеличивается за счет подавляющего действия амлодипина на CYP3A4 [15, 17–20].

Следует напомнить, что CYP3A4 представляет собой фермент семейства цитохрома P450, наиболее широко представленный в печени и кишечнике, который катализирует реакции биотрансформации многих лекарств, метаболизирующихся за счет окисления [21]. Причем было установлено, что многие клинически значимые лекарственные средства представляют собой «субстрат» или «ингибитор» CYP3A4 [21]. По данным обсервационного исследования, относительно недавно выполненного в Австралии [22], потенциально неприемлемые ЛВ между препаратами, относящимися к субстратам и ингибиторам цитохрома, отмечаются у 6,2% больных [22]. Причем наиболее часто назначаемыми одновременно препаратами, взаимодействующими с CYP3A4, были статины и антагонисты кальция.

В то же время лизиноприл, относящийся к классу ИАПФ, представляет собой активное длительно действующее лекарственное средство, которое не метаболизируется и не связывается с белками крови, а также практически полностью в неизменном виде выделяется почками [23, 24]. Такие фармакологические характеристики лизиноприла теоретически могут обуславливать меньшую вероятность ЛВ при его использовании по сравнению с применением ИАПФ, для активации которых необходима метаболическая трансформация в печени.

Недавно были опубликованы результаты крупного когортного исследования, основанного на анализе национальной базы данных страхования Тайваня, которое позволяет оценить важность выбора определенного статина для обеспечения безопасности его сочетанного применения с антагонистами кальция [25]. В ходе выполнения этого исследования оценивали влияние сочетанного приема статинов, метаболизирующихся CYP3A4, и статинов, в метаболизме которых не участвует такой изофермент P450. В анализ были включены данные о больных (n=32 801), которым одновременно назначали статин и антагонист кальция (амлодипин, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин или верапамил). Больные были разделены на 2 группы: группу приема статинов, метаболизирующихся CYP3A4 (ловастатин, симвастатин или аторвастатин), и группу приема статинов, не метаболизирующихся CYP3A4 (флувастатин, розувастатин и питавастатин). Группы больных были подобраны в соотношении 1:1 по возрасту, полу и индексу сопутствующих заболеваний Карлсона.

Все клинические исходы оценивали в течение 90 дней после одновременного назначения препаратов. Статины, метаболизирующиеся CYP3A4, назначали одновременно с антагонистами кальция, подавляющими CYP3A4, 5857 больным. Группа приема статинов, метаболизирующихся CYP3A4 (ловастатин, симвастатин или аторвастатин), и группа приема статинов, не метаболизирующихся CYP3A4, статистически значимо не различались по числу и тяжести сопутствующих заболеваний, а также по частоте применения определенных антигипертензивных препаратов. Результаты исследования свидетельствовали о том, что в группе применения статинов, метаболизирующихся CYP3A4, отмечался статистически значимо более высокий риск развития острого повреждения почек (стандартизо-

ванное отношение шансов – ОШ 2,12 при 95% доверительном интервале – ДИ 1,35–3,35), гиперкалиемии (стандартизованное ОШ 2,94, 95% ДИ 1,36–6,35), острого инфаркта миокарда (стандартизованное ОШ 1,55, 95% ДИ 1,16–2,07) и острого ишемического инсульта (ОШ 1,35, 95% ДИ 1,08–1,68) по сравнению с группой приема статинов, не метаболизирующихся CYP3A4. Таким образом, в ходе выполнения крупного национального когортного исследования было установлено увеличение риска развития неблагоприятных исходов после сочетанного применения статинов, метаболизирующихся CYP3A4, и антагонистов кальция, подавляющих CYP3A4, включая амлодипин.

В ходе выполнения исследования, включавшего 48 здоровых добровольцев, были получены данные о том, что сочетанный прием симвастатина и амлодипина по 10 мг в сутки сопровождается увеличением биодоступности симвастатина на 46%, а также уменьшением клиренса симвастатина на 13% [26]. Такие данные, по крайней мере отчасти, объясняют механизм развития нежелательных явлений при сочетанном применении амлодипина и статинов, метаболизирующихся CYP3A4, в первую очередь симвастатина.

Несмотря на отсутствие данных о клинически значимых ЛВ между сочетанным приемом амлодипина и аторвастатина, результаты исследования у здоровых добровольцев [27] свидетельствовали о том, что одновременное применение аторвастатина и амлодипина приводило к увеличению площади под кривой «концентрация–время» для аторвастатина на 18%. Сочетанное применение амлодипина и очень небольшой дозы аторвастатина (10 мг, т.е. доза, которая в настоящее время практически не используется) в ходе выполнения исследования ASCOT-LLA в целом не сопровождалось статистически значимым увеличением частоты развития побочных эффектов, несмотря на то что у 1 больного, принимавшего аторвастатин, развился рабдомиолиз [28]. Нельзя исключить, что у больных пожилого возраста, имеющих сопутствующие заболевания и нередко принимающих большое количество лекарственных препаратов, такие изменения площади под кривой «концентрация–время» могут быть более существенными и клинически значимыми. Следует также отметить, что при использовании интенсивных режимов приема аторвастатина отмечалось статистически значимое увеличение частоты развития побочных эффектов [29].

В целом клинически значимых ЛВ между применением ИАПФ и амлодипина не отмечалось [30–32], включая и ИАПФ, которые больной принимает в виде пролекарства и, соответственно, для активации которых требуется их метаболическая трансформация в печени. В то же время следует отметить, что результаты недавно выполненного клинического исследования ЛВ розувастатина и компонентов комбинированного препарата, содержащего постоянные дозы амлодипина и телмисартана, свидетельствовали о статистически значимом взаимодействии между розувастатином и телмисартаном в отсутствие таких взаимодействий между амлодипином и розувастатином [33]. Так при сочетанном приеме розувастатина с телмисартаном площадь под кривой «концентрация–время» для розувастатина возрастала с 1,1436 до 1,3050 нг/мл, а максимальная концентрация в крови после достижения равновесной концентрации – с 1,8970 до 2,3514 нг ч/мл. Соответствующие показатели для N-десметил-розувастатина также увеличивались при сочетанном приеме розувастатина с телмисартаном.

Выявление нежелательных лекарственных взаимодействий в реальной клинической практике

Для ответа на вопрос о наиболее частых потенциально опасных ЛВ в реальной клинической практике можно обратиться к результатам крупных обсервационных ис-

следований, основанных на анализе национальных баз данных.

Результаты обсервационного исследования, выполненного на Ямайке, в которое были включены данные о 2814 назначениях лекарственных средств, свидетельствовали о высокой частоте возможных ЛВ, которые в целом отмечались у 49,8% больных [34]. Потенциально опасные ЛВ отмечались в 4,7% от общего числа выявленных ЛВ. Три наиболее потенциально опасные ЛВ включали взаимодействие между: 1) амлодипином и симвастатином; 2) амилоридом и лозартаном; 3) амилоридом и лизиноприлом.

Сходные результаты были получены в исследовании, выполненном в Бразилии, в которое было включены данные о 827 больных (средний возраст 64,1 года; среднее число принимаемых лекарственных препаратов 4,4) [35]. Частота потенциальных ЛВ в этом исследовании достигала 63%, а опасных ЛВ – 12,1%. В целом 40 лекарственных средств составили 122 пары опасных ЛВ: в наиболее частые пары ЛВ входили симвастатин (23,8% пар), каптоприл или эналаприл (16,4% пар) и флуоксетин (16,4% пар).

Следует отметить, что безопасность сочетанного приема амлодипина, лизиноприла и розувастатина была подтверждена в ходе выполнения крупного проспективного обсервационного исследования, включавшего 2452 больных артериальной гипертензией, гиперхолестеринемией и с очень высоким риском развития осложнений ССЗ, которые наблюдались в 256 медицинских учреждениях Венгрии (средний возраст 63,2±11,4 года, средний индекс массы тела 29,1±4,1 кг/м²; 45,2% – мужчины) [36]. В течение 6 мес наблюдения больные принимали лизиноприл по 10 или 20 мг 1 раз в сутки, амлодипин – по 5 или 10 мг 1 раз в сутки и розувастатин – по 10 или 20 мг 1 раз в сутки, причем начальная доза препарата определялась врачом в зависимости от клинических характеристик больного.

В течение 6 мес наблюдения была отмечена высокая клиническая эффективность сочетанной терапии амлодипином, лизиноприлом и розувастатином с достижением целевого уровня артериального давления (менее 140/90 мм рт. ст.) у 91% больных и целевого уровня ХС ЛПНП < 3,25 и 1,8 ммоль/л у 67, 49 и 40% больных соответственно. Частота побочных эффектов была небольшой и составляла лишь 4,4%, причем в большинстве случаев побочные эффекты были слабовыраженными. Повышение концентрации аспаратаминотрансферазы, креатинкиназы было клинически незначимым. Повышение концентрации креатинкиназы более 200 МЕ и аспаратаминотрансферазы более 60 МЕ отмечалось у 0,92 и 0,9% больных соответственно. Клинически значимое повышение аспаратаминотрансферазы (более чем в 3 раза по сравнению с верхней границей нормы при двух последовательных измерениях), а также повышение концентрации креатинкиназы, в 10 раз превышающее верхнюю границу нормы с развитием симптомов поражения мышц, не отмечалось.

Данные об эффективности и безопасности сочетанного применения амлодипина, лизиноприла и розувастатина очень важны, поскольку в целом результаты крупных рандомизированных клинических исследований (ASCOT-LLA, HOPE-3) позволяют предположить, что для максимального снижения риска развития осложнений ССЗ целесообразно сочетанное применение антигипертензивных средств и статина у больных артериальной гипертензией среднего возраста, включая больных со средним риском развития осложнений ССЗ. Следует напомнить, что в ходе выполнения наиболее важного современного исследования по оценке тактики лечения больных артериальной гипертензией SPRINT в целом более 40% больных принимали статин, во всех случаях применения ИАПФ использовали лизиноприл, а наиболее часто применяемым антагонистом кальция был амлодипин.

Заключение

Таким образом, сочетанное применение ИАПФ, дигидропиридинового антагониста кальция и статина отражает современный подход к терапии большинства больных артериальной гипертензией. Препарат Эквамер удобен и безопасен для практической реализации такого подхода к терапии. Между лекарственными средствами, включенными в комбинированный трехкомпонентный препарат Эквамер, содержащий определенные дозы амлодипина, лизиноприла и розувастатина, отсутствовали клинически значимые взаимодействия, что служит дополнительным фактором безопасности его использования в клинической практике.

Литература/References

- Roth GA, Forouzanfar MH, Moran AE et al. Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *N Engl J Med* 2015; 372: 1333–41.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903–13.
- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937–52.
- Rose G. Strategy of prevention: lessons from cardiovascular disease. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1847–51.
- Wald NJ, Law MR. A strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326: 1419.
- Chapman RH, Benner JS, Petrilla AA et al. Predictors of adherence with antihypertensive and lipid-lowering therapy. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1147–52.
- Li W, Zeng S, Yu LS, Zhou Q. Pharmacokinetic drug interaction profile of omeprazole with adverse consequences and clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2013; 9: 259–71.
- Olsson AG, McTaggart F, Raza A. Rosuvastatin: a highly effective new HMG-CoA reductase inhibitor. *Cardiovasc Drug Rev* 2002; 20: 303–28.
- Hua WJ, Hua WX, Fang HJ. The role of OATP1B1 and BCRP in pharmacokinetics and DDI of novel statins. *Cardiovasc Ther* 2012; 30: e234–e241.
- Kitamura S, Maeda K, Wang Y, Sugiyama Y. Involvement of multiple transporters in the hepatobiliary transport of rosuvastatin. *Drug Metab Dispos* 2008; 36: 2014–23.
- Kock K, Brouwer KL. A perspective on efflux transport proteins in the liver. *Clin Pharmacol Ther* 2012; 92: 599–612.
- Niemi M, Pasanen MK, Neuvonen PJ. Organic anion transporting polypeptide 1B1: a genetically polymorphic transporter of major importance for hepatic drug uptake. *Pharmacol Rev* 2011; 63: 157–81.
- AstraZeneca. Crestor (rosuvastatin) [prescribing information]. <http://www.1astrazeneca-us.com/pi/crestor.pdf>. Accessed November 3, 2015.
- Crestor tablets. [AccessdataFDA. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/21366slr005lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2005/21366slr005lbl.pdf). Accessed June 3, 2016.
- Boehringer Ingelheim. Twynsta (telmisartan/amlodipine) [prescribing information]. www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2014/022401s016lbl.pdf. Accessed November 3, 2015.
- Abernethy DR. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of amlodipine. *Cardiology* 1992; 80 (Suppl. 1): 31–6.
- Nishio S, Watanabe H, Kosuge K et al. Interaction between amlodipine and simvastatin in patients with hypercholesterolemia and hypertension. *Hypertens Res* 2005; 28: 223–7.
- Park CG, Lee H, Choi JW et al. Non-concurrent dosing attenuates the pharmacokinetic interaction between amlodipine and simvastatin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010; 48: 497–503.
- Son H, Lee D, Lim LA et al. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokinet* 2014; 29: 120–8.
- Zhou YT, Yu LS, Zeng S et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 17–26.
- Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38: 41–57.
- Kerr KP, Mate KE, Magin PJ et al. The prevalence of co-prescription of clinically relevant CYP enzyme inhibitor and substrate drugs in community-dwelling elderly Australians. *J Clin Pharm Ther* 2014; 39: 383–9.

23. Ulm EH, Hichens M, Gomez HJ et al. Enalapril maleate and a lysine analogue (MK-521): Disposition in man. *Br J Clin Pharmacol* 1982; 14: 357–62.
24. Gomez HJ, Cirillo VJ, Moncloa F. The clinical pharmacology of lisinopril. *J Cardiovasc Pharmacol* 1987; 9 (Suppl. 3): S27–S34.
25. Wang YC, Hsieh TC, Chou CL et al. Risks of Adverse Events Following Coprescription of Statins and Calcium Channel Blockers: A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (2): e2487.
26. Son H, Lee D, Lim LA et al. Development of a pharmacokinetic interaction model for co-administration of simvastatin and amlodipine. *Drug Metab Pharmacokin* 2014; 29: 120–8.
27. Zhou YT, Yu LS, Zeng S et al. Pharmacokinetic drug-drug interactions between 1,4-dihydropyridine calcium channel blockers and statins: factors determining interaction strength and relevant clinical risk management. *Ther Clin Risk Manag* 2014; 10: 17–26.
28. Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR et al. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149–58.
29. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ et al. High-Dose Atorvastatin vs Usual-Dose Simvastatin for Secondary Prevention After Myocardial Infarction: The IDEAL Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 294: 2437–45.
30. Shionoiri H. Pharmacokinetic drug interactions with ACE inhibitors. *Clin Pharmacokin* 1993; 25: 20–58.
31. Sun JX, Cipriano A, Chan K, John VA. Pharmacokinetic interaction study between benazepril and amlodipine in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 47: 285–9.
32. Zheng X, Liu T, Chen X et al. Investigation of a potential pharmacokinetic interaction between perindopril arginine and amlodipine when administered as a single perindopril/amlodipine fixed-dose combination tablet in healthy Chinese male volunteers. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54: 43–51.
33. Son M, Guk J, Kim Y et al. Pharmacokinetic Interaction Between Rosuvastatin, Telmisartan, and Amlodipine in Healthy Male Korean Subjects: A Randomized, Open-label, Multiple-dose, 2-period Crossover Study. *Clin Ther* 2016. Jul 12 [Epub ahead of print].
34. Kennedy-Dixon TG, Gossell-Williams M, Hall J, Anglin-Brown B. The prevalence of major potential drug-drug interactions at a University health centre pharmacy in Jamaica. *Pharm Pract (Granada)* 2015; 13: 601.
35. Teixeira JJ, Crozatti MT, dos Santos CA, Romano-Lieber NS. Potential drug-drug interactions in prescriptions to patients over 45 years of age in primary care, southern Brazil. *PLoS One* 2012; 7: e47062.
36. Kónyi A, Sárszegi Z, Hild G, Gaszner B. Safety and effectiveness of combined antihypertensive and cholesterol-lowering therapy in high-/very high-risk patients. *J Comp Eff Res* 2016; 5: 355–64.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гиляревский Сергей Руджерович – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: sgilarevsky@rambler.ru

Голшмид Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Кузьмина Ирина Михайловна – канд. мед. наук, зав. науч. отд.-нием неотложной кардиологии ГБУЗ НИИ СП им. Н.В.Склифосовского

Захарова Галина Юрьевна – канд. мед. наук, доц. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Синицина Ирина Ивановна – д-р мед. наук, проф. каф. клин. фармакологии и терапии ГБОУ ДПО РМАПО

Антагонисты кальция в кардио- и нефропротекции: акцент на лерканидипин

А.Г.Евдокимова[✉], Ю.В.Рыжова, К.И.Темлоев, О.А.Шуйская

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

Представлен обзор литературы о месте применения блокаторов кальциевых каналов (БКК) у больных артериальной гипертензией с позиций кардио- и нефропротекции. В статье рассмотрены классификация, фармакологические свойства БКК. Особое внимание уделяется дигидропиридиновым БКК III поколения, в частности, лерканидипину.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, кардиопротекция и нефропротекция, лерканидипин.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

Для цитирования: Евдокимова А.Г., Рыжова Ю.В., Темлоев К.И., Шуйская О.А. Антагонисты кальция в кардио- и нефропротекции: акцент на лерканидипин. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 71–75.

Calcium channel blockers in cardioprotection and nephroprotection: with a focus on lercanidipine

A.G.Evdokimova[✉], Yu.V.Ryzhova, K.I.Tebloev, O.A.Shuyskaya

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

We show the literature review concerning the use of calcium channel blockers (CCB) in patients with arterial hypertension from the standpoint of cardioprotection and nephroprotection positions. The article deals with the classification and pharmacological characteristics of CCB. Special attention is paid to the third-generation dihydropyridine CCB, in particular, lercanidipine.

Key words: arterial hypertension, cardioprotection, nephroprotection and lercanidipine.

[✉]Aevdokimova@rambler.ru

For citation: Evdokimova A.G., Ryzhova Yu.V., Tebloev K.I., Shuyskaya O.A. Calcium channel blockers in cardioprotection and nephroprotection: with a focus on lercanidipine. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 71–75.

Основным модифицируемым фактором риска развития болезней системы кровообращения по-прежнему остается артериальная гипертензия (АГ), распространенность которой чрезвычайно высока в нашей стране. Как показал опыт большинства развитых стран, наиболее выгодной в отношении снижения смертности от сердечно-сосудистых заболеваний является борьба с факторами риска, в том числе и АГ, определяя более 50% успеха в снижении смертности [1]. Именно поэтому эффективное лечение АГ по-прежнему остается приоритетной программой во всем мире, в том числе в России [2].

Современные подходы к оптимизации антигипертензивной терапии с позиции органопротективного воздействия

В рекомендациях по лечению АГ European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2013 г., как и в предшествующих, указывается, что достижение целевых уровней артериального давления (АД) по-прежнему является первым и обязательным условием успешного лечения больных АГ [3, 4]. При этом также четко установлено, что, нормализовав значения АД, мы еще не исчерпали всех возможностей успешной профилактики сердечно-сосудистых осложнений (ССО). Дальнейшему снижению риска их развития способствуют обратные изменения органов-мишеней, в том числе сердца и почек [5].

Учитывая усилившееся внимание к терапии с позиций органопротекции, практикующий врач должен ставить своей первоочередной задачей не только эффективно снижать АД, но и улучшать состояние органов-мишеней, тем самым нивелировать риск ССО и смерти от них [6, 7]. Значит, крайне важно учитывать дополнительные органопротективные свойства препаратов, зачастую не связанные напрямую со снижением АД [3, 4]. Это поставило новые цели антигипертензивной терапии и одновременно выдвинуло новые требования к антигипертензивным препаратам (АГП) [5, 8].

На сегодняшний день дискуссия об АД-независимых эффектах АГП продолжается. Современная гипертензиоло-

гия делает акцент на кардио- и нефропротективные эффекты АГП [4].

Такие эффекты обсуждаются в первую очередь у препаратов, снижающих активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), в связи с их доминирующей ролью в развитии поражения органов-мишеней, и у антагонистов кальция (АК) – в связи с их способностью тормозить процессы атерогенеза за счет коррекции эндотелиальной дисфункции, активации антиоксидативных механизмов, благотворного влияния на углеводный и липидный обмен [9].

В настоящем обзоре представлены основные исследования, доказывающие органопротективные свойства нового АК III поколения – лерканидипина.

Место блокаторов кальциевых каналов в кардио- и нефропротекции

В настоящее время пролонгированные блокаторы кальциевых каналов (БКК) рассматриваются как одна из основных групп лекарственных препаратов в терапии АГ, эффективность которых была подтверждена данными ряда завершившихся исследований ASCOT, ACCOMPLISH, ALLHAT, CAPARES, COHORT, ELSA, PRAISE, PREVENT, TOMHS, VALUE. Результаты исследований легли в основу отечественных и международных рекомендаций по лечению АГ (Всероссийское научное общество кардиологов, Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, Европейское общество кардиологов и Европейское общество гипертензии) [4, 10].

После появления этих исследований стало ясно, что среди БКК только АК пролонгированного действия способны снижать риск развития ССО [11–14].

Одним из самых серьезных доказательств действенности современных АК стали результаты метаанализа 13 крупных исследований (около 104 тыс. пациентов, страдающих АГ), согласно которому при терапии дигидропиридиновыми пролонгированными АК достоверно уменьшался риск развития инсульта, причем это снижение не было напрямую связано с влиянием на уровень АД [15].

Классификация БКК				
	I поколение	II поколение		III поколение
		IIa	IIb	
Фенилалкиламины	Верапамил	Верапамил SR	–	–
Бензодиазепины	Дилтиазем	Дилтиазем SR	–	–
Дигидропиридины	Нифедипин	Нифедипин SR/GITS Фелодипин ER Никардипин SR	Нитрендипин Исрадипин Никардипин Нимодипин Нисолдипин	Лерканидипин Амлодипин Лацидипин

Однако в более чем 40-летней истории применения БКК в широкой клинической практике не всегда все было столь гладко, имелись и негативные моменты. Все началось с метаанализа C.Furberg, который в 1996 г. опубликовал данные об увеличении смертности больных АГ, принимавших дигидропиридиновые БКК. В дальнейшем ретроспективный анализ показал, что относительный риск ССО или смерти связан с применением только короткодействующих форм АК. После появления этих исследований стало ясно, что для постоянного лечения АГ применимы только пролонгированные БКК [14].

Противоречивая история АК подтверждает неоднородность этого класса АГТ как по химической структуре, так и влиянию на сердце и сосуды.

Фармакология БКК

АК, или БКК, – большая гетерогенная группа препаратов, основным свойством которых является конкурентный антагонизм в отношении КК [12]. Главным механизмом действия АК является уменьшение поступления ионов кальция в гладкомышечные клетки сосудов, что приводит к снижению периферического сопротивления сосудов и артериальной вазодилатации с последующим снижением АД [14].

В настоящее время выделяют 3 типа КК: L-тип – медленные каналы, T-тип – быстрые каналы, N-тип – обнаруживаются в окончаниях сенсорных нейронов и блокируются кадмием [16, 17]. L-КК – медленные каналы, преимущественно локализованы в кардиомиоцитах и миоцитах сосудистой стенки. В сердечно-сосудистой системе они участвуют в поддержании электрической и механической активности кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудов (ГМКС). Это единственный из трех указанных типов КК, который блокируется органическими соединениями – АК [11].

В 1996 г. T.Toya-Oka и W.Nayler предложили классифицировать БКК на основе фармакокинетических и фармакодинамических биологических эффектов:

- 1) наличие отрицательных хроно- и инотропных эффектов, влияние на длительность атриовентрикулярной проводимости;
- 2) выраженность тканевой селективности («сосуды–сердце»);
- 3) влияние на углеводно-липидный метаболизм;
- 4) наличие побочных клинических эффектов.

На основе этой классификации в настоящее время врачи используют в клинической практике БКК трех поколений, представленные в таблице.

Таким образом, БКК L-типа обычно подразделяют по химической структуре на 3 основные группы:

- 1) производные дигидропиридина (первым препаратом этой группы является короткодействующий фелодипин);
- 2) производные фенилалкиламина (верапамил);
- 3) производные бензодиазепина (дилтиазем) [14, 17].

Принципиальные различия имеются между дигидро(родоначальник класса – нифедипин) и недигидропиридиновыми АК (верапамил и дилтиазем). Так, последние

обладают фармакологическими свойствами с отрицательными ино-, хроно- и дромотропными эффектами. Они снижают сократительную способность миокарда, уменьшают частоту сердечных сокращений и замедляют атрио-вентрикулярное проведение (в большей мере верапамил, т.е. эти БКК обладают кардиоселективностью). В связи со сходными свойствами верапамила и дилтиазема их нередко объединяют в одну группу под названием «недигидропиридиновые, или пульсурежающие, АК» [14].

Не менее важны и существующие различия в пределах самих дигидропиридинов, о которых, однако, не всегда помнят. В последнее время десятилетняя разработка новых дигидропиридиновых АК в основном была направлена на синтез лекарственных форм с более длительным периодом полувыведения (например, амлодипин) или модифицированным высвобождением активного вещества (например, нифедипин GITS, фелодипин ER) [18].

В настоящее время созданы новые БКК III поколения с высокой специфичностью в отношении Ca²⁺-каналов и тканевой селективностью. Новые препараты превосходят свои прототипы (БКК I и II поколения) силой, продолжительностью действия и высокой органотканевой селективностью. Типичными представителями БКК III поколения являются амлодипин, лерканидипин, лацидипин, манидипин, которые обладают важными для клинической практики фармакологическими особенностями:

- предсказуемость эффективности благодаря высокой биодоступности (60–80%) и незначительные колебания суточной концентрации липопротеидов в плазме крови;
- высокая вазотканевая селективность, что исключает влияние липопротеидов на сократимость миокарда, функцию синусового узла и атриовентрикулярную проводимость;
- длительность биологического действия (24–36 ч), что исключает создание ретардных форм ЛП [11].

БКК III поколения внутри своей группы неоднородны и различаются между собой по физико-химическим параметрам, что определяет специфичность их фармакодинамических и фармакокинетических клинических эффектов [11, 18].

Разнообразие фармакокинетики БКК III поколения может определять и разнообразие их клинических эффектов, поэтому фармакодинамические особенности АК, их органопротективное действие и безопасность применения активно изучаются.

Особенности фармакокинетики лерканидипина

Сравнительно недавно появился новый представитель III поколения БКК – препарат лерканидипин с относительно коротким периодом полувыведения, но длительной активностью вследствие высокого коэффициента связывания с мембраной клеток [18].

Лерканидипин существенно отличается от амлодипина по своим физико-химическим и фармакокинетическим свойствам. Наличие протоновой аминной группы в химической структуре лерканидипина определяет его выраженную липофильность, что облегчает взаимодействие со структурами сосудистой стенки. Лерканидипин, проникая

в липидный биослой клеточных мембран, накапливается в нем в высоких концентрациях и ингибирует КК L-типа. Наличие липофильной «якорной группы» позволяет лерканидипину формировать концентрационное «депо», эффективно связываться с рецепторами сосудистой стенки и обеспечивать более длительное гипотензивное действие за счет tissue compartment controlled [11, 17].

Таким образом, благодаря высокой липофильности и, соответственно, высокому мембранному коэффициенту распределения (мембранная фармакокинетика) лерканидипин депонируется внутри двойного липидного слоя мембран гладкомышечных клеток сосудов. Способность лерканидипина накапливаться в мембране обеспечивает продолжительную блокаду КК при относительно недолгом периоде циркуляции препарата в крови (2–5 ч). В результате сосудорасширяющее и, соответственно, антигипертензивное действие препарата зависит именно от концентрации его в клеточной мембране, а не в плазме крови, как у других АК (с плазменной фармакокинетикой). Высокое содержание лерканидипина в клеточных мембранах (в 10–15 раз выше, чем у амлодипина) и медленное вымывание из липидного слоя определяют его пролонгированное действие [18]. Антигипертензивный эффект лерканидипина развивается постепенно и сохраняется длительно (коэффициент «конечный:пиковый» – trough:peak, T/P – превышает 83%) [15]. Именно высокое накопление лерканидипина в клеточных мембранах определяет особенности фармакокинетики, отличающие его от других БКК, так называемая фармакокинетика, контролируемая мембраной [19].

Высокая тканевая селективность лерканидипина также обеспечивается наличием в его составе двух типов изомеров – это R- и S-энантимеры, которые имеют разные уровни аффинности к КК: S-изомер лерканидипина в 100–200 раз активнее блокирует L-тип КК, чем R-изомер. Наличие изомеров определяет более высокую тканевую селективность лерканидипина в сосудистом русле (ГМКС), обеспечивает более выраженный гипотензивный эффект и в 12 раз меньше приводит к развитию отеков по объему в области голеностопного сустава и голени по сравнению с амлодипином и лацидипином, у которых аналогичных изомеров нет [11, 17, 20, 21].

Таким образом, липофильность лерканидипина выше, чем амлодипина. Для него характерна наибольшая тканевая селективность, особенно в отношении сосудов. Для сравнения: коэффициент преимущественного влияния на ГМКС/кардиомициты – индекс вазоселективности внутри класса АК распределен следующим образом:

- лерканидипин – 730/1;
- лацидипин – 193/1;
- амлодипин – 95/1;
- нифедипин – 14/1;
- дилтиазем – 7/1;
- фелодипин – 6/1 [11, 18].

Единственный путь элиминации лерканидипина из организма – метаболизм в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся почками [18].

Таким образом, лерканидипин обладает уникальными фармакологическими и фармакодинамическими свойствами [14].

Нефропротективные эффекты БКК

Роль АК при заболеваниях почек по сравнению с блокаторами РААС менее обоснована. Длительные дискуссии вокруг АК во многом обусловлены отличным влиянием дигидро- и недигидропиридиновых АК на структурно-функциональное состояние почек. В целом определено, что применение АК у пациентов с АГ не ухудшает функцию почек, напротив, они в большей степени, чем диуретики и β-адреноблокаторы, ее сохраняют. Как показано в экспе-

рименте, АК патогенетически могут осуществлять нефропротективное действие через гемодинамический и негемодинамический механизмы [17, 18, 21].

Механизм изменения клубочковой гемодинамики на фоне приема АК обусловлен балансом между их высокой антигипертензивной активностью и способностью расширять преимущественно афферентные (вносящие) артериолы клубочков почек при небольшом действии на эфферентные (выносящие) артериолы. Негемодинамические нефропротективные механизмы АК связаны с улучшением функции эндотелия; ослаблением воспалительных и пролиферативных реакций; противостоянием митогенному действию тромбоцитарного фактора роста и фактора, активирующего тромбоциты; подавлением пролиферации мезенгиальных клеток; модуляцией транскрипции гена, участвующего в провоспалительных изменениях; антиоксидантным действием; ингибированием почечных эффектов эндотелина-1, участвующего в развитии АГ и заболеваний почек [18].

Механизм нефропротективного действия АК гемодинамического характера в пределах класса несколько различается. Нефропротективный эффект «классических» АК дигидропиридиновых (нифедипин, никардипин и амлодипин) и недигидропиридиновых (верапамил, дилтиазем) в отличие от новой генерации (препарат лерканидипин) лимитирован их влиянием на афферентные (прегломерулярные) артериолы клубочков, тогда как эфферентная артериола оставалась относительно рефрактерной к сосудорасширяющему действию этих препаратов [18]. Такое воздействие может снижать внутриклубочковое давление, но не в полной мере. Аналогичные результаты на модели изолированной перфузионной почки крысы получены для нисолдипина, никардипина и амлодипина [22]. На моделях животных показано разнонаправленное воздействие различных АК на почечные параметры: так, если верапамил и нифедипин уменьшали протеинурию и повреждение клубочков почек, то нитрендипин и фелодипин, наоборот, могли нарушать почечную ауторегуляцию и даже увеличивать протеинурию, а следовательно, прогрессирование нефроангиосклероза [18, 23, 24]. По данным других авторов, амлодипин и нифедипин практически не влияют на альбуминурию [21, 25, 26].

Благодаря противоречивым данным опубликованных работ некоторые исследователи придерживаются точки зрения об отсутствии нефропротективных свойств у всех дигидропиридиновых АК, что связано с их преимущественным воздействием на приносящую артериолу почечных клубочков. Это создает условия для повышения внутриклубочкового давления и прогрессирования нефроангиосклероза [27].

Таким образом, учитывая разные фармакологические характеристики АК и их различное влияние на функцию почек (в эксперименте и клинических исследованиях), на сегодняшний день не представляется возможным говорить о нефропротективном действии АК как класс-эффекте [18].

Нефропротективный эффект лерканидипина

Сегодня появляется все больше публикаций о нефропротективном влиянии новой генерации АК. Исследования с препаратом нового поколения АК лерканидипином демонстрируют связь его выраженного нефропротективного эффекта и заметного снижения внутриклубочкового давления с устойчивой вазодилатацией не только афферентных (как у «классических» АК), но и эфферентных (как у ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента – ИАПФ и блокаторов рецепторов ангиотензина – БРА) артериол клубочков почек [11, 18, 27].

Механизмы нефропротективного действия лерканидипина достаточно хорошо изучены в эксперименте. По дан-

ным M.Sabbatini и соавт. (2000 г.), в отличие от большинства АК лерканидипин расширяет не только приносящие, но и выносящие артериолы, предупреждая повреждение клубочков и собирающих трубочек у крыс со спонтанной гипертензией. По мнению авторов, нефропротективное действие лерканидипина не связано с его влиянием на АД [15, 18]. На линии трансгенных крыс с избыточной экспрессией ренина и ангиотензина было показано, что лечение лерканидипином позволяет снизить микроальбуминурию. При этом уменьшаются макрофагальная инфильтрация, фокальный некроз почечных клубочков и гиалиноз артериол. Эти эффекты связывают с модуляцией активности NO-синтазы при терапии лерканидипином и увеличением продукции азота, что и создает условия для нефропротекции. Увеличение активности NO-синтазы может быть связано со снижением активности протеинкиназы при лечении АК [27].

P.Hansen и соавт. (2001 г.) показали, что в регуляции тонуса эфферентных артериол ключевая роль принадлежит КК L-типа, которые активно блокируют АК именно новой генерации [28]. Имеющиеся наблюдения свидетельствуют о том, что блокада КК L-типа ингибирует выработку ангиотензина II, вызывая вазодилатацию эфферентных артериол. В эксперименте на животных вновь было показано, что новый АК лерканидипин существенно снижает внутриклубочковое давление, замедляя прогрессирование повреждения почек [18].

По мнению авторов, именно с этим связано наличие у лерканидипина нефропротективного действия, которое было убедительно доказано и клинически в исследованиях DIAL и ZAFRA.

В рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании DIAL [29], в которое были включены 180 больных АГ, имеющих сахарный диабет типа 2 и персистирующую микроальбуминурию, было показано, что лерканидипин (10 мг/сут) и рамиприл (5 мг/сут) сопоставимы по способности снижать уровень экскреции альбумина. Лерканидипин вызывал значительное снижение уровня экскреции альбумина по сравнению с исходным уровнем, причем статистически значимых различий с рамиприлом не отмечалось. Таким образом, были показаны нефропротективные свойства лерканидипина, по которым он не уступал ИАПФ [15, 21, 27].

В исследовании ZAFRA показано, что у пациентов с нефропатией разной этиологии (протеинурия более 500 мг/сут) добавление лерканидипина в дозе 10 мг/сут поверх продолжающейся терапии эналаприлом позволяет дополнительно уменьшить протеинурию на 23% в течение 1-го месяца; 37% – в течение 3 мес; 33% – через 6 мес [21, 30].

Таким образом, на основании имеющихся на сегодняшний день публикаций экспериментальных и клинических результатов относительно влияния АК на функцию почек новый препарат этого класса лерканидипин обладает явными нефропротективными свойствами, занимает особое место среди АК дигидропиридинового ряда. Это представляется особенно интересным в свете ранее опубликованных разноречивых результатов исследований о влиянии «классических» АК и определяет более активный интерес к использованию лерканидипина в широкой клинической практике [15, 18, 27].

Кардиопротективные эффекты БКК

Как показало несколько метаанализов [29–31], по способности вызывать регрессию гипертрофии левого желудочка (ЛЖ) АК уступают только ИАПФ, превосходя препараты других классов, а метаанализ Schmeider [32] показал преимущественства АК над другими классами препаратов. Вместе с тем данные отдельных исследований противоречивы, имеются методологические трудности проведения подобных испытаний, поэтому истинная роль разных клас-

сов или конкретных АП в регрессии гипертрофии ЛЖ недостаточно ясна [13].

Однако если оценить результаты последних метаанализов, то очевидно, что действие дигидропиридиновых АК длительного действия последних поколений сопоставимо с ИАПФ по своему влиянию на регресс гипертрофии миокарда ЛЖ [31].

Кардиопротективный эффект лерканидипина

В нескольких исследованиях приводятся данные, свидетельствующие о способности лерканидипина обеспечивать регресс гипертрофии миокарда ЛЖ у больных АГ [15, 19]. Этот эффект был столь же выражен как на фоне терапии БРА лозартаном [33] и ИАПФ эналаприлом [32].

Заключение

При прочих равных условиях в степени снижения АД наличие максимального органопротективного эффекта препарата является предпочтительным в стартовой терапии. В многочисленных работах подчеркивается, что лерканидипин помимо высокой антигипертензивной эффективности обладает дополнительными органопротективными свойствами, в частности, кардио- и нефропротективными, более выраженными, чем у других представителей своего класса. Более того, продолжают накапливаться доказательства способности лерканидипина тормозить прогрессирование поражения органов-мишеней АГ. Уже сегодня можно говорить о том, что лерканидипин может претендовать на роль дигидропиридинового АК, которым можно заменить других представителей этого класса в случае их непереносимости, а также на роль универсального стартового АП.

Таким образом, современная гипертензиология имеет в своем арсенале современный АК с доказанными кардио- и нефропротективными возможностями – лерканидипин, что расширяет возможности его клинического применения.

Литература/References

1. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL et al. Heart disease and Stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127: e6–e245.
2. Барбараш О.Л., Зверева Т.Н. Комбинация сартана и антагониста кальция – новые горизонты в лечении артериальной гипертензии. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 5–10. / Barbarash O.L., Zvereva T.N. Kombinatsiia sartana i antagonist kal'tsiia – novye gorizonty v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Consilium Medicum*. 2014; 16 (5): 5–10. [in Russian].
3. Остроумова О.Д., Максимов М.Л., Копченев И.И. Антагонист кальция третьего поколения лерканидипин: новые возможности в лечении артериальной гипертонии. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2013; 9 (1): 79–85. / Ostroumova O.D., Maksimov M.L., Kopchenov I.I. Antagonist kal'tsiia tret'ego pokoleniia lerkanidipin: novye vozmozhnosti v lechenii arterial'noi gipertonii. *Ratsional'naia farmakoterapiia v kardiologii*. 2013; 9 (1): 79–85. [in Russian].
4. Чазова И.Е., Ратова Л.Г., Бойцов С.А., Небиеридзе Д.В. Диагностика и лечение артериальной гипертензии. Российские рекомендации ВНОК 2010 г. (четвертый пересмотр). *Системные гипертензии*. 2010; 7 (3): 5–26. / Chazova I.E., Ratova L.G., Boitsov S.A., Nebieridze D.V. Recommendations for the management of arterial hypertension Russian Medical Society of Arterial Hypertension and Society of Cardiology of the Russian Federatio. *Systemic Hypertension*. 2010; 7 (3): 5–26. [in Russian].
5. Карпов Ю.А., Старостина И.В. Новые рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертонии: основные изменения. *Рус. мед. журн.* 2013; 27: 1290–4. / Karpov Iu.A., Starostina I.V. Novye rekomendatsii ESH/ESC 2013 g. po lecheniiu arterial'noi gipertonii: osnovnyie izmeneniia. *Rus. med. zhurn.* 2013; 27: 1290–4. [in Russian].
6. Чазова И.Е., Ощенко О.В., Жернакова Ю.В. Диагностика и лечение артериальной гипертонии. *Кардиол. вестн.* 2015; 1 (10): 3–27. / Chazova I.E., Oshchepkova O.V., Zhernakova Iu.V. Diagnostika i lechenie arterial'noi gipertonii. *Kardiol. vestn.* 2015; 1 (10): 3–27. [in Russian].
7. Морозова Т.Е., Гурова А.Ю. Место сартанов в лечении артериальной гипертензии. Акцент на олесартан. *Системные гипертензии*. 2011; 8 (2): 22–7. / Morozova T.E., Gurova A.Iu. Mesto sartanov v lechenii arterial'noi gipertenzii. Aktsent na olmesartan. *Systemnye gipertenzii*. 2011; 8 (2): 22–7. / Moro-

- zova T.E., Gurova A.Yu. Place of sartans in the treatment of arterial hypertension: focus on olmesartan. *Systemic Hypertension*. 2011; 8 (2): 22–7. [in Russian]
8. Головач И.Ю. Гипертрофия левого желудочка и артериальная гипертензия: новые патогенетические и терапевтические концепции. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 13–7. / Golovach I.Yu. Gipertrofiia levogo zheludochka i arterial'nai'a gipertenziia: novye patogeneticheskie i terapevticheskie kontseptsii. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (10): 13–7. [in Russian]
 9. Адашева Т.В., Задюченко В.С., Тимофеева Н.Ю. и др. Клинические преимущества и плейотропные эффекты антагонистов кальция. *Болезни сердца и сосудов*. 2010; 4: 52–8. / Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Timofeeva N.Yu. i dr. Klinicheskie preimushchestva i pleiotropnye efekty antagonistov kal'tsiia. *Bolezni serdtsa i sosudov*. 2010; 4: 52–8. [in Russian]
 10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. 2013 ESH-ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. *Eur Heart J*. Doi: 10.1093/eurheartj/eh1151 (inpress).
 11. Шилов А.М. Блокаторы кальциевых каналов III поколения при лечении артериальной гипертонии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (3): 38–43. / Shilov A.M. Third-generation calcium channel blockers in the treatment of arterial hypertension. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (3): 38–43. [in Russian]
 12. Задюченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. и др. Лерканидипин – антагонист кальция III поколения: обзор эффективности в терапии артериальной гипертензии. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (4): 76–9. / Zadionchenko V.S., Shekhyan G.G., Yalymov A.A., Varentsov S.I. Lercanidipine as a calcium antagonist of the third generation: a review of effectiveness in the hypertension treatment. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (4): 76–9. [in Russian]
 13. Подзолков В.И., Осадчий К.К. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертензии: фокус на лерканидипин. *Кардиология*. 2007; 9: 707–11. / Podzolkov V.I., Osadchii K.K. Antagonisty kal'tsiia v lechenii arterial'noi gipertenzii: fokus na lerkanidipin. *Kardiologiya*. 2007; 9: 707–11. [in Russian]
 14. Евдокимова А.Г. Современное лечение артериальной гипертонии дигидропиридами III поколения с учетом доказанных преимуществ: фокус на лерканидипин. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 18–22. / Evdokimova A.G. Sovremennoe lechenie arterial'noi gipertenzii digidropiridami III pokoleniia s uchetom dokazannykh preimushchestv: fokus na lerkanidipin. *Consilium Medicum*. 2010; 12 (10): 18–22. [in Russian]
 15. Барышникова Г.А., Степанова И.И., Чупрова Н.В. и др. Роль дигидропиридиновых антагонистов кальция в лечении артериальной гипертензии. *Трудный пациент*. 2012; 12: 4–9. / Baryshnikova G.A., Stepanova I.I., Chuprova N.V. i dr. Rol' digidropiridinovykh antagonistov kal'tsiia v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Trudnyi patsient*. 2012; 12: 4–9. [in Russian]
 16. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. 2-е изд. М.: БИНОМ, 2002. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdечно-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. 2-e izd. M.: BINOM, 2002. [in Russian]
 17. Минушкина Л.О., Иосава И.К. Лерканидипин в лечении артериальной гипертонии. *Кардиология*. 2012; 12: 70–4. / Minushkina L.O., Iosava I.K. Lerkanidipin v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Kardiologiya*. 2012; 12: 70–4. [in Russian]
 18. Бубнова М.Г. Антагонисты кальция и нефропротекция: современное положение и перспективы препарата нового поколения лерканидипина. *КардиоСоматика*. 2011; 2 (3): 46–50. / Bubnova M.G. Calcium antagonists and nephroprotection: state-of-the-art and perspectives of the new generation drug lercanidipine. *CardioSomatics*. 2011; 2 (3): 46–50. [in Russian]
 19. Кириченко А.А. Лерканидипин – блокатор кальциевых каналов III поколения. *Системные гипертензии*. 2012; 9 (2): 14–9. / Kirichenko A.A. Lercanidipine is a third-generation calcium channel blocker. *Systemic Hypertension*. 2012; 9 (2): 14–9. [in Russian]
 20. Borghi C. Lercanidipine in hypertension. *Vasc Health Risk Manag* 2005; 1 (3): 173–82.
 21. Родионов А.В. Комбинированная фармакотерапия артериальной гипертензии: взгляд через призму клинических рекомендаций 2013 года. *Системные гипертензии*. 2013; 10 (2): 5–8. / Rodionov A.V. Combined pharmacotherapy for arterial hypertension: a view through the 2013 clinical practice guidelines. *Systemic Hypertension*. 2013; 10 (2): 5–8. [in Russian]
 22. Hayashi K, Ozawa Y, Fujiwara K et al. Role of actions of calcium antagonists on efferent arterioles – with special references to glomerular hypertension. *Am J Nephrol* 2003; 23: 229–44.
 23. Dworkin LD, Feiner HD, Parker M, Tolbert E. Effects of nifedipine and enalapril on glomerular structure and function in uninephrectomized SHR. *Kidney Int* 1991; 9: 1112–7.
 24. Wenzel UO, Troschau G, Schoeppe W et al. Adverse effect of the calcium channel blocker nitrendipine on nephrosclerosis in rats with renovascular hypertension. *Hypertension* 1992; 20: 233–41.
 25. Tocci G, Palano F, Paganone E et al. Fixed-combination therapies in hypertension management: focus on enalapril/lercanidipine. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2009; 7 (2): 115–23.
 26. Rump LC. Efficacy and tolerability of the fixed lercanidipine-enalapril combination in the treatment of patients with essential hypertension. *Arzneimittelforschung* 2010; 60 (3): 124–30.
 27. Минушкина Л.О. Антагонисты кальция в лечении артериальной гипертонии: место лерканидипина. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 5–8. / Minushkina L.O. Antagonisty kal'tsiia v lechenii arterial'noi gipertenzii: mesto lerkanidipina. *Consilium Medicum*. 2013; 15 (5): 5–8. [in Russian]
 28. Hansen PB, Jensen BL, Andreassen D, Skøtt O. Differential expression of T- and L-type voltage-dependent calcium channels in renal resistance vessels. *Circ Res* 2001; 89: 630–8.
 29. DallaVestra M, Pozza G, Mosca A et al. Effect of lercanidipine compared with ramipril on albumin excretion rate in hypertensive Type 2 diabetic patients with microalbuminuria: DIAL study (diabete, ipertensione, albuminuria, lercanidipina). *Diabetes Nutr Metab* 2004; 17 (5): 259–66.
 30. Robles NR. Calcium antagonists and renal failure: new properties for new generations. *Med Hypotheses Res* 2006; 3 (2): 709–25.
 31. Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Колпаченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертонией: значение для клинической практики. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–32. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Koptchenov I.I. Vozmozhnosti antagonistov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertenzii: znachenie dlia klinicheskoi praktiki. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 29–32. [in Russian]
 32. Sanchez A, Sayans R, Alvarez JL et al. Left ventricular hypertrophy regression after a short antihypertensive treatment with lercanidipine vs. enalapril [abstract no. 12]. Fourth European Meeting on Calcium Antagonists. 1999, Oct 27–29; Amsterdam.
 33. Fogari R, Mugellini A, Corradi L et al. Efficacy of lercanidipine vs losartan on left ventricular hypertrophy in hypertensive type 2 diabetic patients [abstract no. P1.191]. *J Hypertens* 2000; 18 (Suppl. 2): 65.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Рыжова Юлия Валерьевна – аспирант каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

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

Шуйская Ольга Арсеньевна – канд. мед. наук, сотр. каф. госпитальной терапии №2 лечебного фак-та ГБОУ ВПО МГМСУ им. А.И.Евдокимова

Антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан в арсенале терапевта

А.А.Кириченко✉

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

Приведено сопоставление фармакологических свойств, клинической эффективности блокаторов рецепторов ангиотензина II у пациентов с артериальной гипертензией, хронической сердечной недостаточностью (ХСН) и хронической болезнью почек. Высокое сродство, прочность связывания кандесартана с рецепторами ангиотензина 1-го типа, его медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание обеспечивают выраженное и длительное антигипертензивное и органопротективное действие. Терапевтическая эффективность кандесартана эквивалентна другим основным классам антигипертензивных препаратов. Применение кандесартана высокоэффективно при ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка. В группе же больных с сохраненной функцией левого желудочка его эффективность остается менее доказанной. Отмечено снижение риска развития фибрилляции предсердий на фоне лечения кандесартаном артериальной гипертензии и у пациентов с ХСН.

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

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

Для цитирования: Кириченко А.А. Антагонист рецепторов ангиотензина II кандесартан в арсенале терапевта. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 76–81.

Angiotensin II receptor antagonist – candesartan in the arsenal of therapist

A.A.Kirichenko✉

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

The article deals with the comparison of pharmacological characteristics and the clinical efficacy of angiotensin II receptor blockers in patients with arterial hypertension, chronic heart failure (CHF) and chronic kidney disease. High binding affinity to the angiotensin type 1 receptors, slow dissociation and repeated fixation of candesartan provide the expressed and prolonged duration of the antihypertensive and organoprotective actions. Therapeutic efficacy of candesartan is equivalent to that of other major classes of antihypertensive agents. The application of candesartan is highly effective in CHF associated with left ventricular systolic dysfunction. In the group of patients with preserved left ventricular function, candesartan efficacy is statistically significant. We show the decrease of risk of the developing atrial fibrillation in the course of candesartan treatment in hypertension patients with CHF.

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

✉ andrey.apollonovich@yandex.ru

For citation: Kirichenko A.A. Angiotensin II receptor antagonist – candesartan in the arsenal of therapist. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 76–81.

Важная роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний придается усиленной активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС). Ключевой ее компонент ангиотензин II (АТ II) является мощным вазоконстриктором, способствует задержке натрия и воды, повышению тонуса симпатической нервной системы. Усиление активности тканевой РААС во многом ответственно и за пролиферативные изменения в органах: гипертрофия миокарда, гломерулосклероз, ремоделирование сосудистой стенки и развитие атеросклероза.

Ферментный каскад РААС присутствует как в крови, так и в тканях органов. Эффекторные пептиды циркулирующей и локальных РААС образуются под действием разных ферментов. Основным ферментом в каскаде образования АТ II в кровотоке является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ). В тканях же (в сердце, сосудистой стенке, почках) образование АТ II происходит преимущественно без участия ренина и АПФ [1, 2].

Физиологические эффекты АТ II осуществляются при участии рецепторов АТ I и 2-го типа (АТ₁- и АТ₂-рецепторов). **АТ₁-рецепторы** участвуют в реализации наибольшего числа установленных физиологических и патофизиологических функций АТ II: действие на сердечно-сосудистую систему (вазоконстрикция, повышение давления крови, повышение сократимости сердца, сосудистая и сердечная гипертония), почки (реабсорбция Na⁺, ингибирование выделенного ренина), симпатическую нервную систему, надпочечники (стимуляция синтеза альдостерона). АТ₁-рецептор также является посредником во влиянии АТ на клеточный рост, пролиферацию, воспалительные реакции и оксидативный стресс. Стимуляция же **АТ₂-рецепторов** сопровождается эффектами, противоположными возбуждению АТ₁-рецепторов: вазодилатация, особенно выраженная в сосудах головного мозга и почек, антипролиферативное и антиапоптотическое влияние в гладких мышцах сосудов, угнетение роста кардиомиоцитов.

На сегодняшний день создано несколько классов препаратов, действие которых направлено на снижение активности РААС. Имеется большая доказательная база их эффективности при лечении артериальной гипертензии (АГ), хронической сердечной недостаточности (ХСН), в отношении кардио-, нефропротекции и снижения риска развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО) [3]. Невозможностью полной блокады образования АТ II, участием альтернативных путей его образования (70–80% АТ II синтезируется в органах и тканях с помощью других ферментов: химаза, катепсин и др.) объясняется возникновение феномена «ускользания» эффекта и недостаточной терапевтической эффективности при длительном лечении ингибиторами АПФ (ИАПФ). Эти факты служат обоснованием для применения препаратов, подавляющих активность АТ II независимо от пути его образования [3, 4].

Механизм антигипертензивного действия блокаторов рецепторов АТ (БРА) связан с ослаблением эффектов АТ II, которые опосредуются АТ₁-рецепторами. Блокада АТ₁-рецепторов ведет к уменьшению вызываемой АТ II артериальной вазоконстрикции; снижается повышенное гидравлическое давление в почечных клубочках, а также уменьшается секреция таких вазоконстрикторных и антиадреналических веществ, как альдостерон, аргинин-вазопрессин, эндотелин-1 и норадреналин. При длительном применении БРА ослабляет пролиферативные эффекты АТ II, а также альдостерона, аргинин-вазопрессина, эндотелина-1 и норадреналина в отношении кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, а также фибробластов и мезангиальных клеток [5].

Блокада РААС, достигаемая при помощи БРА, является максимально полной, так как предотвращает воздействие на специфические рецепторы АТ II, продуцируемого не только по АПФ-зависимому, но и по альтернативным путям. Селективное воздействие на АТ₁-рецепторы сочетается с сохранением метаболизма брадикинина, энкефалинов и других биологически активных пептидов, в то время

как с повышением активности кининовой системы на фоне лечения ИАПФ связаны такие нежелательные эффекты, как сухой кашель и ангионевротический отек.

Антагонистическое действие в отношении АТ₁-рецепторов по механизму отрицательной обратной связи приводит к увеличению концентрации ренина и АТ II. Реактивная гиперактивация РААС в условиях блокады АТ₁-рецепторов [5] вызывает дополнительную стимуляцию АТ₂- и АТ_x-рецепторов, что сопровождается увеличением продукции оксида азота, артериальной вазодилатацией, увеличением натрийуреза, подавлением пролиферации эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудистой стенки, торможением гипертрофии кардиомиоцитов [1, 2, 4, 7–10].

В настоящий момент одобрено к клиническому применению 8 препаратов по международным непатентованным названиям, рекомендованным Всемирной организацией здравоохранения:

1. Лозартан (Блоктран, Вазотенз, Зисакар, Карзартан, Козаар, Лозап, Лозарел, Лозартан, Лориста, Лосакор, Лотор, Презартан, Реникард).
2. Эпросартан (Теветен).
3. Валсартан (Валаар, Валз, Валсафорс, Вальсакор, Диован, Нортиван, Тантордио, Тарег).
4. Ирбесартан (Апровель, Ибертан, Ирсар, Фирмаста).
5. Канделсартан (Ангиаканд, Атаканд, Гипосарт, Кандекор, Кандесар, Ордисс).
6. Телмисартан (Микардис, Прайтор).
7. Олмесартан (Кардосал, Олиместра).
8. Азилсартан (Эдарби).

На основании результатов крупных клинических исследований можно утверждать о наличии у всех сартанов общих классовых эффектов. Главным из них является стабильный и длительный контроль артериального давления (АД). Кроме того, в целом ряде исследований были получены дополнительные АД-независимые органопротективные эффекты сартанов: кардиопротекция (LIFE, JIKEL-HEART), нефропротекция (IRMA II, IDNT, MARVAL, RENAAL, DETAIL), нейропротекция (MOSES, ACCESS), улучшение гликемического контроля (VALUE, LIFE, ALPINE, NAVIGATOR).

Хотя все БРА имеют общий механизм действия, структурные различия химической формулы обуславливают фармакологические особенности отдельных представителей этого класса препаратов, различия в их клинической эффективности.

Сартаны можно разделить на 2 группы: пролекарства с активными метаболитами и лекарства. К пролекарствам относятся лозартан, канделсартан, олмесартан и азилсартан. После приема препарата внутрь посредством гидролиза в желудочно-кишечном тракте канделсартана циклестил быстро превращается в активное вещество канделсартан, азилсартан – в ТАК-536, а олмесартана медоксомил – в олмесартан. В отличие от других пролекарств метаболизм лозартана происходит в печени.

Все БРА обладают высокой избирательностью действия на АТ₁-рецепторы по сравнению с их влиянием на АТ₂-рецепторы. Показатель селективности к АТ₁-рецепторам у канделсартана составляет более 10000:1, у лозартана – 1000:1, телмисартана – 3000:1 и ирбесартана – более 1000:1.

Фармакологические характеристики БРА по сродству, силе связывания и характеру взаимодействия с АТ₁-рецепторами имеют тесную связь с эффективностью [11].

Канделсартан прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Даже избыточное количество АТ II не может вытеснить канделсартан из связи с АТ₁-рецепторами [12, 13]. Такой тип связи с рецептором получил название необратимой блокады АТ₁-рецепторов. Медленная диссоциация канделсартана из связи с рецепторами способствует его накоплению в среде и повторному связыванию с АТ₁-рецепторами. По

способности вытеснять АТ II из связи с АТ₁-рецепторами человека канделсартан также превосходит другие БРА. Сродство канделсартана к АТ₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [14]. P.Vanderheyden и соавт. [15] установили, что диссоциация полувыведения из АТ₁-рецепторов составляет 152 мин для канделсартана, 5 мин – для лозартана и 31 мин – для EXP-3174. Сила же вытеснения АТ II у разных БРА убывает в такой последовательности: канделсартан > EXP-3174 > ирбесартан > лозартан [16].

Эффективность в лечении АГ. Антигипертензивные эффекты канделсартана были изучены в 14 плацебо-контролируемых исследованиях продолжительностью от 4 до 12 нед [14]. Ежедневные дозы составили от 2 до 32 мг/сут у пациентов с исходным уровнем диастолического АД от 95 до 114 мм рт. ст. В большинстве исследований канделсартан назначался в качестве монотерапии, но кроме этого были изучены эффекты добавления к канделсартану гидрохлоротиазида или амлодипина. Эти исследования включали в общей сложности 2350 больных, рандомизированных в группу приема одной из указанных доз канделсартана, и 1027 – в группу плацебо.

Высокое сродство к рецепторам, прочность связывания канделсартана с АТ₁-рецепторами, его медленная диссоциация из связи с ними и повторное связывание обеспечивают выраженное и длительное антигипертензивное действие [13].

Канделсартан дозозависимо подавляет прессорные эффекты инфузии АТ II. Через 1 нед приема 8 мг канделсартана 1 раз в сутки прессорный эффект подавляется примерно на 90% на пике концентрации препарата в крови и приблизительно на 50% через 24 ч после последнего приема.

По данным суточного мониторинга АД эффект канделсартана в дозе 2–32 мг перед приемом следующей дозы составил приблизительно 8–12/4–8 мм рт. ст. У этих пациентов не отмечался эффект гипотензии первой дозы. Отчетливый антигипертензивный эффект проявлялся в течение первых 2 нед от начала лечения, а его реализация в полном объеме наступала через 4 нед. При приеме канделсартана внутрь в дозе 16 мг/сут антигипертензивный эффект через 24 ч составляет более 80% по отношению к пиковому действию и сохраняется в течение 36–48 ч [17, 18]. Антигипертензивный эффект был аналогичен у мужчин и женщин, а также у больных старше и моложе 65 лет.

Преимущество канделсартана в снижении утреннего АД при приеме 1 раз в день в сравнении с другими антигипертензивными препаратами выявлено в ряде исследований [19, 20]. Проспективное рандомизированное открытое исследование DOHSAM [19] было проведено с целью оценки влияния канделсартана на уровень утреннего АД у пациентов с АГ в сравнении с антагонистом кальция амлодипином и другими БРА. Согласно полученным результатам уровень утреннего АД в группе канделсартана по сравнению с группой амлодипина статистически значимо снизился через 9 и 12 мес наблюдения. При переводе пациентов, ранее принимавших валсартан в дозе 80 мг/сут, лозартан в дозе 50 мг/сут, телмисартан в дозе 40 мг/сут и олмесартан в дозе 20 мг/сут, на терапию канделсартаном в дозе 8 мг/сут отмечалось (за исключением олмесартана) статистически значимое снижение утреннего систолического и диастолического АД через 3, 6, 9 и 12 мес лечения [19]. Таким образом, особенности фармакокинетики и фармакодинамики определяют антигипертензивную эффективность канделсартана в отношении коррекции повышенного АД в ранние утренние часы и обеспечивают его способность снижать риск развития ССО, учитывая значение повышения утреннего АД как дополнительного маркера осложнений АГ.

Все исследования показали значительный дозозависимый антигипертензивный эффект кандесартана, эквивалентный другим основным классам антигипертензивных препаратов, достаточную продолжительность действия, а также профиль безопасности, аналогичный плацебо, при применении у пациентов с мягкой и умеренной АГ [21].

В лечении больных АГ важны не только достижение целевых уровней АД, но и защита органов-мишеней, что само по себе является самостоятельной целью терапии. В многоцентровом проспективном рандомизированном двойном слепом исследовании CATCH (Candesartan Assessment in the Treatment of Cardiac Hypertrophy) изучали способность кандесартана (8–16 мг 1 раз в сутки) и ИАПФ эналаприла (10–20 мг 1 раз в сутки) уменьшать массу миокарда у пациентов с АГ и эхокардиографическими признаками гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ). В обеих группах достигнуты целевые уровни систолического и диастолического АД, при этом нормализация массы миокарда ЛЖ отмечена у большего числа пациентов в группе кандесартана по сравнению с группой эналаприла (36,3 и 28,6% соответственно) [22].

В проспективном многоцентровом рандомизированном исследовании CASE-J (Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan) сравнивали эффективность кандесартана и блокатора кальциевых каналов амлодипина у пациентов с АГ. Оба препарата обеспечивали одинаковое снижение частоты сердечно-сосудистых событий, однако у пациентов с исходной ГЛЖ кандесартан приводил к достоверно более выраженному по сравнению с амлодипином уменьшению массы миокарда ЛЖ. Кроме того, количество новых случаев сахарного диабета (СД) было достоверно меньшим среди пациентов, принимавших кандесартан [23]. В исследовании SARA прием кандесартана также способствовал уменьшению выраженности электрокардиографических признаков ГЛЖ у больных АГ, в том числе с сопутствующим метаболическим синдромом [24].

Эффективность кандесартана у пациентов пожилого возраста с мягкой и умеренной АГ оценена в проспективном двойном слепом рандомизированном с параллельными группами исследовании SCOPE (The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly), проведенном в 527 центрах в 15 странах. При применении кандесартана отмечено достоверное по сравнению с плацебо снижение частоты случаев нефатального инсульта на 27,8% и тяжелых ССО – на 10,9% [25]. Важной характеристикой действия кандесартана у пожилых является отсутствие нежелательного эффекта ортостатической гипотонии, к которой склонны пациенты этой возрастной группы и которой могут способствовать некоторые другие антигипертензивные препараты.

Сравнительное исследование влияния разных схем антигипертензивной терапии на частоту развития ССО было проведено под эгидой японского института сердца HIJ-CREATE (In the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Heart Disease) [26]. В исследование включены 2049 больных АГ с ангиографически доказанной ишемической болезнью сердца и уровнем АД $\geq 140/90$ мм рт. ст. Они были рандомизированы в группы приема кандесартана (n=1024) или медикаментозного лечения не-БРА, в том числе ИАПФ (n=1025). Срок наблюдения составлял 4,2 года. Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти, нефатального инфаркта миокарда или СН. У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации менее 60 мл/мин) кандесартан был достоверно более эффективен в предупреждении ССО и смерти, чем другой лечебный режим.

Эффективность в лечении ХСН. Наибольшая доказательная база для оценки эффективности кандесартана была получена в исследовании CHARM [27]. Программа

CHARM включала три отдельных исследования: CHARM-Added (n=2548), в котором больные с СН с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ <40% (в среднем 28%), принимавшие терапию ИАПФ, дополнительно к этому лечению были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Alternative (n=2028), в котором больные с СН с ФВ ЛЖ <40% (в среднем 30%), не переносившие ИАПФ, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо; CHARM-Preserved (n=3025), в котором больные с СН с ФВ ЛЖ >40% (в среднем 54%), принимавшие ИАПФ или не принимавшие их, были рандомизированы в группы приема кандесартана и плацебо.

Первичной точкой всей программы была общая смертность, а для всех составных исследований – сердечно-сосудистая смерть или госпитализация вследствие обострения СН. Срок наблюдения в среднем составлял 37,7 мес. Доза кандесартана постепенно увеличивалась до 32 мг/сут; 63% больных получали целевую дозу препарата. На протяжении наблюдения 886 (23%) пациентов в группе кандесартана и 945 (25%) в группе плацебо умерли (нестандартизованное СР 0,91; 95% доверительный интервал 0,83–1,00; $p=0,055$). В исследовании CHARM-Added в группе кандесартана первичная конечная точка – смерть от сердечно-сосудистых причин и госпитализация по поводу СН – была меньше на 15% ($p=0,010$) [28]. В CHARM-Alternative в группе кандесартана та же самая точка была меньше на 23% ($p<0,0001$) [29]. В CHARM-Preserved в группе кандесартана наблюдалась недостоверная тенденция к снижению – на 11% ($p=0,051$) [30]. Не было ни одного важного расхождения относительно эффективности кандесартана в разных подгруппах пациентов. Достоверно больше пациентов прекратили прием кандесартана, чем плацебо, из-за проблем с функцией почек, гипотензии и гиперкалиемии.

Авторы исследования считают, что применение БРА кандесартана в виде монотерапии высокоэффективно при СН с систолической дисфункцией ЛЖ. В то же время в группе больных с сохраненной функцией ЛЖ эффективность применения кандесартана остается менее доказанной.

Заслуживает внимания достоверное снижение риска развития фибрилляции предсердий как на фоне лечения кандесартаном АГ с сохраненной функцией ЛЖ [31, 32], так и у пациентов с ХСН: на 19% при сохраненной систолической функции ЛЖ и на 22% – при сниженной фракции выброса [33].

Эффективность БРА **при заболеваниях почек** и для предотвращения их прогрессирования и улучшения выживания в настоящий момент не вызывает сомнения. Благоприятными являются эффекты БРА, связанные как с блокадой АТ₁-рецепторов, так и стимуляцией АТ₂-рецепторов. Так, блокада АТ₁-рецепторов в эфферентных (выносящих) артериолах почечных клубочков приводит к снижению в них гидравлического давления, а стимуляция АТ₂-рецепторов в афферентных (принносящих) и эфферентных артериолах почечных клубочков сопровождается увеличением эффективного почечного плазмотока.

Показана способность кандесартана уменьшать протеинурию и тормозить ухудшение фильтрационной функции при хроническом заболевании почек IV–V стадии (расчетная скорость клубочковой фильтрации менее 30 мл/мин/1,73 м²) [10].

Эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом и периндоприлом в одном исследовании у взрослых больных АГ с СД типа 2. При эквивалентной антигипертензивной эффективности степень снижения протеинурии в сравниваемых группах была одинакова. Частота отмены вследствие побочных эффектов была самой низкой в группе лизиноприла. Различия между группами кандесартана и периндоприла по количеству побочных эффектов и частоте отмены было недостоверным. Имеются данные двух исследований, в которых сравнивали эффективность кандесартана с ИАПФ при хроническом заболе-

вании почек без СД. В первом из них эффективность кандесартана сравнивали с лизиноприлом. При эквивалентном уменьшении АД снижение протеинурии также было аналогичным. При этом частота гиперкалиемии в группе кандесартана была достоверно меньше по сравнению с лизиноприлом [34].

Результаты исследования SMART показали дозозависимость антипротеинурического эффекта кандесартана, достигающего максимума при применении его в дозе, превышающей рекомендуемую максимальную, но тем не менее оказывающейся сравнительно безопасной [35]. В исследовании CALM (The Candesartan and Lisinopril Microalbuminuria) у 199 больных АГ с СД типа 2 кандесартан в дозе 16 мг 1 раз в день был столь же эффективен, как и терапия лизиноприлом в дозе 20 мг 1 раз в день в плане как снижения АД, так и уменьшения микроальбуминурии [36].

Имеются данные исследований, в которых эффективность кандесартана и ИАПФ сравнивали у больных с диабетической нефропатией [37]. В первом из них препаратом сравнения был лизиноприл. При эквивалентном уменьшении АД не выявлено существенной разницы в степени снижения соотношения альбумин/креатинин, а также частоте отмены вследствие побочных эффектов, в том числе кашля, головокружения, слабости. В другом исследовании кандесартан сравнивали с рамиприлом. Эффективность лечения была одинаковой в обеих группах: не было достоверной разницы в динамике содержания креатинина, его клиренса, экскреции альбумина с мочой. Также не выявлено различий в частоте побочных эффектов и случаев отмены препарата из-за их появления.

Результаты некоторых исследований указывают на то, что существуют **механизмы предотвращения инсультов**, не зависящие от непосредственного снижения АД. По-видимому, они связаны с уменьшением отрицательно влияния на организм РААС. АГ II, стимулируя гипертрофию гладкомышечных клеток сосудистой стенки и вызывая ремоделирование сосудов головного мозга, нарушает эндотелийзависимое расслабление сосудистой стенки, ускоряет развитие и прогрессирование цереброваскулярных заболеваний у пациентов с АГ.

Антигипертензивные препараты, блокирующие эффекты РААС, такие как ИАПФ и БРА, могут оказывать церебропротективное действие вне их влияния на уровень АД. Метаанализ 26 проспективных рандомизированных исследований, включавших более 200 тыс. пациентов без симптомов СН (у 7 тыс. из которых зафиксировано острое нарушение мозгового кровообращения), позволил F.Boutitie и соавт. сделать вывод о том, что препараты, потенциально снижающие уровень АТ II (β -адреноблокаторы и ИАПФ) на 17%, повышают риск развития инсульта по сравнению с антигипертензивными препаратами, повышающими уровень циркулирующего АТ II (тиазидные диуретики, дигидропиридиновые антагонисты кальция и БРА) [38]. Предположительно это может быть обусловлено тем, что БРА, проникая через гематоэнцефалический барьер, косвенным образом усиливают стимуляцию АТ₂-рецепторов при помощи АТ II, который в избытке образуется в головном мозге в условиях блокады АТ₁-рецепторов.

Заключение

Кандесартан является одним из эффективных препаратов среди представителей класса БРА. В крупных рандомизированных клинических исследованиях получены доказательства эффективности и безопасности кандесартана и показаны преимущества его применения. Преимуществами кандесартана в лечении больных АГ являются фармакологические характеристики, продолжительность антигипертензивного действия, органопротективные эффекты, высокая безопасность и хорошая переносимость. Доказательства эффективности кандесартана в снижении риска

ССО у пациентов с АГ существенно расширяют возможности применения препарата в повседневной клинической практике.

Литература/References

- Андрущишина Т.Б., Морозова Т.Е. Антагонисты рецепторов ангиотензина II при лечении кардиоваскулярных заболеваний. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 96–101. / Andrushchishina T.B., Morozova T.E. Antagonisty retseptorov angiotenzina II pri lechenii kardiovaskuliarnykh zabolevaniy. *Consilium Medicum*. 2009; 11 (5): 96–101. [in Russian]
- Jonston C.I. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *Am J Hypertens* 1992; 10: S13–S26.
- Чазова И.Е., Ощепкова Е.В., Жернакова Ю.В. Рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. *Кардиологический вестн.* 2015; 1: 3. / Chazova I.E., Oshchepkova E.V., Zhernakova Yu.V. Rekomendatsii po diagnostike i lecheniiu arterial'noi gipertenzii. *Kardiologicheskii vestn.* 2015; 1: 3. [in Russian]
- Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of 19. *candesartan cilexetil*. *Blood Pressure* 2000; 9 (1): 14–8.
- Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В., Евдокимов В.В. Клиническая эффективность ирбесартана у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. *Сердце*. 2012; 11 (6): 364–8. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V., Evdokimov V.V. Klinicheskaya effektivnost' irbesartana u patsientov s serdechno-sosudistymi zabolevaniyami. *Serdtshe*. 2012; 11 (6): 364–8. [in Russian]
- Jonston C.I. Renin-angiotensin system: a dual tissue and hormonal system for cardiovascular control. *Am J Hypertens* 1992; 10: S13–S26.
- Пиляревский С.Р. Современные возможности блокады ренин-ангиотензиновой системы: остаются ли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента препаратами первого ряда? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. / Giliarevskii S.R. Sovremennye vozmozhnosti blokady renin-angiotenzinovoi sistemy: ostaiut-sia li inhibitory angiotenzinprevrashchayushchego fermenta preparatami pervogo riada? *Consilium Medicum*. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
- Остроумова О.Д., Хорьков С.А., Копченков И.И. Возможности антагонистов рецепторов к ангиотензину II в органопротекции у больных с артериальной гипертензией: значение для клинической практики. *Consilium Medicum*. 2009; 11. / Ostroumova O.D., Khor'kov S.A., Kopchenov I.I. Vozmozhnosti antagonistov retseptorov k angiotenzinu II v organoproteksii u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei: znachenie dlia klinicheskoi praktiki. *Consilium Medicum*. 2009; 11. [in Russian]
- Пиляревский С.Р., Голшмид М.В., Кузьмина И.М. Доказательная история кандесартана: прошлое, будущее и настоящее. *Сердечная недостаточность*. 2015; 16 (5): 303–10. / Giliarevskii S.R., Golshmid M.V., Kuz'mina I.M. Dokazatel'naya istoriia kandesartana: proshloe, budushchee i nastoiashchee. *Serdechnaia nedostatochnost'*. 2015; 16 (5): 303–10. [in Russian]
- Сиренко Ю.Н., Донченко Н.В. Место кандесартана в современной терапии сердечно-сосудистых заболеваний: обзор доказательств. *Артериальная гипертензия*. 2011; 4 (18): 114–26. / Sirenko Yu.N., Donchenko N.V. Mesto kandesartana v sovremennoi terapii serdechno-sosudistyykh zabolevaniy: obzor dokazatel'stv. *Arterial'naia gipertenziia*. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
- Леонова М.В. Клиническая фармакология антагонистов рецепторов АТ II: особенности валсартана. *Мед. совет*. 2014; 17: 66–71. / Leonova M.V. Klinicheskaya farmakologiya antagonistov retseptorov AT II: osobennosti valsartana. *Med. sovet*. 2014; 17: 66–71. [in Russian]
- Inada Y, Ojima M, Kanagawa R et al. Pharmacologic properties of candesartan cilexetil: possible mechanisms of long-term antihypertensive action. *J Hum Hypertens* 1999; 13 (Suppl. 1): S75–S80.
- McClellan KJ, Goa KL. Candesartan cilexetil. A review of its use in essential hypertension. *Drugs* 1998; 56: 847–69.
- Linger T. Differences among angiotensin II type 1 receptor blockers: characterization of candesartan cilexetil. *Blood Pressure* 2000; 9 (Suppl. 1): 14–8.
- Vanderheyden PML, Fierens FLP, De Backer JP, Vauquelin G. Reversible and syntopic interaction between angiotensin receptor antagonists on Chinese hamster ovary cells expressing human angiotensin II type I receptors. *Biochem Pharmacol* 2000; 59: 927–35.
- Van Liefde I, Vauquelin G. Sartan-AT₁ receptor interactions: In vitro evidence for insurmountable antagonism and inverse agonism. *Mol Cell Endocrinol* 2009; 302: 237–43.
- Elmfeldt D, Olofsson B, Meredith P. The relationships between dose and antihypertensive effect of four AT₁-receptor blockers. Differences in potency and efficacy. *Blood Press* 2002; 11: 293–301.
- Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.

19. Minatoguchi S, Aoyama T, Kawai N et al. Comparative effect of candesartan and amlodipine, and effect of switching from valsartan, losartan, telmisartan and olmesartan to candesartan, on early morning hypertension and heart rate. *Blood Press* 2013; 22 (1): 29–37.
20. Hasegawa H, Takano H, Kameda Y et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan, or losartan to candesartan on morning hypertension. *Clin Exp Hypertens* 2012; 34 (2): 86–91.
21. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil: an update of its use in essential hypertension. *Drugs* 2002; 62: 1253–87.
22. Cuspidi C, Muiesan ML, Valagussa L et al. Comparative effects of candesartan and enalapril on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension: the candesartan assessment in the treatment of cardiac hypertrophy (CATCH) study. *J Hypertens* 2002; 20: 2293–300.
23. Ogihara T, Fujimoto A, Nakao K, Saruta T. CASE-J Trial Group. ARB candesartan and CCB amlodipine in hypertensive patients: the CASE-J trial. *Exp Rev Cardiovasc Ther* 2008; p. 1195–201.
24. Escobar C, Barrios V, Calderon A et al. Electrocardiographic left ventricular hypertrophy regression induced by an angiotensin receptor blocker-based regimen in hypertensive patients with the metabolic syndrome: data from the SARA Study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10: 208–14.
25. Lithell H, Hansson L, Skoog I et al. SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21: 875–86.
26. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. HJ-CREATE Investigators. Angiotensin II receptor blockerbased vs. nonangiotensin II receptor blockerbased therapy in patients with angiographically documented coronary artery disease and hypertension: the Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease (HJ-CREATE). *Eur Heart J* 2009; 30: 1203–12.
27. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759–66.
28. McMurray JJV, Estergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function taking angiotensinconvertinzenzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet* 2003; 362: 767–71.
29. Granger CB, McMurray JJV, Yusuf S et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced leftventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. *Lancet* 2003; 362: 772–6.
30. Yusuf S, Pfeffer MA, Swedberg K et al for the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and preserved leftventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
31. Кириченко А.А., Романова Е.Е. Влияние блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы на течение фибрилляции предсердий. *Фарматека*. 2009; 11 (185): 18–21. / Kirichenko A.A., Romanova E.E. Vliianie blokady renin-angiotenzin-al'dosteronovoi sistemy na techenie fibrillatsii predserdii. *Farmateka*. 2009; 11 (185): 18–21. [in Russian]
32. Кириченко А.А., Романова Е.Е. Антигипертензивная терапия у больных пароксизмальной формой фибрилляции предсердий: имеет ли значение выбор препарата? *Фарматека*. 2009; 11 (185): 69–74. / Kirichenko A.A., Romanova E.E. Antigipertenzivnaia terapiia u bol'nykh paroksizmal'noi formoi fibrillatsii predserdii: imeet li znachenie vybor preparata? *Farmateka*. 2009; 11 (185): 69–74. [in Russian]
33. Ducharme A, Swedberg K, Pfeffer MA et al. CHARM Investigators. Prevention of atrial fibrillation in patients with symptomatic chronic heart failure by candesartan in the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) program. *Am Heart J* 2006; 152: 86–92.
34. Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Коваленко Е.В. Особенности применения кандесартана в клинической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. / Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Kovalenko E.V. Osobennosti primeneniia kandesartana v klinicheskoi praktike. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (1): 68–73. [in Russian]
35. Burgess E, Muirhead N, de Cotret PR et al. SMART (Supra Maximal Atacand Renal Trial) Investigators. Supramaximal dose of candesartan in proteinuric renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 893–900.
36. Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. For the CALM study group. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440–4.
37. Norris S, Weinstein J, Peterson K, Thakurta S. Drug Class Review. Direct Renin Inhibitors, Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors, and Angiotensin II Receptor Blockers. Drug Effectiveness Review Project. Oregon Health & Science University 2009.
38. Avila-Funes JA, Amieva H, Barberger-Gateau P et al. Cognitive impairment improves the predictive validity of the phenotype of frailty for adverse health outcomes: the three-city study. *J Am Geriatr Soc* 2009; 57: 453–61.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кириченко Андрей Аполлонович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ГБОУ ДПО РМАПО. E-mail: andrey.apollonovich@yandex.ru

Оптимальные подходы к терапии вегетативных расстройств в кардиологической практике

Д.В.Трошина^{✉1}, Б.А.Волель^{1,2}, Ф.Ю.Копылов¹

¹ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2;

²ФГБНУ Научный центр психического здоровья. 115522, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 34

В статье рассматриваются клинические варианты дисфункции вегетативной нервной системы, распространенные в практике врачей-кардиологов. Проводится анализ неоднородности вегетативных расстройств при той или иной кардиологической патологии: вегетативные кризы и вегетососудистая дистония (кардионевроз). Обсуждаются современные подходы к терапии вегетативных нарушений в кардиологии, их преимущества и недостатки с выводом о возможном наличии оптимальной тактики лечения.

Ключевые слова: вегетативные расстройства, кардиология, вегетативный криз, вегетососудистая дистония, лечение.

[✉]dtroshina@mail.ru

Для цитирования: Трошина Д.В., Волель Б.А., Копылов Ф.Ю. Оптимальные подходы к терапии вегетативных расстройств в кардиологической практике. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 82–86.

The optimal approach to the treatment of autonomic disorders in cardiology practice

D.V.Troshina^{✉1}, B.A.Volel¹, F.Yu.Kopylov¹

¹I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2;

²Mental Health Research Center. 115522, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., 34

This article discusses the clinical variants of dysfunction of the autonomic nervous system, common in the practice of cardiologists. Analyzes heterogeneity of autonomic disorders in a cardiac pathology: vegetative crises and dystonia (cardioneurosis). We also discuss modern approaches to the treatment of autonomic disorders in cardiology, their advantages and disadvantages with the withdrawal of the possible presence of optimal treatment strategy.

Key words: autonomic disorders, cardiology, autonomic crisis, dystonia, treatment.

[✉]dtroshina@mail.ru

For citation: Troshina D.V., Volel B.A., Kopylov F.Yu. The optimal approach to the treatment of autonomic disorders in cardiology practice. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 82–86.

Дисфункция вегетативной нервной системы является мультифакториальным расстройством, проявляющимся множеством разнообразных клинических симптомов и синдромов. Вегетативные нарушения могут значительно снижать работоспособность пациентов, нарушать их привычную жизнедеятельность, а иногда выступать в качестве фона, на котором формируются другие, более тяжелые соматические (в том числе кардиологические) или психические нарушения. Таким образом, современные возможности терапии вегетативных расстройств имеют особое значение в практике врачей терапевтического (кардиологического) профиля.

Распространенность вегетативных расстройств в терапевтической и кардиологической практике весьма значительна – от 12 до 80% (Е.А.Аникина и соавт., 2011, F.Saladini и соавт., 2016). Высокая встречаемость вегетативных нарушений в сочетании с их влиянием на качество жизни и приверженность терапии пациентов предопределяет не только значимую клиническую, но и их медико-социальную и экономическую ценность. Так, вегетативные расстройства ассоциированы с повышением показателей частоты госпитализаций и количества потребляемых медицинских услуг. Также следует отметить, что обращаемость в службу неотложной и специализированной медицинской помощи, вызванная подозрением на острую сердечно-сосудистую патологию, в большинстве случаев (до 62%) связана с вегетативной дисфункцией, протекающей с острыми кардиалгиями и нарушениями сердечно-го ритма (D.Katerndahl, 2008; C.Celano и соавт., 2015).

При анализе патофизиологии дисфункции вегетативной нервной системы (ВНС) обращает на себя внимание многообразие предрасполагающих факторов нарушения ее регуляции. Среди патогенетических механизмов дисбаланса ВНС при кардиологических заболеваниях основное место занимают состояния дисбаланса между надсегментарными и сегментарными вегетативными уровнями, симпатическими и парасимпатическими образованиями, нарушениями церебрального активационного гомеостаза, нейротрофической регуляции в тканях и интегративной функции неспецифических систем мозга в сочетании с психогенными факторами – личностной предрасположенностью (акцентуацией) пациентов (А.М.Вейн, 1991; Г.Р.Назимова и соавт., 2006). Указанные патологические процессы в своей совокупности приводят к снижению адаптационных ресурсов ВНС, что клинически реализуется в формировании лабильности артериального давления (АД), нарушений ритма сердца и пр.

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), вегетативные расстройства относятся к рубрике «Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы» (F45.3), частным вариантом которой является «Соматоформная вегетативная дисфункция сердца и сердечно-сосудистой системы» (F45.30). В отечественной литературе вегетативные расстройства у пациентов кардиологического профиля традиционно рассматриваются в рамках вегетососудистой (нейроциркуляторной) дистонии с кризовым течением или кардионевроза¹.

¹В России наибольшее распространение получили понятия «нейроциркуляторная дистония» и «вегетососудистая дистония» (А.М.Вейн, 1981; В.И.Маколкин, 1985), тогда как в англоязычной литературе традиционно используются термины «нейроциркуляторная астения», «кардиальный невроз» и «синдром да Коста», в качестве таковых вошедших в МКБ последних пересмотров.

Несмотря на широкое обсуждение проблемы вегетативной дисфункции в современной клинической литературе, до настоящего времени не выработано однозначного универсального терапевтического подхода к их лечению. Зачастую тактика ведения таких пациентов кардиологами не охватывает весь спектр вегетативных нарушений, возникающих на фоне основного сердечно-сосудистого заболевания. Таким образом, представляется актуальным поиск оптимальных стратегий для коррекции вегетативных расстройств в кардиологической практике.

Клиническая картина расстройств ВНС крайне многообразна и может включать в себя целый ряд синдромов, характерных для патологии внутренних органов. Среди ведущих клинических синдромов вегетативных нарушений в кардиологической практике следует выделить: кардиалгический – боли разного характера (давящие, сжимающие, колющие, прокалывающие и пр.) в области сердца; респираторный – ощущение нехватки воздуха, «воздушный голод» с желанием делать глубокие вдохи; тахикардальный – повышение автоматизма синоатриального узла с увеличением числа сердечных сокращений до 90 в минуту и более; аритмический – экстрасистолия, реже – наджелудочковые формы пароксизмальной тахикардии, крайне редко – пароксизмы фибрилляции или трепетания предсердий; синдром вегетососудистой дистонии и вегетососудистых кризов (О.В.Воробьева, 2011).

В практике кардиолога высокую значимость в аспекте дифференциальной диагностики сердечно-сосудистой патологии и функциональных расстройств представляет клиническая гетерогенность нарушений ВНС. При этом оптимальным представляется условное подразделение вегетативных расстройств на две большие группы:

1) изолированная вегетативная дисфункция без сопутствующей соматической (кардиологической) патологии;

2) вегетативная дисфункция при актуальной соматической (в том числе кардиологической) патологии.

Для изолированной вегетативной дисфункции характерен полиморфизм жалоб при отсутствии клинически значимой патологии внутренних органов и систем, подтвержденной всесторонним медицинским обследованием.

Пациенты высказывают жалобы на проявления соматизированной тревоги² в виде разнообразных неприятных ощущений в области сердца: боли разного характера, ощущения перебоев в работе сердца, учащения или замедления сердечного ритма. При этом состояние пациента, как правило, не сопровождается эмоциональными проявлениями, а при расспросе больного не обнаруживается тревожно-фобических³ или других психических расстройств (тревога за здоровье, страх смерти от сердечно-сосудистой катастрофы, развития инсульта, инфаркта и пр.), сопровождающих данные функциональные нарушения.

Для изолированной вегетативной дисфункции характерны разнообразные проявления, реализующиеся в проекции любых других (не только сердечно-сосудистой) систем и органов. Для таких пациентов характерны ощущение нехватки воздуха, «кома» в горле, головные боли различного характера и локализации (давящие, по типу обруча или каски, распирающие, пульсирующие), головокружения, персистирующий субфебрилитет (термоневроз), боли, дискомфорт в области живота, неустойчивость стула, ощущения ползания мурашек, покалывание, онемение, зуд интактных участков кожи, потливость и др. При объективном осмотре у этих пациентов могут отмечаться отдельные неспецифические симптомы вегетативной дисфункции: локальный гипергидроз, мраморность, гипотермия конечностей, белый дермографизм. Инструментальные методы кардиологического обследования позволяют выявить функциональные расстройства при отсутствии органической патологии: временная реверсия зубца Т при проведении пробы с физической нагрузкой, вариабельность сердечного ритма и т.д. (В.С.Волков и соавт., 2011; S.Hines и соавт., 1981).

Наиболее актуальным для врачей-кардиологов представляется вариант, когда нарушения ВНС обнаруживаются на фоне реальной кардиологической патологии. Известно негативное влияние вегетативных расстройств на течение сердечно-сосудистого заболевания и их ассоциация с более высокой частотой возникновения обострений и осложнений основного заболевания (А.П.Иванов и соавт., 2014). Следует также отметить, что, развиваясь на фо-

²Для соматизированной тревоги характерно многообразие соматических жалоб, субъективно не связанных для пациента с беспокойством и тревогой.

³Тревожно-фобические расстройства – группа расстройств, при которых единственным или преобладающим симптомом является боязнь определенных ситуаций, не представляющих текущей опасности. Беспокойство больного может быть сфокусировано на отдельных симптомах, таких как дрожь от страха или обморочное ощущение, и часто ассоциируется с боязнью умереть, потерять над собой контроль или сойти с ума. Ожидание возможности падения в фобическую ситуацию обычно вызывает преждевременную тревогу (МКБ-10).

не актуальных кардиологических заболеваний, вегетативные расстройства чаще всего протекают в соответствии с закономерностями течения конкретной патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, нарушений ритма сердца), имитируя, дублируя и/или усиливая их проявления как за счет вегетососудистых (лабильность АД, вариабельность ритма сердца и пр.), так и психовегетативных явлений (тревога, страх смерти и пр.).

Как было отмечено, одной из самых частых причин обращения за помощью к врачам терапевтам и кардиологам является вегетативный криз (паническая атака⁴) – приступообразное состояние, сопровождающееся полисимптомными вегетативными симптомами и эмоционально-аффективными расстройствами. Во время приступа соматовегетативные проявления панической атаки могут имитировать ургентную сердечно-сосудистую патологию (приступ стенокардии, пароксизм фибрилляции предсердий, инфаркт миокарда, гипертонический криз). Нарушения ритма и силы сердечных сокращений (тахикардия, экстрасистолия, усиленное сердцебиение), кардиалгии (болевые ощущения колющего, давящего, сжимающего характера), подъемы АД сочетаются с витальным страхом смерти (танатофобией) и ипохондрическими страхами (кардио-, инсультофобия), но не сопровождаются отрицательной динамикой электрокардиограммы – ЭКГ (К.В.Григорьева, 2010).

Однако зачастую вегетативные кризы сопровождают приступ основного заболевания, видоизменяя типичную клиническую картину и значительно усугубляя субъективное состояние пациентов. Так, при ишемической болезни сердца типичный для ангинозного приступа болевой синдром (сжимающие, давящие боли в загрудинной области) усиливается вегетативными нарушениями (кардиалгии прокалывающего характера, выраженные изменения ритма, ощущение усиленного сердцебиения, изменение общего самочувствия). Аналогичным образом гипертонический криз также может сопровождаться массивной вегетативной симптоматикой (тошнота, шум в ушах, нарушение координации и пр.), принимая нестерпимый для пациентов характер (G.Mancía и соавт., 2014).

У больных с фибрилляцией предсердий типичный пароксизм мерцательной аритмии наряду со специфичными для мерцательной аритмии симптомами (ощущения перебоев в работе сердца, «неритмичного пульса», слабость) сопровождаются целым рядом вегетативных расстройств (усиленное потоотделение, внутренняя дрожь, тремор рук и пр.) и сочетаются с боязнью потери сознания или опасения оказаться без медицинской помощи, также принимая таким образом форму панической атаки (А.Л.Сыркин, 2007; Б.А.Волель и соавт., 2016; Y.Cheng и соавт., 2013).

В ряде случаев вегетативные расстройства имеют хронический характер течения и протекают в виде персистирующей соматизированной тревоги с вегетососудистой симптоматикой – вегетососудистой дистонии (нейроциркуляторная дистония, кардионевроз, синдром да Косты), сопровождающейся учащенным сердцебиением, перебоями в работе сердца («выпадение» отдельных ударов, неритмичность сердечных сокращений, «замирания» сердца), чувством более сильных и интенсивных (по сравнению с обычными) ударов сердца/серии сердечных сокращений, затрудненным или учащенным поверхностным дыханием.

При этом если вегетативные кризы в основном возникают ассоциированно с кардиологическими заболеваниями

ми, также протекающими пароксизмально, то вегетососудистая дистония чаще регистрируется на фоне таких нозологических форм, как стабильная стенокардия, постоянные формы нарушений ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность. Так, например, при постоянной форме фибрилляции предсердий в клинической картине аритмии высокий удельный вес принадлежит персистирующей психовегетативной симптоматике – постоянное беспричинное беспокойство и напряжение, сопровождающееся физикальным ощущением душевного дискомфорта в области солнечного сплетения или эпигастрия (M. van den Berg и соавт., 2001).

В ряде случаев вегетативные нарушения выявляются в структуре нозогенных реакций⁵, возникающих в связи с тяжестью основного кардиологического заболевания. В таких случаях на первый план выступает психоэмоциональный компонент, который может включать не только страх и интенсивную тревогу за здоровье, но и выраженные депрессивные симптомы: стойкая подавленность (гипотимия), нарушения сна и аппетита, динамика состояния в соответствии с суточным ритмом. Так, во второй половине дня у пациентов нарастает подавленность, сопряженная с тревогой и чувством безнадежности, усиливаются и соматовегетативные расстройства, свойственные депрессиям (Ф.П.Копылов, 2009; J.Soba ski и соавт., 2015).

Нарушения вегетативной регуляции функций сердца у кардиологических больных в целом могут оказывать неблагоприятное воздействие на динамику кардиологического заболевания, в частности способствовать более частому возникновению наджелудочковых и желудочковых аритмий, снижению толерантности к физической нагрузке и увеличению частоты госпитализаций, что, несмотря на отсутствие явного влияния на функциональное состояние и геометрию левого желудочка, может существенно повышать риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий и летальных исходов (Т.Ф.Миронова и соавт., 2005; H.Schmidt и соавт., 2005; T.Kishi, 2012).

Сочетание кардиологического заболевания и вегетативных нарушений усложняет процесс лечения и требует персонализированных подходов к терапии. Традиционно для врачей терапевтов и кардиологов препаратами выбора в коррекции вегетососудистых расстройств становятся кардиотропные, реже – психотропные (в частности, анксиолитические⁶) и ноотропные средства. При этом применение каждой из групп препаратов имеет в клинической практике определенные преимущества и недостатки.

Современная кардиотропная терапия способствует реализации гипотензивного, антиаритмического, кардиопротективного эффектов, влияя в первую очередь на физикальный компонент основного сердечно-сосудистого заболевания, а также симптомы вегетативной дисфункции. Однако эта группа препаратов не обладает эффективным действием в отношении эмоционального компонента дисфункции вегетативной системы – тревоги, приступов паники и пр. (А.Р.Киселев и соавт., 2011; О.В.Котова, 2011).

Психотропные средства (анксиолитики), обладая вегетостабилизирующим эффектом, являются препаратами выбора для купирования острых проявлений вегетативного криза. Длительное применение традиционных противотревожных препаратов (бензодиазепинового ряда) ограничено развитием поведенческих побочных эффектов (вялость, заторможенность, нарушения внимания, трудности сосредоточения), зависимости (И.Н.Никольская и соавт., 2007; Е.С.Акарачкова, 2010).

⁴Паническая атака – дискретный эпизод интенсивного страха, сопровождающийся вегетативными симптомами, кардиалгиями, диспноэ, абдоминальными симптомами, головокружением.

⁵Нозогенные реакции (нозогении) представляют собой психогенные расстройства, возникающие в ответ на соматическое заболевание, выступающее в роли психотравмирующего фактора (А.Б.Смулевич и соавт., 1992).

Используемые в кардиологической практике ноотропные препараты не только обладают положительным влиянием в отношении когнитивных нарушений, но и опосредованно участвуют в стабилизации ВНС. Тем не менее объем применения этого ряда препаратов ограничен тем фактом, что за рамками терапии остается психовегетативный компонент. Более того, известна тенденция ноотропных лекарственных средств к повышению уровня тревоги и сопряженными с ней соматовегетативными проявлениями основного заболевания. Помимо этого при приеме многих ноотропных препаратов существует риск развития гиперстимуляции, которая нежелательна у больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, так как может ухудшить течение основного заболевания.

В подобной ситуации у больных с кардиологической патологией в качестве препарата первого выбора можно рассматривать ноотропный препарат, разработанный отечественными учеными, – Пантогам актив – препарат с мультимодальным (ноотропным и анксиолитическим действиями). Действующим веществом Пантогама актив является D-, L-гопантенная кислота, обладающая несколькими свойствами и клиническими эффектами в сравнении с препаратами D-гопантенной кислоты, что связано с наличием L-изомера, придающего препарату дополнительные свойства – сочетание мягкого активирующего и легкого анксиолитического, а также более выраженного ноотропного и противосудорожного действий [37].

Пантогам актив повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, стимулирует анаболические процессы в нейронах, уменьшает моторную возбудимость, активирует умственную деятельность и работоспособность. Безопасность применения препарата в кардиологической клинике подтверждается рядом исследований. Так, у пациентов кардиологического стационара, длительно получавших D-, L-гопантенную кислоту, не было зафиксировано появления аритмий и/или внутрисердечных блокад, не отмечено клинически значимого изменения АД (включая ортостатическую гипотензию), а также существенных изменений частоты сердечных сокращений. На фоне приема препарата было отмечено снижение частоты психогенно-провоцируемых подъемов АД и приступов стенокардии. Не обнаружено и влияния на показатели крови. Важным отличием от бензодиазепиновых противотревожных средств является отсутствие по окончании лечения признаков синдрома отмены – физического дискомфорта, головных и мышечных болей, раздражительности, нарушений сна, усиления тревоги [11, 17, 21, 36].

Применение Пантогама актив у 50 больных с длительно текущей артериальной гипертензией показало его эффективность в терапии когнитивного снижения легких и умеренных тревожных расстройств, наблюдающихся у пациентов [21]. Улучшение когнитивных функций (память, внимание, оптико-пространственная деятельность, абстрактное мышление) по МоСА-тесту наблюдалось уже со 2-й недели приема и достоверно повышалось через 4 нед ($p < 0,05$), а число респондеров в этот период составило 78%. По данным авторов, улучшение эмоционального состояния и снижение тревожности отмечались у больных уже со 2–3-го дня терапии, а к концу исследования число респондеров составило 88%. Интересной находкой явилось то, что после выписки из стационара на фоне приема Пантогама актив ни у одного из пациентов не было отмечено психогенно-провоцируемых подъемов АД, в то время как на фоне гипотензивной терапии они наблюдались у 30% больных. Динамика качества жизни у пациентов, принимавших Пантогам актив, свидетельствовала о

достоверном улучшении показателей ($p < 0,05$), что субъективно связывалось участниками исследования с редуцией тревожных расстройств, улучшением повседневной деятельности, ухода за собой [21].

В другом исследовании, проведенном с участием 82 больных, было показано, что после 2-месячного приема Пантогама актив в комплексе с лекарственными средствами для коррекции дисфункции миокарда у больных с ХСН II–III функционального класса по NYHA наблюдалось некоторое улучшение показателей центральной гемодинамики, а также уменьшение выраженности тревожно-депрессивных нарушений, что привело к повышению качества жизни больных [35]. Через 8 нед терапии Пантогамом актив суммарный балл шкалы тревоги и депрессии HARS снизился у 67 (81,7%) пациентов в среднем на 52,5% – с $17,8 \pm 2,3$ до $8,46 \pm 2,1$ балла ($p < 0,01$). С учетом результатов анализа шкалы Спилберга выраженная положительная динамика отмечена в отношении соматогенной астении (у 19 больных), нозогений (у 20), неврастении (у 3), соматоформных расстройств (у 5) и умеренно выраженных тревожно-депрессивных расстройств (у 20). В конце лечения улучшение когнитивных функций (память, внимание, умственная работоспособность) было отмечено у 63 (76,8%) из 82 пациентов, у которых при первичном исследовании были выявлены признаки легких и умеренно выраженных когнитивных расстройств. Аналогичные данные были получены при оценке результатов лечения по шкалам HADS. Так, средний балл по шкале депрессии уменьшился на 38,2% (с $10,2 \pm 1,4$ до $6,3 \pm 1,1$ балла), а по шкале тревоги – на 27,4% (с $8,4 \pm 0,7$ до $6,1 \pm 0,9$ балла); $p < 0,05$. При этом у 71 (86,6%) пациента при повторном обследовании тревога и депрессия не выявлялись, и лишь у 11 (13,4%) больных сохранились легкие депрессивные расстройства. По результатам опросника SF-36 у большинства больных на фоне лечения Пантогамом актив отмечена достоверная положительная динамика таких показателей, как физическое, ролевое физическое и ролевое эмоциональное функционирование, жизнеспособность, общее и психическое здоровье, болевой синдром и др. Таким образом, улучшение качества жизни больных с ХСН ассоциировалось со снижением выраженности тревожно-депрессивных расстройств. Интересно, что между отдельными показателями опросника SF-36 и средним баллом шкалы HARS выявлялась обратная связь (коэффициент корреляции Спирмена от 0,388 до 0,706; $p < 0,01$). Выявленное снижение признаков тревожных и депрессивных расстройств у больных с ХСН на фоне лечения сопровождалось существенной положительной динамикой всех основных показателей вегетативной регуляции функций сердца. Происходило достоверное увеличение средних значений SDNN, SDANN (на 12,1%; $p < 0,05$) и особенно маркеров парасимпатической активности – rMSSD и pNN50 ($p < 0,001$), что отражало отчетливую тенденцию к восстановлению баланса обоих звеньев ВНС и существенному снижению гиперактивации симпатoadренальной системы.

На фоне терапии Пантогамом актив серьезных нежелательных побочных эффектов, требовавших отмены препарата, выявлено не было. У 4 (4,9%) больных отмечалась легкая тошнота, у 2 (2,4%) – легкая головная боль, а у 5 (6,1%) – некоторые трудности засыпания, вызванные очень поздним приемом последней дозы ноотропа. Эти побочные эффекты наблюдались в течение первых 5–7 дней приема препарата, а затем проходили самостоятельно.

Таким образом, представляется перспективным использование препарата D-, L-гопантенной кислоты для коррекции вегетативных нарушений в кардиологической клинике.

⁶Анксиолитики (транквилизаторы) – психотропные средства, уменьшающие выраженность или подавляющие тревогу, страх, беспокойство, эмоциональное напряжение.

Использование одного препарата, стабилизирующего как соматовегетативный, так и психоэмоциональный компоненты рассматриваемых расстройств, улучшает функционирование центральной нервной системы и способствует эффективной коррекции вегетативного дисбаланса, а также позволяет снизить лекарственную нагрузку на пациента, обеспечивает высокие показатели качества жизни как на стационарном, так и на последующих этапах лечения.

Литература/References

- Акарачкова Е.С., Котова О.В., Вершинина С.В. Алгоритм диагностики, лечения и профилактики стресса (для врачей общей практики). Тер. архив. 2015; 87 (6): 102–7. / Akarachkova E.S., Kotova O.V., Vershina S.V. Algoritm diagnostiki, lecheniia i profilaktiki stressa (dlia vrachei obshchei praktiki). Ter. arkhiv. 2015; 87 (6): 102–7. [in Russian]
- Аникина Е.А., Балабина Н.М. Распространенность, факторы риска и клиническое течение синдрома вегетативной дисфункции. Сиб. мед. журн. (Иркутск). 2011; 102: 3. / Anikina E.A., Balabina N.M. Rasprostranennost', faktory riska i klinicheskoe techenie sindroma vegetativnoi disfunktsii. Sib. med. zhurn. (Irkutsk). 2011; 102: 3. [in Russian]
- Баранов А.П. и др. Эффективность лечения ноотропным препаратом Пантогам актив пациентов с хронической сердечной недостаточностью и депрессивными расстройствами. Архив внутренней медицины. 2016; 1 (27). / Baranov A.P. i dr. Effektivnost' lecheniia nootropnym preparatom Pantogam aktiv patsientov s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu i depressivnymi rasstroistvami. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2016; 1 (27). [in Russian]
- Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1991. / Vein A.M. Zabolevaniia vegetativnoi nervnoi sistemy: Rukovodstvo dlia vrachei. M.: Meditsina, 1991. [in Russian]
- Вейн А.М., Соловьева А.Д. Патологические вегетативные синдромы: Клинико-физиологическая характеристика. Физиология вегетативной нервной системы. 1981; с. 668–710. / Vein A.M., Solov'eva A.D. Patologicheskie vegetativnye sindromy: Klinikofiziologicheskaii kharakteristika. Fiziologii vegetativnoi nervnoi sistemy. 1981; s. 668–710. [in Russian]
- Волель Б.А. и др. Клинико-психологические аспекты реабилитации больных инфарктом миокарда. М., 2014. / Volel' B.A. i dr. Kliniko-psikhologicheskie aspekty rehabilitatsii bol'nykh infarktom miokarda. M., 2014. [in Russian]
- Волель Б.А., Трошина Д.В., Грубова М.В., Малютина А.А. Психические (личностные) расстройства у больных с фибрилляцией предсердий. Психические расстройства в общей медицине. 2016; 1–2: 27–35. / Volel' B.A., Troshina D.V., Grubova M.V., Maliutina A.A. Psikhicheskie (lichnostnye) rasstroistva u bol'nykh s fibrillatsiei predserdii. Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine. 2016; 1–2: 27–35. [in Russian]
- Волков В.С., Поздняков Ю.М. Функциональные заболевания сердца – нозология, диагностика и лечение. Верхневолжский мед. журн. 2011; 9 (3): 42–8. / Volkov V.S., Pozdniakov Ju.M. Funktsional'nye zabolevaniia serdtsa – nozologia, diagnostika i lechenie. Verkhnevolzhskii med. zhurn. 2011; 9 (3): 42–8. [in Russian]
- Воробьева О.В. Вегетативная дистония – что скрывается за диагнозом? Трудный пациент. 2011; 9 (10): 16–20. / Vorob'eva O.V. Vegetativnaia distoniia – chto skryvaetsia za diagnozom? Trudnyi patsient. 2011; 9 (10): 16–20. [in Russian]
- Григорьева К.В. Кардиальный невроз: клинические особенности, влияние психофармакотерапии и ритм-урежающих препаратов на переносимость физической нагрузки. Дис. ... канд. мед. наук. М., 2011. / Grigor'eva K.V. Kardial'nyi nevroz: klinicheskie osobennosti, vliianie psikhofarmakoterapii i ritm-urezhaiushchikh preparatov na perenosimost' fizicheskoi nagruzki. Dis. ... kand. med. nauk. M., 2011. [in Russian]
- Дума С.Н. Оценка клинической эффективности нейропротекторов, влияющих на систему гамма-аминомасляной кислоты, при лечении когнитивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией I–II стадий. Фарматека. 2010; 15: 96–100. / Duma S.N. Otsenka klinicheskoi effektivnosti neiroprotektorov, vliiaiuschikh na sistemu gamma-aminomaslianoi kisloty, pri lechenii kognitivnykh rasstroistv u patsientov s distirkulatornoi entshefalopatiei I–II stadii. Farmateka. 2010; 15: 96–100. [in Russian]
- Иванов А.П. и др. Состояние вегетативной нервной системы и риск повторной госпитализации после купирования гипертонического криза. Клиническая медицина. 2014; 92 (3). / Ivanov A.P. i dr. Sostoianie vegetativnoi nervnoi sistemy i risk povtornoi gospitalizatsii posle kupirovaniia gipertonicheskogo kriza. Klin. meditsina. 2014; 92 (3). [in Russian]
- Киселев А.Р. и др. Персонализация подхода к назначению гипотензивной терапии у больных артериальной гипертензией на основе индивидуальных особенностей вегетативной дисфункции сердечно-сосудистой системы. Артериальная гипертензия. 2011; 17 (4). / Kiselev A.R. i dr. Personalizatsiia podkhoda k naznacheniiu gipotenzivnoi terapii u bol'nykh arterial'noi gipertenziei na osnove individual'nykh osobennostei vegetativnoi disfunktsii serdечно-sosudistoi sistemy. Arterial'naia gipertenziia. 2011; 17 (4). [in Russian]
- Копылов Ф.Ю. Психосоматические аспекты сердечно-сосудистых заболеваний (гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, фибрилляции предсердий). Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Kopylov F.Yu. Psikhosomaticheskie aspekty serdечно-sosudistykh zabolevanii (gipertonicheskoi bolezni, ishemichekoi bolezni serdtsa, fibrillatsii predserdii). Dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]
- Котова О.В. Возможности лечения психовегетативного синдрома. Трудный пациент. 2011; 9 (12): 31–4. / Kotova O.V. Vozmozhnosti lecheniia psikhovegetativnogo sindroma. Trudnyi patsient. 2011; 9 (12): 31–4. [in Russian]
- Маколкин В.И., Аббакумов С.А. Нейроциркуляторная дистония в терапевтической практике. М.: Медицина, 1985; с. 189. / Makolkin V.I., Abbakumov S.A. Neurotsirkulatornaia distoniia v terapevicheskoi praktike. M.: Meditsina, 1985; s. 189. [in Russian]
- Медведев В.Э., Албантова К.А. Пантогам актив при лечении невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройств у больных кардиологического стационара. Психические расстройства в общей медицине. 2009; 2: 40–3. / Medvedev V.E., Albantova K.A. Pantogam aktiv pri lechenii nevroticheskikh, svyazannykh so stressom i somatofornnykh rasstroistv u bol'nykh kardiologicheskogo stacionara. Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine. 2009; 2: 40–3. [in Russian]
- Миронова Т.Ф., Миронов В.А., Тюрин А.Ю. Роль вегетативной нервной системы в формировании острого инфаркта миокарда. Вестн. аритмологии. 2005; 39: 53–65. / Mironova T.F., Mironov V.A., Tiurin A.Yu. Rol' vegetativnoi nervnoi sistemy v formirovani i ostrogo infarkta miokarda. Vestn. aritmologii. 2005; 39: 53–65. [in Russian]
- Низамова Г.Р., Хасанов Н.Р., Хасанова Д.Р. Особенности взаимоотношений сегментарных и супрасегментарных отделов вегетативной нервной системы у больных с вегетативными кризами и гипертонической болезнью. Практик. медицина. 2006; 16. / Nizamova G.R., Khasanov N.R., Khasanova D.R. Osobennosti vzaimootnoshenii segmentarnykh i suprasegmentarnykh otdelov vegetativnoi nervnoi sistemy u bol'nykh s vegetativnymi krizami i gipertonicheskoi bolezniu. Prakt. meditsina. 2006; 16. [in Russian]
- Никольская И.Н., Гусева И.А., Блинецов Е.В., Третьякова Т.В. Роль тревожных расстройств при гипертонической болезни и возможности их коррекции. Лечащий врач. 2007; 3: 89–91. / Nikol'skaia I.N., Guseva I.A., Bliznetsov E.V., Tre't'ia-kova T.V. Rol' trevoznykh rasstroistv pri gipertonicheskoi bolezni i vozmozhnosti ikh korrektsii. Lechashchii vrach. 2007; 3: 89–91. [in Russian]
- Смулевич А.Б., Волель Б.А. и др. Применение препарата Пантогам актив (D-, L-гопантенная кислота) в терапии когнитивных и тревожных расстройств у пациентов с артериальной гипертензией. Журн. неврологии и психиатрии. 2015; 12. / Smulevich A.B. i dr. Primenenie preparata Pantogam aktiv (D-, L-gopantenovaiia kislota) v terapii kognitivnykh i trevoznykh rasstroistv u patsientov s arterial'noi gipertenziei. Zhurn. neurologii i psikhiiatrii. 2015; 12. [in Russian]
- Сыркин А.Л. и др. Психические расстройства на разных этапах течения фибрилляции предсердий. Психические расстройства в общей медицине. 2007; 4: 10–4. / Syrkin A.L. i dr. Psikhicheskie rasstroistva na raznykh etapakh techeniia fibrillatsii predserdii. Psikhicheskie rasstroistva v obshchei meditsine. 2007; 4: 10–4. [in Russian]
- Celano CM et al. Association between anxiety and mortality in patients with coronary artery disease: A meta-analysis. Am Heart J 2015; 170 (6): 1105–15.
- Cheng YF et al. Association between panic disorder and risk of atrial fibrillation: a nationwide study. Psychosom Med 2013; 75 (1): 30–5.
- Gerritsen J et al. Impaired autonomic function is associated with increased mortality, especially in subjects with diabetes, hypertension, or a history of cardiovascular disease the Hoorn study. Diabetes Care 2001; 24 (10): 1793–8.
- Hines S, Houston M, Robertson D. The clinical spectrum of autonomic dysfunction. Am J Med 1981; 70 (5): 1091–6.
- Katerndahl DA. The association between panic disorder and coronary artery disease among primary care patients presenting with chest pain: an updated literature review. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 2008; 10 (4): 276–85.
- Kishi T. Heart failure as an autonomic nervous system dysfunction. J Cardiol 2012; 59 (2): 117–22.
- Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. Circ Res 2014; 114 (11): 1804–14.
- Pop-Busui R et al. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care 2010; 33 (7): 1578–84.
- Saladini F, Di Marco A, Palatini P. Autonomic Dysfunction: How to Identify and When to Treat? High Blood Pressure & Cardiovascular Prevention 2016; p. 1–7.
- Schmidt H et al. Autonomic dysfunction predicts mortality in patients with multiple organ dysfunction syndrome of different age groups. Crit Care Med 2005; 33 (9): 1994–2002.
- Sobański J et al. Complaints of patients suffering from neurotic disorders, interesting for cardiologist. Kardiologia Polska 2015.
- Van den Berg MP et al. Quality of life in patients with paroxysmal atrial fibrillation and its predictors: importance of the autonomic nervous system. Euro Heart J 2001; 22 (3): 247–53.
- Баранов А.П., Струтынский А.В., Ойноткина О.Ш. и др. Возможности терапии тревожно-депрессивных расстройств у больных с хронической сердечной недостаточностью. РМЖ. Кардиология. 2016; 1: 572–8. / Baranov A.P., Strutyanski A.V., Oinotkina O.Sh. i dr. Vozmozhnosti terapii trevozno-depressivnykh rasstroistv u bol'nykh s khronicheskoi serdечноi nedostatochnost'iu. RMZh. Kardiologia. 2016; 1: 572–8. [in Russian]
- Медведев В.Э., Зверев К.В. Возможности ноотропной терапии пограничных психических расстройств у пациентов, перенесших острый коронарный синдром в условиях кардиологического стационара. Архив внутренней медицины. 2013; 1 (9): 40–8. / Medvedev V.E., Zverev K.V. Vozmozhnosti nootropnoi terapii pograniichnykh psikhicheskikh rasstroistv u patsientov, perenesshikh ostroy koronarnyi sindrom v usloviia kardiologicheskogo stacionara. Arkhiv vnutrennei meditsiny. 2013; 1 (9): 40–8. [in Russian]
- Инструкция по медицинскому применению препарата Пантогам актив. / Instruksiiia po meditsinskomu primeneniiu preparata Pantogam aktiv. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Трошина Дарья Викторовна – аспирант каф. психиатрии и психосоматики ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: dtroshina@mail.ru

Волель Беатриса Альбертовна – д-р мед. наук, проф. каф. психиатрии и психосоматики ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова; ФГБНУ НЦПЗ. E-mail: beatrice.volel@gmail.com

Копылов Филипп Юрьевич – д-р мед. наук, проф. каф. профилактической и неотложной кардиологии ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М.Сеченова. E-mail: fjk@inbox.ru

Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты в практике кардиолога

Д.И.Трухан^{✉1}, И.А.Викторова¹, С.И.Викторов²

¹ГБОУ ВПО Омский государственный медицинский университет Минздрава России. 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12;
²БУЗОО Городская больница №3. 644029, Россия, Омск, ул. Энергетиков, д. 15а

В статье рассмотрены основные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы, в клинической картине которых присутствует симптом кровохарканья.

Ключевые слова: кровохарканье, кардиология, пульмонология, дифференциальный диагноз.

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

Для цитирования: Трухан Д.И., Викторова И.А., Викторов С.И. Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты в практике кардиолога. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 87–93.

Hemoptysis: differential diagnostic aspects in cardiology practice

D.I.Trukhan^{✉1}, I.A.Viktorova¹, S.I.Viktorov²

¹Omsk State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 644099, Russian Federation, Omsk, ul. Lenina, d. 12;
²City Hospital №3. 644029, Russian Federation, Omsk, ul. Energetikov, d. 15a

The article describes the main diseases of the cardiovascular and respiratory systems in which there is clinical symptom of hemoptysis.

Key words: hemoptysis, cardiology, pulmonology, differential diagnosis.

✉ dmitry_trukhan@mail.ru

For citation: Trukhan D.I., Viktorova I.A., Viktorov S.I. Hemoptysis: differential diagnostic aspects in cardiology practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 87–93.

Кровохарканье и легочное кровотечение являются осложнением различных заболеваний легких и бронхов, сердечно-сосудистой системы и нарушений гемостаза при болезнях системы крови.

Под кровохарканьем подразумевают выделение (откашливание) из бронхов и легких крови в виде прожилок и примеси крови в мокроте (до 4 мл), окрашенных кровью плевков. Легочное кровотечение – выделение чистой крови. В зависимости от количества излившейся при кашле крови различают небольшие (от 5 до 100 мл), средней интенсивности (от 100 до 300 мл), большие (от 300 до 500 мл) и профузные (>500 мл) кровотечения [1, 2].

Кровохарканье из дыхательных путей может сопровождать многие заболевания. Источником кровотечения могут быть сосуды системы легочной артерии или бронхиальные сосуды. На протяжении ряда столетий появление у пациента кровохарканья расценивалось в качестве прогностически неблагоприятного симптома, поскольку основной причиной кровохарканья считался туберкулез. По мере улучшения диагностики и лечения туберкулеза стал расширяться и перечень возможных причин кровохарканья. К 1980-м годам появление кровохарканья у пациента оценивали как «серьезный» клинический симптом, рассматривая наряду с туберкулезом в качестве основных причин кровохарканья рак, крупозную пневмонию («ржавая» мокрота) и бронхоэктатическую болезнь [3].

Болезни сердечно-сосудистой системы

При заболеваниях сердечно-сосудистой системы кровохарканье чаще отмечается у пациентов с митральными пороками сердца: до 10–20% больных с митральным стенозом. Это состояние следует всегда иметь в виду особенно у больных молодого возраста, если кровохарканье возникает после физической нагрузки. В данном случае причиной кровохарканья является разрыв легочных вен или капилляров за счет повышенного давления в системе легочной артерии. При митральной недостаточности кровохарканье отмечается реже. Из врожденных пороков сердца кровохарканье чаще отмечается при незарощении межпредсердной перегородки и коарктации аорты [4, 5].

Кровохарканье встречается у 25–40% больных с эмболией легких и инфарктом легкого. Подозрение на тромбэм-

болию легочной артерии (ТЭЛА) обычно усиливается при наличии других «классических» симптомов: одышки, кашля и боли в грудной клетке, напоминающей плеврит [6, 7]. Возможность развития легочной эмболии должна быть рассмотрена у каждого больного с внезапным развитием кровохарканья.

Кровохарканье может отмечаться у кардиологических пациентов при продолжительном использовании нефракционированного гепарина, низкомолекулярных гепаринов, ацетилсалициловой кислоты, клопидогрела, тиклопидина, варфарина, абциксимаба, эптифибатида и других лекарственных препаратов, влияющих на свертываемость крови [3].

Кровохарканье может быть выражением геморрагического синдрома при болезни/синдроме Рандю–Ослера – наследственном заболевании, в основе которого лежит неполноценность сосудистого эндотелия, в результате чего на разных участках кожи и слизистых оболочках губ, рта, во внутренних органах, в том числе и в легких, образуются множественные ангиомы и телеангиэктазии, которые кровоточат [8, 9].

Кровохарканье может отмечаться при расслаивающейся аневризме аорты. Частой причиной развития аневризмы аорты является длительно существующая артериальная гипертензия на фоне атеросклероза. Реже в качестве причин формирования аневризмы аорты могут выступать гипертензия на фоне коарктации аорты (врожденный порок, проявляющийся сегментарным сужением просвета аорты); артериальная гипертензия, вызванная другими факторами; дисплазия соединительной ткани (синдром Марфана, синдром Элерса–Данлоса).

Клиническое наблюдение. Больной И. 56 лет, инвалид II группы, поступил по скорой помощи в противотуберкулезный диспансер с предположительным диагнозом: фиброзно-кавернозный туберкулез легких, легочное кровотечение. На основании рентгенографии фтизиатры исключили туберкулез легких. Через 15 мин скончался в приемном отделении от массивного легочного кровотечения.

Из анамнеза известно, что больной с молодых лет страдал хроническим бронхитом. При оформлении на инвалидность 4 года назад была проведена эхокардиография и впервые выявлены большой дефект межпредсердной пе-

регородки диаметром 2 см со сбросом крови справа налево и слева направо, признаки легочной гипертензии, расширение легочного ствола и корня аорты, недостаточность трикуспидального клапана, дилатация правого желудочка и правого предсердия.

В апреле пациент обратился к участковому терапевту с жалобами на интенсивную боль за грудиной без связи с физической нагрузкой и постоянный непродуктивный кашель. При обзорной рентгенографии грудной клетки обнаружено округлое образование в средостении 7×8 см. Консультирован онкологом с подозрением на опухоль средостения, был выставлен диагноз: киста средостения. С июня кашель стал сопровождаться кровохарканьем, по поводу чего был направлен к фтизиатру, однако в противотуберкулезный диспансер так и не обратился.

Окончательный клинический диагноз: легочное кровотечение неустановленной этиологии. Сопутствующие заболевания. Врожденный порок сердца – дефект межпредсердной перегородки (по амбулаторной карте). Недостаточность трикуспидального клапана 3-й степени. Хроническая обструктивная болезнь легких. Эмфизема легких. Дыхательная недостаточность 2-й степени. Цирроз печени.

При проведении патологоанатомического вскрытия обнаружена мешковидная аневризма дуги аорты 7×8 см, толщина стенки местами до 1 мм, полость частично тромбирована (рис. 1). Стенка аневризмы была спаяна с левым главным бронхом и прорвалась в него и левую плевральную полость, где содержалось 500 мл крови. Просветы бронхов заполнены кровью. Легочная ткань нижней доли левого легкого была мясистой, маловоздушна (при микроскопии в препаратах из этого участка легкого обнаружены признаки простой гипоплазии легкого). В верхних долях легких выявлена субплевральная эмфизема с образованием булл по задней поверхности обоих легких. Отмечены повсеместные расширения просветов бронхов с формированием мешотчатых бронхоэктазов и признаки хронического воспалительного процесса. При макроскопическом исследовании сердца и сосудов выявлены: «капельная» форма сердца, расширение корня аорты (4,7 см) и легочного ствола (4,5 см), аномалия аортального клапана – двустворчатый клапан, расширение фиброзных колец трикуспидального и митрального клапанов, миксоматоз их створок, избыточная трабекулярность правого предсердия и желудочка (сеть Киари) с двумя массивными поперечными фиброзно-мышечными трабекулами, расщепленные сосочковые мышцы желудочков с избыточным количеством хордальных нитей (более 20 к одной створке), их удлинением, утолщением, очаговым фиброзом, мелкие фенестрации в проекции овального окна межпредсердной перегородки. Миогенная дилатация полостей сердца. Варикозная болезнь вен ног.

Дифференциальный диагноз посмертно проводился между сифилитическим мезеоортитом и неспецифическим мезеоортитом при болезни Такаясу, атеросклеротическим поражением аорты. В амбулаторной карте пациента обнаружено три отрицательных результата микропрепаратов преципитации с кардиолипином. На секции проявления атеросклероза в сосудах эластического и мышечно-эластического типов отсутствовали, как и гистомаркеры неспецифического мезеоортита. Изучение микропрепаратов выявило кистозные полости в меди аорты (рис. 2), кистозное разволокнение эластических волокон меди аорты (рис. 3), резкое истончение и прерывистый ход эластической мембраны аорты (рис. 4, 5) при окраске по Вейгерту. На рис. 6 представлен неизменный эластический каркас брюшного отдела аорты того же больного.

При проведении патологоанатомического вскрытия были выявлены внешние признаки дисплазии соединитель-

Рис. 1. Макропрепарат. Мешковидная аневризма дуги аорты.

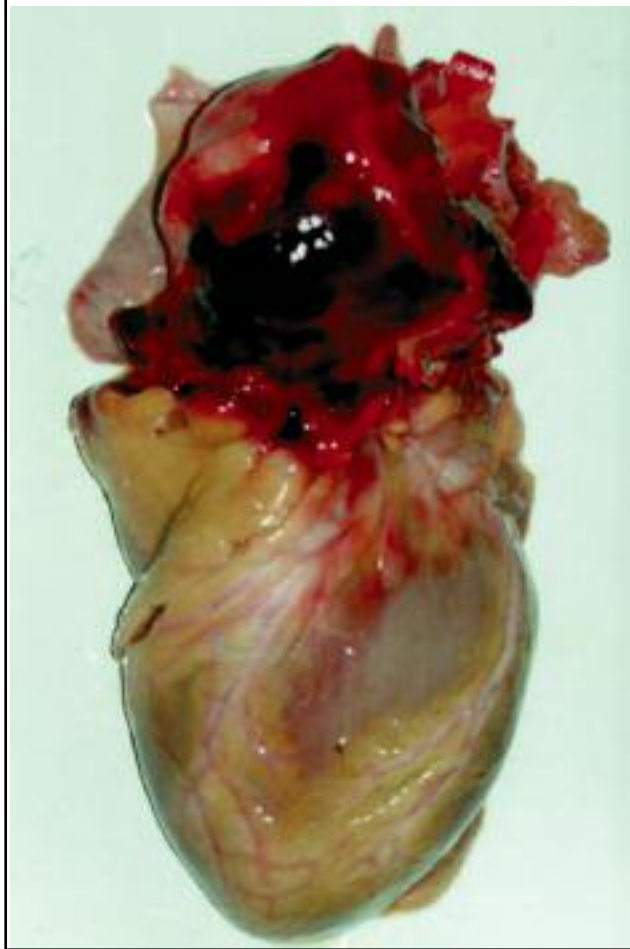
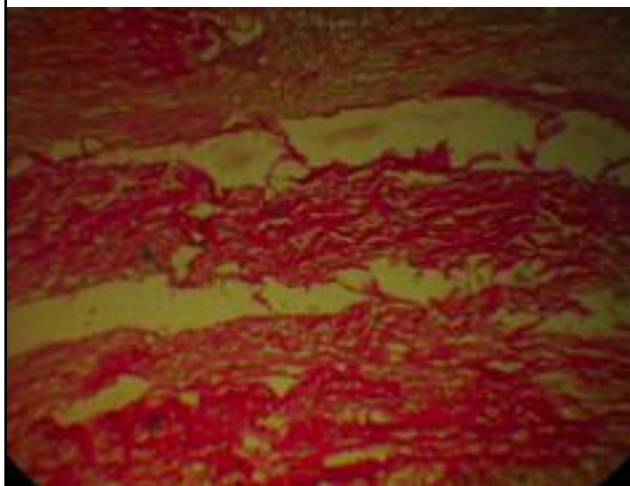


Рис. 2. Микропрепарат. Кистозные полости в меди аорты.



ной ткани: астеническая грудная клетка (реберный угол 65°), долихостеномия (рост 181 см, размах рук 187 см), плосковороночная деформация грудной клетки, отсутствие физиологических изгибов позвоночника – грудного кифоза и поясничного лордоза, двусторонние паховые грыжи, варикозная болезнь вен ног.

Указанные проявления не позволили выставить синдром Марфана в соответствии с Гентскими критериями [10], так как в отсутствие семейного анамнеза необходимо по крайней мере два больших критерия в разных системах органов и вовлечение третьей системы. Если бы была выявлена мутация в гене белка фибриллина-1, то клинически достаточно было бы одного большого критерия и вовлече-

Рис. 3. Микропрепарат. Кистозное разволокнение эластических волокон меди аорты.

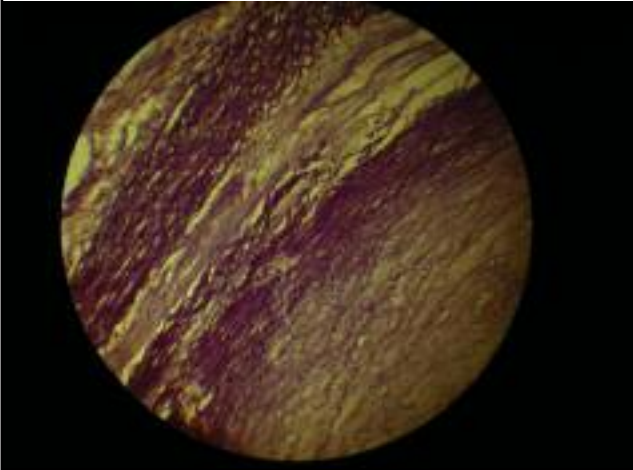


Рис. 5. Микропрепарат. Прерывистый ход эластической мембраны аорты при окраске по Вейгерту.

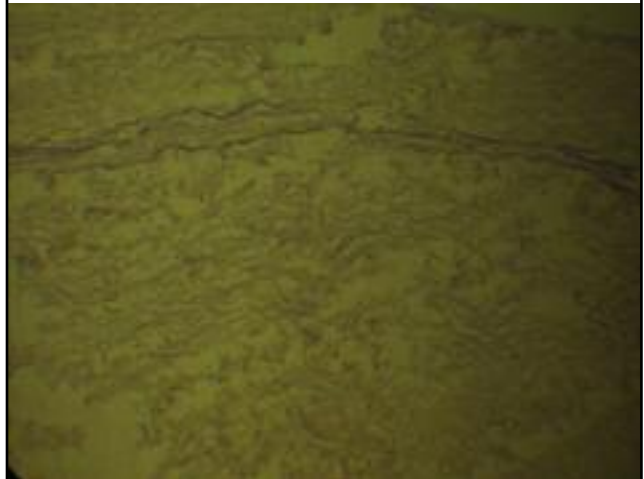


Рис. 4. Микропрепарат. Резкое истончение эластической мембраны аорты при окраске по Вейгерту.

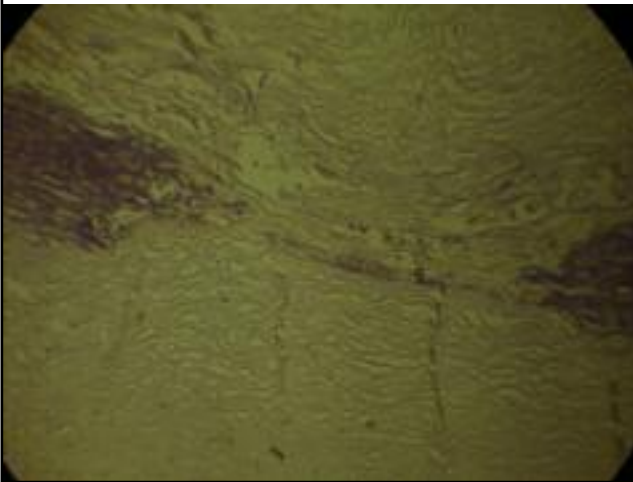
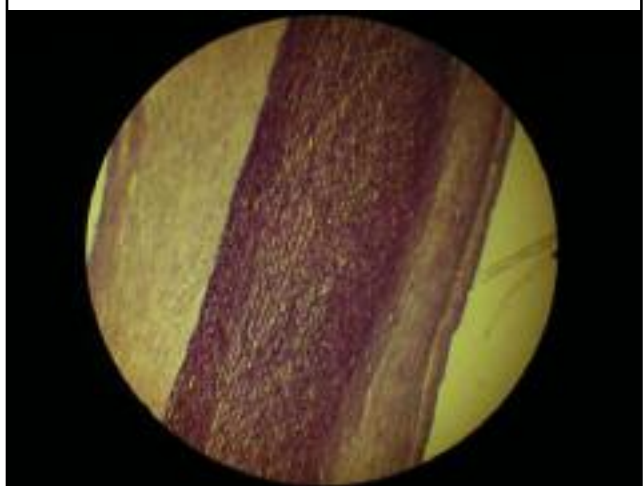


Рис. 6. Микропрепарат. Неизменный эластический каркас брюшного отдела аорты.



ния второй системы органов для установления синдрома Марфана.

Патологоанатомический диагноз. Основное заболевание: мешковидная аневризма дуги аорты при марфаноподобном варианте дисплазии соединительной ткани. Синдром Эрджайма: кистозный некроз меди аорты; признаки дезорганизации эластических структур; двустворчатый клапан аорты. Диспластическое сердце: расширение корней аорты (4,7 см) и легочного ствола (4,5 см), расширение фиброзных колец трикуспидального и митрального клапанов, миксоматоз их створок, избыточная трабекулярность правого предсердия и желудочка (сеть Киари) с поперечными фиброзно-мышечными трабекулами, множественные аномальные хорды (более 20 к одной створке), расщепленные сосочковые мышцы желудочков с избыточным количеством хордальных нитей, их удлинением, утолщением, очаговым фиброзом, мелкие фенестрации в проекции овального окна межпредсердной перегородки. Миогенная дилатация полостей сердца. Варикозная болезнь вен ног. Диспластическое легкое: очаговая простая гипоплазия нижней доли левого легкого, мешотчатые бронхоэктазы, буллезная эмфизема. Костно-мышечные проявления: долихостеномия, «прямая спина» (отсутствии физиологических изгибов позвоночника), плоско-вороночная деформация грудной клетки, двусторонние паховые грыжи. Осложнения: прорыв аневризмы аорты в левый главный бронх и плевральную полость; аспирация крови в бронхи; асфиксия.

Данное клиническое наблюдение демонстрирует не только сложность проведения дифференциальной диагностики у пациента с кровохарканьем, но и необходимость последовательного и более тщательного обследования пациентов с внешними мало выраженными проявлениями дисплазии соединительной ткани. Так, амбулаторное обследование пациента с кровохарканьем, болями в грудной клетке и недиагностированными внешними признаками дисплазии соединительной ткани (марфаноподобный фенотип в соответствии с Национальными рекомендациями по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани [11]) выявило необычную находку – объемное образование в средостении. Дальнейшая тактика зависит от знаний врача в плане профилактики фатальных осложнений при диспластических фенотипах [12]. В данной ситуации достаточным методом верификации «объемного образования в средостении» была бы рутинная рентгеноскопия грудной клетки, при которой были бы видны пульсация стенок образования в ритме сердца и его анатомическая связь с аортой. Информативными были бы и другие методы визуализации объемного образования: компьютерная или магнитно-резонансная томография грудной клетки. Это позволило бы диагностировать аневризму дуги аорты и, возможно, провести ортопластику.

Болезни органов дыхания

Безусловно, наиболее часто кровохарканье сопровождается заболеванием органов дыхания. Поэтому мы считаем не-

обходимо напомнить кардиологам основные дифференциально-диагностические признаки кровохарканья при патологии бронхолегочной системы.

Туберкулез остается важной причиной кровохарканья. Кровохарканье может возникнуть в любой стадии туберкулеза легких, но чаще всего оно наблюдается при фиброзно-кавернозной форме и у больных с туберкулезным циррозом [13]. Диагноз этих форм туберкулеза не представляет значительных трудностей. Большинство таких больных в течение многих лет страдают туберкулезом легких, при физическом и рентгенологическом исследовании у них выявляются очаги фиброза легочной ткани и каверны. В мокроте часто обнаруживаются микобактерии туберкулеза и эластические волокна. Источником кровохарканья при туберкулезе может быть разрыв аневризмы Расмуссена в стенке каверны, но чаще причиной кровохарканья бывает развитие анастомозов между бронхиальными сосудами и системой легочной артерии, при этом бронхиальная кровь под высоким давлением поступает в систему легочных капилляров, которые могут разрываться.

Кровохарканье может встречаться при очаговом туберкулезе легких. Характерным признаком очагового туберкулеза является нарушение терморегуляции при скудной легочной симптоматике. Эти пациенты часто подолгу наблюдаются врачами поликлиники по поводу длительного субфебрилитета неясной этиологии, респираторных вирусных заболеваний. Патологический процесс обычно локализуется в верхушках легких, над которыми иногда определяются небольшое укорочение перкуторного звука, жесткое дыхание и влажные мелкопузырчатые хрипы. В фазе распада хрипы становятся более постоянными. Несмотря на минимальные клинические данные, нередко наблюдаются повторные, обычно небольшие кровохарканья. Значительное кровотечение при этой форме туберкулеза встречается крайне редко.

Кровохарканье может быть и одним из ранних клинических признаков туберкулеза легких, например при первичном туберкулезном комплексе. При туберкулезе бронхиальных желез казеозные массы могут прорваться в бронхи или трахею с одновременным изъязвлением стенки более или менее крупных сосудов. Физические признаки туберкулеза при этом могут отсутствовать или быть выраженными крайне скудно. Рентгенологическое исследование выявляет инфильтрацию легочной ткани, а иногда ее распад.

Часто кровохарканье при туберкулезе не связано с активностью процесса. Даже при наличии правильно леченой остаточной туберкулезной каверны может возникать массивное кровохарканье, более того, кровохарканье возможно даже при отсутствии каверн на рентгенограмме грудной клетки [13, 14].

У больных раком легкого приблизительно в 50% случаев на определенном этапе заболевания встречается кровохарканье. Часто кровохарканье является одним из ранних признаков рака легкого, как центрального, так и периферического [15]. Этот диагноз становится вероятным, если кровохарканье появляется впервые у пожилого человека. Кровохарканье при раке легкого часто носит упорный характер и может продолжаться в течение нескольких недель или даже месяцев. К основным причинам кровохарканья относятся эрозия слизистой бронха опухолью либо некроз массивного опухолевого конгломерата внутри просвета бронхиального дерева. Кровотечение при раке легкого, как правило, не носит профузного характера.

Решающее значение в ранней диагностике рака легкого принадлежит рентгенологическому методу исследования с применением бронхографии и томографии. Ателектаз доли или сегмента легкого появляется в довольно поздних стадиях болезни. Нарушение вентиляции является наибо-

лее ранним рентгенологическим признаком центрального рака легкого [16–18].

Сложнее диагностировать периферический рак легкого, который часто принимается за участок пневмосклероза. Если подозрительный участок затемнения обусловлен опухолью легкого, то при томографическом исследовании обнаруживаются характерные признаки: неровность контуров, многоузловатость затемнения.

Доброкачественные опухоли легких, включая аденому бронхов, также могут проявляться кровохарканьем. Аденомы обычно располагаются в главных бронхах, поэтому их несложно выявить при бронхоскопии или бронхографии.

Метастазы опухолей в легкие редко вызывают кровохарканье, поскольку рост их начинается с микроэмболий, расположенных на удалении от дыхательных путей. Исключением из этого правила являются метастазы хориокарциномы и остеогенная саркома, при которых могут возникать профузные легочные кровотечения [15].

Бронхоэктатическая болезнь на этапе развернутой клинической картины болезни почти всегда сопровождается кровохарканьем наряду с другими симптомами: кашлем с отхождением гнойной мокроты неприятного запаха, особенно утром («полным ртом») и при принятии дренажного положения, одышкой, болью в грудной клетке и увеличением суточного количества мокроты (от 50 до 500 мл и более). Бронхоэктазы чаще обнаруживаются в нижних отделах легких, нередко в сочетании с грубой деформацией легочного рисунка [19, 20]. При наличии бронхоэктазов в верхней доле легкого («сухие бронхоэктазы») жалобы на кашель могут отсутствовать, а повторное кровохарканье может стать единственным клиническим симптомом болезни. В месте патологически измененного бронха отмечается процесс неоваскуляризации, что является частой причиной развития кровохарканья. Провоцирующим фактором может быть кашель [20].

Одышка, непродуктивный кашель, кровохарканье, быстрая утомляемость, снижение толерантности к физической нагрузке, отеки на ногах, боли в правом подреберье вследствие гепатомегалии – относятся к клиническим проявлениям хронического легочного сердца.

Кровохарканье является одним из характерных признаков долевой плевральной пневмонии, при которой в большинстве случаев мокрота имеет характерный «ржавый» вид. Кровохарканье может встречаться при гриппозной пневмонии, при пневмониях, вызванных стафилококком, клебсиеллой (мокрота типа «смородинового желе»), синегнойной палочкой. Выраженное кровохарканье обычно указывает на тяжелое течение пневмонии [19, 21].

Кровохарканье встречается приблизительно в 1/2 случаев легочных деструкций. Кровотечение при этом обусловлено вовлечением в деструктивный процесс сосудов, расположенных в гнойном фокусе. В большинстве случаев наблюдается выделение больших количеств мокроты с примесью крови. Реже встречаются профузные кровотечения. Они возникают из сосудов, не успевших затромбироваться во время расплавления легочной ткани. Особенно часто наблюдаются кровотечения при эмболических абсцессах легких [22, 23].

Грибковые инфекции легкого (кокцидиомикоз, гистоплазмоз, бластомикоз и др.) могут вызывать кровохарканье, но чаще всего причиной его являются легочный аспергиллез и мицетомы.

Легочный аспергиллез, вызываемый *Aspergillus fumigatus* и *Aspergillus flavus*, может развиваться в период нейтропении у больных со злокачественными заболеваниями системы крови. Диагностика легочного аспергиллеза основывается на проведении мультидетекторной спиральной компьютерной томографии, фибробронхоскопии с осуществлением бронхоальвеолярного лаважа и обнаружении галактоманнана. Наличие в клинической картине кро-

вохарканья отражает тенденцию возбудителя к инвазии в кровеносные сосуды. Аспергиллезные гифы проникают в мелкие и средние артериолы и окклюзируют их, что ведет к образованию некротического узла, по периферии которого формируется зона кровоизлияний, которая видна на компьютерных томограммах в виде нежного уплотнения («матовое стекло») – симптом «ореола» или «halo» [23].

Мицетома (аспергиллома, или мицетома аспергиллезная) – опухолевидное образование в легких, состоящее из плотного сплетения мицелия грибов рода *Aspergillus*. В основе этого заболевания лежит рост колоний *A. fumigatus* в старой туберкулезной каверне. У большинства больных с мицетомой на протяжении жизни хотя бы раз возникает кровохарканье. Причиной кровотечения при мицетоме могут быть трение грибковых масс о стенки каверны, действие протеолитических ферментов, выделяемых грибами, или местное прорастание мицелия.

Интерстициальные болезни легких (ИБЛ) – гетерогенная группа болезней (в которую входят около 200 заболеваний), объединенная рентгенологическим синдромом двусторонней диссеминации. Общая черта этих болезней – альвеолит, в большинстве случаев иммунной природы. Основные отличительные признаки ИБЛ – степень и уровень вовлечения в патологический процесс основных структур легкого, выраженность и характер прогрессирования дыхательной недостаточности. Основные клинические признаки ИБЛ весьма ограничены: одышка, кашель, кровохарканье, поражение плевры и внелегочные симптомы. Кровохарканье является признаком деструкции легочной ткани и характерно для гранулематоза Вегенера, синдрома Гудпасчера, легочного гемосидероза, фиброзирующих альвеолитов при ревматических болезнях [24, 25].

В настоящее время гранулематоз Вегенера, синдром Гудпасчера, гемосидероз и некоторые другие редкие формы патологии легких объединяются в синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния, который определяют 3 клинических симптома: кровохарканье, одышка и анемия [26].

Синдром Гудпасчера возникает в результате выработки организмом аутоантител, главным образом к базальным мембранам клубочковых капилляров почек, и альвеол легких и проявляется клиникой быстро прогрессирующего гломерулонефрита в сочетании с легочным кровотечением (кровохарканьем) [27]. До 80% всех случаев легочно-почечного синдрома приходится на долю системных васкулитов, ассоциированных с антителами к цитоплазме нейтрофилов; к этой группе заболеваний относятся гранулематозный полиангиит, микроскопический полиангиит и эозинофильный гранулематозный полиангиит [28].

При ряде других иммуноопосредованных заболеваний (саркоидоз, волчаночный пневмонит, узелковый полиартериит, синдром Бехчета и гранулематоз Вегенера) происходит депозиция антител или иммунных комплексов в легких.

При поражении легких эндометриозом (торакальный эндометриоз) может встречаться кровохарканье, иногда только во время менструаций [29].

При ряде профессиональных болезней с вовлечением в патологический процесс дыхательной системы (пневмокониоз, силикатоз, бериллиоз и др.), при повреждении слизистых дыхательных путей при вдыхании токсических паров или дыма также возможно появление в клинической картине кровохарканья или легочного кровотечения [30].

Однако на сегодняшний день прослеживается тенденция снижения диагностической значимости и прогностической настороженности в отношении наличия кровохарканья у пациента вследствие того, что в качестве возможных частых причин указываются бронхит [21, 31], острые респираторные вирусные инфекции [32, 33], «ложное кро-

вохарканье» – при откашливании крови при кровотечениях из полости рта [34] и ЛОР-органов.

Кровохарканье, вызванное бронхитом, обычно минимальное и, вероятно, вызвано воспалением слизистой. При остром бронхите мокрота сначала слизистая, затем слизисто-гнойная, изредка может отмечаться кровохарканье. Кровь из мелких сосудов слизистой поступает в просвет бронха под влиянием сильного кашля. Кровь в подобных случаях располагается на поверхности мокроты в форме ярко-красных полосок или смешивается с мокротой. Обычно эпизодическое кровохарканье в виде прожилок крови в мокроте отмечается у 10–15% больных хроническим бронхитом и рассматривается в качестве осложнения заболевания. При фибринозном (псевдомембранозном) бронхите мокрота представляет собой гомогенную красновато-серую массу [19, 31].

Но говорить о связи кровохарканья с острым бронхитом или обострением хронического бронхита целесообразно только после исключения туберкулеза и опухолевых заболеваний легких.

Другие причины кровохарканья

Необходимо помнить, что кровохарканье может встречаться при ряде гельминтозов: аскаридозе, эхинококкозе легкого, парагонимозе, стронгилоидозе [35, 36]. При одновременном массивном заражении человека яйцами аскарид в миграционную фазу может развиваться тяжелая пневмония, сопровождающаяся высокой температурой тела, ознобом, кашлем с мокротой, а иногда кровохарканьем [35, 37].

Кровохарканье при эхинококкозе легких может быть первым признаком, заставляющим пациента обратиться к врачу. У большинства пациентов отмечается небольшая примесь крови к мокроте, у части пациентов – чистые плевки крови и даже довольно сильное кровотечение [38].

Парагонимоз характеризуется преимущественным поражением легких, подкожной клетчатки и скелетных мышц, реже – головного мозга. Болезнь протекает с образованием гранулем легких, после распада которых образуются тонкостенные кисты диаметром от 0,5 до 5 см. Кровохарканье, обычно незначительное, наблюдается почти в каждом случае парагонимоза и продолжается в течение нескольких лет. Одновременно с кровохарканьем отмечаются одышка, субфебрилитет, анорексия, исхудание. Диагноз устанавливается по нахождению в мокроте и стуле яиц *Paragonimus westermani* [39].

Легкие и среднетяжелые формы стронгилоидоза протекают с болями в животе и диареей. Тяжелая инвазия протекает с бронхоспазмами, одышкой, а иногда и с кровохарканьем. Диагноз ставят по нахождению в мокроте и стуле личинок *Strongyloides stercoralis* [40].

Рассматривая другие возможные причины кровохарканья, необходимо отметить, что кровохарканьем может сопровождаться ушиб легкого после тупой травмы грудной клетки, например после удара о руль при автокатастрофе. Кровохарканье может наблюдаться после проникающих ранений грудной клетки или переломов ребер, обычно сопровождающихся пневмотораксом. Наличие крови в мокроте может наблюдаться и после медицинских манипуляций: бронхоскопии и трансбронхиальной биопсии легкого, транстрахеальной аспирации, чрескожной пункции легкого или катетеризации легочной артерии.

В педиатрической практике часто кровохарканьем сопровождается аспирация инородного тела.

Увеличение частоты встречаемости кровохарканья по сравнению с общей популяцией отмечается у пациентов, получающих заместительную почечную терапию программным гемодиализом [41]. К наиболее частым причинам развития кровохарканья у диализных пациентов от-

носятся туберкулез, ТЭЛА, выраженная застойная сердечная недостаточность, передозировка антикоагулянтов.

В условиях хронической уремии интоксикации, анемии, нарушения всасывания витаминов и многих других факторов формируется синдром приобретенного иммунодефицита, что повышает риск развития туберкулеза, деструктивных пневмоний у этих пациентов. Процедуры гемодиализа, многократные катетеризации вен, тромбоз артериовенозных фистул, аневризматическое расширение артериовенозных фистул, длительное стояние центральных венозных катетеров – создают высокий риск для формирования тромбов и могут быть причиной развития ТЭЛА [41].

«Ложное кровохарканье»

Откашливание с мокротой небольших количеств крови может наблюдаться при хронических болезнях носоглотки, гортани, десен, корня языка. По утрам у этих пациентов может откашливаться по несколько плевков слизистогнойной мокроты с примесью крови, которая располагается на поверхности мокроты в виде отдельных сгустков или в виде мелкоячеистой сетки. При носовых кровотечениях кровь может как выделяться через нос наружу, так и затекать назад, в носоглотку, а оттуда откашливаться вместе со слизью [42]. Если кровотечение из носа или носоглотки достаточно обильное, то одновременно с откашливанием происходит и заглатывание крови. Скопление крови в желудке может привести к кровавой рвоте. В большинстве случаев эти пациенты сразу же попадают под наблюдение соответствующих специалистов.

Перечисленные нозологические формы не являются полным перечнем заболеваний и состояний, в клинической картине которых присутствует кровохарканье, но все же составляют большую часть болезней, которые необходимо рассматривать при проведении дифференциальной диагностики.

Широта спектра состояний и заболеваний, при которых в клинической картине встречается кровохарканье, свидетельствует о том, что дифференциальная диагностика этого симптома не ограничивается рамками взаимодействия пульмонолога, фтизиатра и онколога, а является междисциплинарной проблемой и представляет интерес для кардиолога, ревматолога, нефролога, инфекциониста, оториноларинголога, гинеколога.

Литература/References

1. Радченко В.Г., Данциг И.И., Скипский И.М., Скипская Л.Г. О трактовке и клиническом значении номинаций «кровохарканье» и «легочное кровотечение». Пульмонология. 2005; 1: 117–8. / Radchenko V.G., Dantsig I.I., Skipskii I.M., Skipskaia L.G. O traktovke i klinicheskom znachenii nominatsii «krovokharkan'e» i «legochnoe krvotochenie». Pul'monologija. 2005; 1: 117–8. [in Russian]
2. Перельман М.И. Легочное кровотечение. Consilium Medicum. 2006; 8 (3): 88–90. / Perel'man M.I. Legochnoe krvotochenie. Consilium Medicum. 2006; 8 (3): 88–90. [in Russian]
3. Трухан Д.И. Кровохарканье: дифференциально-диагностические аспекты на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи. Справ. поликлин. врача. 2015; 6–8: 56–60. / Trukhan D.I. Krovokharkan'e: differentsial'no-diagnosticheskie aspekty na etape okazaniia pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. Sprav. poliklin. vracha. 2015; 6–8: 56–60. [in Russian]
4. Трухан Д.И., Викторова И.А. Внутренние болезни. Кардиология. Ревматология. М.: Медицинское информационное агентство, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Vnutrennie bolezni: Kardiologija. Revmatologija. M.: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2013. [in Russian]
5. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Внутренние болезни. Т. 1. Новокузнецк: Полиграфист, 2015. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Vnutrennie bolezni. T. 1. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015. [in Russian]
6. Стрюк Р.И., Чернуха Т.Ю., Красносельский М.Я., Майоров Ю.М. Тромбоэмболия легочной артерии в терапевтической практике. Мед. помощь. 2004; 6: 9–11. / Striuk R.I., Chernukha T.Ju., Krasnoselskii M.Ja., Maiorov Ju.M. Tromboembolija legochnoi arterii v terapevticheskoj praktike. Med. pomoshch'. 2004; 6: 9–11. [in Russian]
7. Верткин А.Л., Бараташвили В.Л., Беляева С.А. Тромбоэмболия легочной артерии. Справ. поликлин. врача. 2007; 5. URL: <http://con-med.ru/magazines/physician/physician-05-2007/> / Vertkin A.L., Baratashvili V.L., Belyaeva S.A. Tromboembolija legochnoi arterii. Sprav. poliklin. vracha. 2007; 5. URL: <http://con-med.ru/magazines/physician/physician-05-2007/> [in Russian]
8. Ливандовский Ю.А., Тупикина Н.В. Болезнь Рандю–Ослера. Справ. поликлин. врача. 2009; 8: 3–9. / Livandovskii Ju.A., Tupikina N.V. Bolezn' Randiu–Oslera. Sprav. poliklin. vracha. 2009; 8: 3–9. [in Russian]
9. Трухан Д.И., Филимонов С.Н. Клиника, диагностика и лечение основных эндокринных и гематологических заболеваний. Новокузнецк: Полиграфист, 2015. / Trukhan D.I., Filimonov S.N. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh endokrinnykh i gematologicheskikh zabolevanii. Novokuznetsk: Poligrafist, 2015. [in Russian]
10. Paepc A, Devereux RB, Dietz HC et al. Revised diagnostic criteria for the Marfan syndrome. Am J Med Genetics 1996; 62: 417–26.
11. Национальные рекомендации по диагностике и лечению наследственных нарушений соединительной ткани (2012). URL: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_nasledstvennykh_narusheniy_soedinitel'noy_tkani_2012/ / Natsional'nye rekomendatsii po diagnostike i lecheniyu nasledstvennykh narushenii soedinitel'noi tkani (2012). URL: http://scardio.ru/rekomendacii/rekomendacii_rko/nacionalnye_rekomendacii_po_diagnostike_i_lecheniyu_nasledstvennykh_narusheniy_soedinitel'noy_tkani_2012/ [in Russian]
12. Аникин В.В., Арсентьев В.Г., Арутюнов Г.П. и др. Наследственные нарушения соединительной ткани в кардиологии. Диагностика и лечение. Рос. кардиол. журн. 2013; 1: 1–32. / Anikin V.V., Arsent'ev V.G., Arutiunov G.P. i dr. Nasledstvennye narusheniia soedinitel'noi tkani v kardiologii. Diagnostika i lechenie. Ros. kardiol. zhurn. 2013; 1: 1–32. [in Russian]
13. Галицкий Л.А. Основы фтизиопульмонологии. СПб.: Фолиант, 2008. / Galitskii L.A. Osnovy ftiziopul'monologii. Spb.: Foliant, 2008. [in Russian]
14. Мишин В.Ю. Выявление и диагностика туберкулеза легких в учреждениях первичной медико-санитарной помощи. РМЖ. 2013; 7. URL: http://rmj.ru/articles_8692.htm / Mishin V.Ju. Vyivavlenie i diagnostika tuberkuleza legkikh v uchrezhdeniiakh pervichnoi mediko-sanitarnoi pomoshchi. RMZh. 2013; 7. URL: http://rmj.ru/articles_8692.htm [in Russian]
15. Вельшер Л.З., Поляков Б.И., Петерсон С.Б. Клиническая онкология. Избранные лекции. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Vel'sher L.Z., Poliakov B.I., Peterson S.B. Klinicheskaja onkologija. Izbrannye leksii. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
16. Трахтенберг А.Х., Седых С.А., Колбанов К.И. Особенности диагностики и лечения рака легкого. Пульмонология. 2008; 4: 5–17. / Trakhtenberg A.Kh., Sedykh S.A., Kolbanov K.I. Osobennosti diagnostiki i lechenia raka legkogo. Pul'monologija. 2008; 4: 5–17. [in Russian]
17. Левченко Е.В., Арсеньев А.И., Барчук А.А. Скрининг рака легкого. Вопр. онкологии. 2009; 1: 7–14. / Levchenko E.V., Arsen'ev A.I., Barchuk A.A. Skriniring raka legkogo. Vopr. onkologii. 2009; 1: 7–14. [in Russian]
18. Багешева Н.В., Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Боль в грудной клетке. В фокусе – заболевания органов дыхания. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 37–40. / Bagisheva N.V., Tarasova L.V., Trukhan D.I. Bol' v grudnoi kletke. V fokuse – zabolevaniia organov dykhanii. Consilium Medicum. 2013; 15 (11): 37–40. [in Russian]
19. Трухан Д.И., Викторова И.А. Болезни органов дыхания. СПб.: СпецЛит, 2013. / Trukhan D.I., Viktorova I.A. Bolezni organov dykhanii. Spb.: SpetsLit, 2013. [in Russian]
20. Чучалин А.Г. Бронхоэктазы: клинические проявления и диагностические программы. Пульмонология. 2005; 1: 5–10. / Chuchalin A.G. Bronkhoektazy: klinicheskie proiavleniia i diagnosticheskie programmy. Pul'monologija. 2005; 1: 5–10. [in Russian]
21. Пульмонология. Национальное руководство. Под ред. А.Г.Чучалина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. / Pul'monologija. Natsional'noe rukovodstvo. Pod red. A.G.Chuchalina. M.: GEOTAR-Media, 2009. [in Russian]
22. Королева И.М. Деструктивные процессы в легких. Абсцесс легкого. Consilium Medicum. 2014; 16 (2): 27–32. / Koroleva I.M. Destruktivnye protsessy v legkikh. Abstess legkogo. Consilium Medicum. 2014; 16 (2): 27–32. [in Russian]
23. Королева И.М. Деструктивные процессы в легких: особенности и дифференциальная диагностика. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 55–62. / Koroleva I.M. Destruktivnye protsessy v legkikh: osobennosti i differentsial'naia diagnostika. Consilium Medicum. 2015; 17 (3): 55–62. [in Russian]
24. Трухан Д.И. Интерстициальные болезни легких. Мед. вестн. 2012; 33. URL: <http://www.medvestnik.ru/library/school/article/?id=8909> / Trukhan D.I. Interstitsial'nye bolezni legkikh. Med. vestn. 2012; 33. URL: <http://www.medvestnik.ru/library/school/article/?id=8909> [in Russian]

25. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Интерстициальные болезни легких. Участковый терапевт. 2013; 4: 4, 6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Interstitialnye bolezni legkikh. Uchastkovyi terapevt. 2013; 4: 4, 6. [in Russian]
26. Чучалин А.Г. Синдром диффузного альвеолярного кровоизлияния. Пульмонология. 2010; 2: 5–8. / Chuchalin A.G. Sindrom diffuznogo al'veoliarnogo krovoizlianiia. Pul'monologiya. 2010; 2: 5–8. [in Russian]
27. Ардашев В., Борисов А., Малышева С., Потехин Н. Синдром Гудпасчера. Врач. 2006; 6: 8–11. / Ardashev V., Borisov A., Malysheva S., Potekhin N. Sindrom Gudpascchera. Vrach. 2006; 6: 8–11. [in Russian]
28. Захарова Е.В., Яковлев В.Н., Виноградова О.В. и др. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика, лечение, исходы. Клин. медицина. 2013; 7: 38–43. / Zakharova E.V., Yakovlev V.N., Vinogradova O.V. i dr. ANCA-assotsirovannye vaskulity s porazheniem legkikh i pochek: kliniko-morfologicheskaya kharakteristika, lechenie, iskhody. Klin. meditsina. 2013; 7: 38–43. [in Russian]
29. Пичуров А.А., Оржешковский О.В., Двораковская И.В. и др. Внутрилегочный эндометриоз – редкая патология в торакальной хирургии. Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. 2014; 1: 26–9. / Pichurov A.A., Orzheshkovskii O.V., Dvorakovskaya I.V. i dr. Vnutrilegочnyi endometrioz – redkaia patologiya v torakal'noi khirurgii. Vestn. khirurgii im. I.I.Grekova. 2014; 1: 26–9. [in Russian]
30. Косарев В.В., Бабанов С.А. Профессиональные болезни. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. / Kosarev V.V., Babanov S.A. Professional'nye bolezni. M.: GEOTAR-Media, 2010. [in Russian]
31. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Клиника, диагностика и лечение основных заболеваний органов дыхания. Чебоксары–Омск: Изд-во Чуваш. ун-та, 2015. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Klinika, diagnostika i lechenie osnovnykh zabolevaniy organov dykhanii. Cheboksary–Omsk: Izd-vo Chuvash. un-ta, 2015. [in Russian]
32. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Острые респираторно-вирусные инфекции в практике врача первого контакта: особенности клиники, профилактики и реабилитации. Справ. поликлин. врача. 2013; 7–8: 29–32. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Ostrye respiratorno-virusnye infektsii v praktike vracha pervogo kontakta: osobennosti kliniki, profilaktiki i reabilitatsii. Sprav. poliklin. vracha. 2013; 7–8: 29–32. [in Russian]
33. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Особенности клиники и лечения острых респираторных вирусных инфекций в практике врача-терапевта. Врач. 2014; 8: 44–7. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Osobennosti kliniki i lecheniia ostrykh respiratornykh virusnykh infektsii v praktike vracha-terapevta. Vrach. 2014; 8: 44–7. [in Russian]
34. Трухан Д.И., Викторова И.А., Трухан Л.Ю. Изменение органов и тканей полости рта при заболеваниях внутренних органов. М.: Практическая медицина, 2012. / Trukhan D.I., Viktorova I.A., Trukhan L.Yu. Izmenenie organov i tkanei polosti rta pri zabolevaniiah vnutrennikh organov. M.: Prakticheskaya meditsina, 2012. [in Russian]
35. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. Гельминтозы: актуальные вопросы. Consilium Medicum. 2013; 15 (12): 52–6. / Trukhan D.I., Tarasova L.V. Gel'mintozy: aktual'nye voprosy. Consilium Medicum. 2013; 15 (12): 52–6. [in Russian]
36. Тарасова Л.В., Трухан Д.И. Гельминтозы и протозоозы в клинической практике терапевта. Справ. поликлин. врача. 2014; 3: 56–60. / Tarasova L.V., Trukhan D.I. Gel'mintozy i protozoozy v klinicheskoi praktike terapevta. Sprav. poliklin. vracha. 2014; 3: 56–60. [in Russian]
37. Садовников А.А., Панченко К.И., Денисов Н.В. Тяжелые осложнения нематодозов. Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. 2010; 6: 87–9. / Sadovnikov A.A., Panchenko K.I., Denisov N.V. Tiazhelye oslozhneniia nematodozov. Vestn. khirurgii im. I.I.Grekova. 2010; 6: 87–9. [in Russian]
38. Вафин А.З., Дядьков А.В., Айдемиров А.Н. и др. Диагностика и хирургическое лечение сочетанного эхинококкоза легких. Вестн. хирургии им. И.И.Грекова. 2013; 5: 21–5. / Vafin A.Z., Diad'kov A.V., Aidemirov A.N. i dr. Diagnostika i khirurgicheskoe lechenie sochetannogo ekhinkokkozha legkikh. Vestn. khirurgii im. I.I.Grekova. 2013; 5: 21–5. [in Russian]
39. Поляков В.Е., Тулупов В.П., Кочурова Л.С. Парагонимоз у детей и подростков. Эпидемиология и инфекционные болезни. 2001; 4: 49–52. / Poliakov V.E., Tulupov V.P., Kochurova L.S. Paragonimoz u detei i podrostkov. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. 2001; 4: 49–52. [in Russian]
40. Поляков В.Е., Клайшевич Г.И., Алексеевских Ю.Г., Девиченский В.М. Современная фармакотерапия стронгилоидоза (ангвиллулоза) у детей и подростков. Рос. педиатр. журн. 2000; 6: 34–8. / Poliakov V.E., Klaishevich G.I., Alekseevskikh Yu.G., Devichenskii V.M. Sovremennaya farmakoterapiia strongiloidoza (angvilluloza) u detei i podrostkov. Ros. pediater. zhurn. 2000; 6: 34–8. [in Russian]
41. Григорьева Е.В., Волошинова Е.В. Кровохарканье у диализных пациентов – возможные причины и способы их коррекции. Нефрология и диализ. 2014; 3: 372–7. / Grigor'eva E.V., Voloshinova E.V. Krovokharkan'e u dializnykh patsientov – vozmozhnye prichiny i sposoby ikh korrektsii. Nefrologiya i dializ. 2014; 3: 372–7. [in Russian]
42. Магомедов М.М., Дибирова Т.А. Носовое кровотечение. Возможности клинико-лабораторной диагностики и лечения. Вестн. оториноларингологии. 2011; 3: 75–9. / Magomedov M.M., Dibirova T.A. Nosovoe krvotечение. Vozmozhnosti kliniko-laboratornoi diagnostiki i lecheniia. Vestn. otorinolaringologii. 2011; 3: 75–9. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Викторова Инна Анатольевна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней и поликлинической терапии ГБОУ ВПО ОмГМУ. E-mail: vic-inna@mail.ru

Виктор Сергей Иванович – врач-патологоанатом высшей квалификационной категории, зав. Центриализованным патологоанатомическим отд-нием БУЗОО ГБ №3. E-mail: vic-sergey@mail.ru

Клинический случай развития кардиоренального синдрома у молодой женщины

Д.В.Селиверстова[✉], О.В.Евсина, А.М.Алеевская

ГБОУ ВПО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова Минздрава России. 390026, Россия, Рязань, ул. Высоковольная, д. 9

В настоящее время распространенность заболеваний сердечно-сосудистой системы остается на высоком уровне, также велико количество заболеваний почек. В данном случае закономерно у большого числа пациентов развитие кардиоренального синдрома – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Для развития кардиоренального синдрома обычно требуется довольно продолжительное время, поэтому встречается он чаще всего у пациентов пожилого и старческого возраста. Существует несколько типов этого синдрома. В данной статье приведен случай развития наименее изученного кардиоренального синдрома по 4-му типу, который привел к Q-инфаркту миокарда у молодой женщины.

Ключевые слова: кардиоренальный синдром, инфаркт миокарда, хроническая болезнь почек.

[✉]Seliverstova.daria@yandex.ru

Для цитирования: Селиверстова Д.В., Евсина О.В., Алеевская А.М. Клинический случай развития кардиоренального синдрома у молодой женщины. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 94–97.

The case of coronary artery disease and chronic glomerulonephritis of young woman

D.V.Seliverstova[✉], O.V.Evsina, A.M.Aleevskaya

I.P.Pavlov Ryazan State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 390026, Russian Federation, Riazan', ul. Vysokovol'tnaia, d. 9

Nowadays the numbers of cardiovascular system diseases have been in high level and the kidney's diseases are spread widely too. In this case a lot of patients have development of cardiorenal syndrome. It is a pathophysiological heart and kidneys disorder, wherein acute or chronic dysfunctions the one of these organs lead to acute or chronic dysfunctions the other. The cardiorenal syndrome is the most common among the elderlies, because it is a developing a long time. There are a few type of the syndrome. In this article we consider the least examined occurrence of cardiorenal syndrome in the 4 type, which led to Q-myocardial infarction in young woman.

Key words: myocardial infarction, cardiorenal syndrome, chronic kidney disease.

[✉]Seliverstova.daria@yandex.ru

For citation: Seliverstova D.V., Evsina O.V., Aleevskaya A.M. The case of coronary artery disease and chronic glomerulonephritis of young woman. Consilium Medicum. 2016; 18 (10): 94–97.

Деятельность сердечно-сосудистой системы и почек неразрывно связана между собой, играя важную роль в регуляции артериального давления (АД), общего периферического сосудистого сопротивления, диуреза, объема циркулирующей крови, периферической перфузии внутренних органов и т.д. Нарушение функции одного органа ведет к функциональным нарушениям другого [1].

Для обозначения взаимного влияния сердечно-сосудистой системы и почек С. Ronco и соавт. на Всемирном конгрессе нефрологов в 2007 г. представили определение и классификацию кардиоренального синдрома (КРС) – это патофизиологическое расстройство сердца и почек, при котором острая или хроническая дисфункция одного из этих органов ведет к острой или хронической дисфункции другого. Выделяют 5 типов КРС:

- 1-й (острый КРС) – резкое ухудшение функции сердца, ведущее к повреждению почек;
- 2-й (хронический КРС) – хронические нарушения кровообращения, вызывающие прогрессирующую почечную недостаточность;
- 3-й (острый ренокардиальный синдром – РКС) – резкое ухудшение функции почек, вызывающее острое нарушение работы сердца;
- 4-й (хронический РКС) – хроническое заболевание почек, вызывающее гипертрофию миокарда и/или увеличение риска осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы;
- 5-й (вторичный КРС) – системное заболевание, вызывающее дисфункцию как почек, так и сердца [2].

Механизм кардиальных поражений при хроническом КРС сложен, недостаточно изучен и включает в себя активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и симпатической нервной системы, нарушение кальциево-

фосфатного и липидного обмена, гипоальбуминемию, оксидативный стресс, гиперволемию (рис. 1) [3–5].

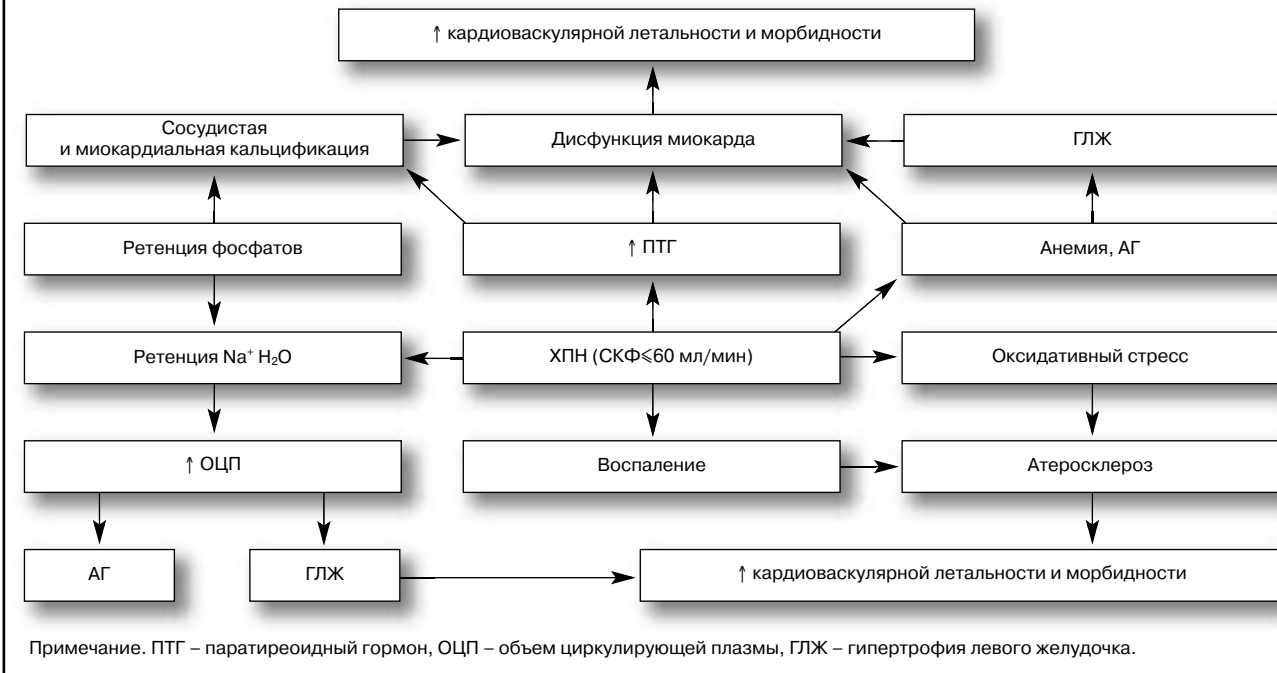
В литературе широко освещено влияние патологии сердечно-сосудистой системы на развитие болезней почек, однако в меньшей степени изучено обратное воздействие, даже несмотря на неуклонный рост числа больных с хронической болезнью почек (ХБП) [6]. Под термином ХБП понимают существующее на протяжении более 3 мес заболевание почек с соответствующими изменениями в анализах мочи независимо от того, имеется снижение функции почек либо нет, или снижение функции почек – при уровнях скорости клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин независимо от наличия изменений в анализах мочи [7, 8]. Даже легкая ХБП (креатинин плазмы 124–200 мкмоль/л) независимо от других факторов риска и лечения ассоциируется с увеличением на 40% сердечно-сосудистой смертности, частоты развития инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта [9].

Несмотря на распространенность и сложность КРС, принято считать, что он поражает больных после 55 лет [11], но в клинической практике наблюдается и у молодых людей, что мало изучено [12]. Представляем клинический случай с данной патологией у пациентки молодого возраста.

Больная Х., 35 лет, поступила в кардиологическое отделение Рязанского областного клинического кардиологического диспансера (РО ОККД) 27.10.2015 с жалобами на общую слабость, умеренную одышку, единичные перебои в работе сердца.

Из анамнеза заболевания известно, что в 1984 г. перенесла острый гломерулонефрит с последующим исходом в нефротический вариант хронического гломерулонефрита, биопсия почек не проводилась, морфологическая фор-

Рис. 1. Патогенез хронического РКС [10].



ма не уточнена. Отмечает обострение гломерулонефрита в среднем 1 раз в 2 года, постоянно принимает преднизолон. В августе 2015 г. отмечала жалобы на отеки голеней, головные боли, слабость, общую утомляемость; была госпитализирована по поводу обострения хронического гломерулонефрита, повышена доза преднизолона до 6 таблеток в сутки (30 мг).

Около 3 лет страдает вторичной артериальной гипертензией (АГ): адаптивное АД 120/80 мм рт. ст., максимальное 150/100 мм рт. ст. (очень редко).

19.09.2015 – эпизод выраженных загрудинных давящих болей в покое, повышение температуры тела до 39°C. Продолжительность болей до доставки в стационар ~36 ч. После вызова скорой медицинской помощи и снятия электрокардиограммы (ЭКГ) зарегистрирован подъем сегмента ST во II, III, aVF, V₄–V₆-отведениях, тропониновый тест резко положительный, креатинкиназа МВ – 52 Е/л. С 20.09.2015 госпитализирована в стационар ГБУ РО «Шилловская центральная районная больница».

Во время госпитализации проведены следующие лабораторные и инструментальные методы обследования, в которых были выявлены патологические изменения:

- общий анализ крови – лейкоциты $13 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – 70 мм/ч;
- общий анализ мочи – протеинурия 3 г/л, удельный вес >1030;
- биохимический анализ крови: аланинаминотрансфераза (АЛТ) – 14 ммоль/л, аспаргатаминотрансфераза (АСТ) – 82 ммоль/л, мочевина – 16 ммоль/л, креатинин – 162 мкмоль/л, холестерин – 5,36 ммоль/л. СКФ (по формуле СКД-ЕП) – 35 мл/мин/1,73м²;
- ЭКГ: синусовый ритм, подъем сегмента ST во II, III, V₄–V₆-отведениях с положительной динамикой на фоне лечения;
- Rh-графия органов грудной клетки – бронхопневмония 20.09.2015, в динамике без очаговых теней в легких;
- Эхокардиография (ЭхоКГ) – атеросклероз аорты, акинезия нижнебоковой локализации, кальциноз аортального клапана (АК), митрального клапана (МК). Недостаточность АК 1–2-й степени.

Пациентке было проведено лечение цефтриаксоном, метронидазолом, энокапаринином натрия, клопидогрелом, ацетилсалициловой кислотой (АСК), Бронхолитином, Дексоной, Нитросорбидом, лизиноприлом.

05.10.2015 женщина была выписана с диагнозом: основной – ишемическая болезнь сердца: Q-ИМ нижней стенки ЛЖ от 19.09.2015.

Фоновое: хронический гломерулонефрит, нефротический вариант, стадия ремиссии. ХБП С3б стадии, А3. Вторичная АГ 3-й степени, риск очень высокий.

Осложнение: хроническая сердечная недостаточность (ХСН) IIa стадии, II функциональный класс (ФК). Бронхопневмония. Дыхательная недостаточность 1-й степени.

Рекомендованы: диета с ограничением поваренной соли, жиров, углеводов. Двигательный режим – ходьба в среднем темпе 500 м в день, регулярный прием препаратов: клопидогрел 75 мг в день, АСК 100 мг в день, бромгексин 8 мг 2 раза в день, Нитросорбид 10 мг 3 раза в день, лизиноприл 5 мг 2 раза в день, бисопролол 2,5 мг утром, симвастатин 10 мг в день; наблюдение участкового терапевта, консультация нефролога областной клинической больницы Рязани, консультация кардиолога РО ОКЖД.

После госпитализации больную стали часто беспокоить боли в области сердца давящего характера, перебои в работе сердца, умеренная одышка. 21.10.2015 она обратилась к участковому терапевту – дано направление на госпитализацию в РО ОКЖД с диагнозом «прогрессирующая стенокардия». Пробежки желудочковой тахикардии (холтеровское мониторирование ЭКГ от 19.10.2015). ХСН IIa, ФК III. Хронический гломерулонефрит. ХБП С3б стадии, А3. Вторичная АГ 3-й степени, риск очень высокий.

Из анамнеза жизни известно, что наследственность не отягощена. Наличие вредных привычек отрицает. Отмечает сухой кашель при приеме ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента. Гинекологический анамнез: беременностей и родов не было, менструальный цикл регулярный, оральные контрацептивы не принимает.

При поступлении состояние удовлетворительное. Рост – 165 см, масса тела – 87 кг, индекс массы тела – 32 кг/м², ожирение. Отеки голеней и стоп. Пальпация грудной клетки безболезненная. Перкуторно звук легочный. Дыхание везикулярное, хрипов нет, частота дыхательных движений – 16 в минуту. При пальпации верхушечный толчок в V межреберье по среднеключичной линии. АД – 100/60 мм рт. ст., частота сердечных сокращений – ЧСС 72 уд/мин. Аускультативно определяется ослабление I тона сердца; систолический шум на верхушке. Язык чистый, живот обычной фор-

мы, безболезненный. Печень, селезенка не пальпируются. Мочиспускание свободное, безболезненное, почки не пальпируются, симптом поколачивания по поясничной области – отрицательный с обеих сторон.

Обследование: ЭКГ – синусовый ритм с ЧСС 80 уд/мин, рубцовые изменения в миокарде нижнебоковой стенки ЛЖ.

Общий анализ крови: анемия (гемоглобин – 90 г/л), ускорение СОЭ до 85 мм/ч. Общий анализ мочи – протеинурия более 3,0 г/л, лейкоцитурия, эритроцитурия, цилиндрурия. Биохимический анализ крови – гипопротеинемия (49,9 г/л), выраженная гиперхолестеринемия (до 17,64 ммоль/л), липопротеиды низкой плотности (до 5,71 ммоль/л), липопротеиды высокой плотности в пределах нормы (1,31 ммоль/л), гипертриглицеридемия (до 13,71 ммоль/л), ревматоидный фактор – 21,1 ммоль/л, АЛТ – 10,7 Е/л, АСТ – 18,8 Е/л, СКФ 94–114 мл/мин/1,73м² (по формуле СКД-EPI).

При проведении ЭхоКГ (27.10.2015) выявлены зоны гипокинезии задней, боковой стенок, акинезия верхушки ЛЖ. Дилатация полости левого предсердия (4,43 см), ЛЖ (конечный диастолический размер 5,9 см, конечный систолический размер 4,3 см). Снижение сократимости миокарда ЛЖ (фракция выброса 52%). Пристеночный тромб в области верхушки ЛЖ (рис. 2). Умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки (толщина межжелудочковой перегородки 1,18 см). Недостаточность МК (регургитация 3-й степени), АК (регургитация 3-й степени).

При мониторинговании ЭКГ по Холтеру (05.11.2015) в течение 22 ч 15 мин зарегистрирован синусовый ритм с ЧСС 53–111 уд/мин, на фоне которого выявлены следующие нарушения ритма: 837 одиночных желудочковых экстрасистол, эпизоды би-, тригеминии; 1 парная желудочковая экстрасистола; 1 эпизод неустойчивой желудочковой тахикардии; 65 одиночных наджелудочковых экстрасистол; 8 парных наджелудочковых экстрасистол; 14 эпизодов неустойчивой наджелудочковой тахикардии.

На основании жалоб, анамнеза заболевания, анамнеза жизни, данных лабораторно-инструментального обследования поставлен *диагноз*:

- Основной: ишемическая болезнь сердца. Постинфарктный кардиосклероз (сентябрь 2015 г.). Пристеночный тромб в ЛЖ. Недостаточность МК (регургитация 3-й степени), АК (регургитация 3-й степени). Дислипидемия.
- Фоновое: хронический гломерулонефрит, нефротический вариант в стадии нестойкой ремиссии, леченный глюкокортикоидами, с сохраненной функцией почек. ХБП С1 стадии, АЗ. Вторичная АГ 3-й степени, риск высокий.
- Осложнение: ХСН ПА, ФК II. Политопная экстрасистолия.
- Сопутствующий: вторичная анемия (средняя степень). Ожирение 1-й степени.

Проведено лечение: перорально – валсартан (40 мг/сут), бисопролол (2,5 мг/сут), спиронолактон (50 мг/сут), АСК (75 мг/сут), клопидогрел (75 мг/сут), аторвастатин (40 мг/сут); внутривенно – раствор калия хлорида 4% на растворе натрия хлорида 0,9% 200,0 №5; подкожно – эноскапарин 0,8 мг 2 раза в день №7.

На фоне терапии боли за грудиной и перебои в работе сердца не беспокоили, уменьшились отеки голеней и стоп, одышка при физической нагрузке.

Пациентка выписана в удовлетворительном состоянии под наблюдение кардиолога и нефролога по месту жительства. Рекомендован прием лекарственной терапии: перорально этацизин (75 мг/сут), бисопролол (2,5 мг/сут), олмесартан (5 мг/сут), торасемид (5 мг утром), варфарин (5 мг/сут), клопидогрел (75 мг/сут), АСК (75 мг/сут), аторвастатин (20 мг/сут).

В декабре 2015 г. больная отмечала улучшение общего состояния, жалоб со стороны сердечно-сосудистой си-

Рис. 2. ЭхоКГ пациентки Х. (27.10.2015). Тромб в полости ЛЖ.



стемы не было, на ЭхоКГ – тромб в полости ЛЖ не обнаружен.

Представленный клинический случай ярко иллюстрирует коморбидность сердечно-сосудистой и почечной патологий у молодой женщины с сохраненной менструальной функцией. В литературе широко описаны факторы риска развития ИМ и нарушения функции почек [13, 14], у нашей пациентки из них отмечались АГ, ожирение, значительное повышение в крови уровня общего холестерина и триглицеридов. Самый большой вклад в развитие сердечно-сосудистого заболевания внес хронический гломерулонефрит, длительно леченный глюкокортикоидами [15], который, вероятно, и являлся причиной перечисленных факторов риска. Пациентке мы рекомендовали строго соблюдать назначенное лечение (как по изменению образа жизни, так и лекарственной терапии), регулярно проходить обследование у специалистов.

Учитывая широкое распространение ХБП у населения, необходима тщательное совместное наблюдение нефролога и кардиолога за данной группой пациентов для своевременного предотвращения возможных сердечно-сосудистых катастроф (контроль АД, липидного спектра).

У авторов статьи конфликт интересов отсутствует.

Статья публикуется без спонсорской помощи.

Литература/References

1. Гарсиа-Донаире Ж.А., Руилопе Л.М. Кардио-васкулярно-ренальные связи в кардиоренальном континууме. *Нефрология*. 2013; 17 (1): 11–9. / Garsia-Donaire Zh.A., Ruilope L.M. Kardio-vaskuliarno-renal'nye svyazi v kardiorenal'nom kontinuumе. *Nefrologiia*. 2013; 17 (1): 11–9. [in Russian]
2. Ronco C, House AA, Haapio M. Cardiorenal syndrome: refining the definition of a complex symbiosis gone wrong. *Intensive Care Med* 2008; 34: 957–62.
3. Ronco C, Haapio M, House AA et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1527–39.
4. Berl T, Henrich W. Kidneyheart interactions: epidemiology, pathogenesis, and treatment. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 818.
5. Schiffrin EL. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 8597.
6. 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. *Нефрология*. 2012; 4: 4–26. / Smirnov A.V., Shilov E.M., Dobronravov V.A. i dr. Natsional'nye rekomendatsii. Khronicheskaya bolezn' pochek: osnovnye printsipy skrininga, diagnostiki, profilaktiki i podkhody k lecheniu. *Nefrologiia*. 2012; 4: 4–26. [in Russian]
7. Levey AS, Andreoli SP, DuBose T et al. Chronic kidney disease: common, harmful and treatable – world kidney day 2007. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 401–5.
8. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 2154–69.
9. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal Insufficiency as predictor of cardiovascular outcomes and the impact of Ramipril: The HOPE Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2001; 143: 629–36.

10. Дядык А.И. Кардиоренальные и ренокардиальные синдромы. Серцева недостатність. 2009; 2: 10–9. / Diadyk A.I. Kardiorenal'nye i renokardial'nye sindromy. Serseva nedostatnist'. 2009; 2: 10–9. [in Russian]
11. Жданова Т.В., Карпухина М.Н., Назаров А.В. и др. Частота встречаемости хронической болезни почек у кардиологических пациентов (материалы когортного ретроспективного исследования). Лечащий врач. 2016; 2. / Zhdanova T.V., Karpukhina M.N., Nazarov A.V. i dr. Chastota vstrechaemosti khronicheskoi bolezni pochek u kardiologicheskikh patsientov (materialy kogortnogo retrospektivnogo issledovaniia). Lechashchii vrach. 2016; 2. [in Russian]
12. Белялов Ф.И. Диагностика и лечение ишемической болезни сердца при хронической почечной недостаточности (обзор). Клиническая медицина. 2010; 10: 8. / Belialov F.I. Diagnostika i lechenie ishemicheskoi bolezni serdtsa pri khronicheskoi pochechnoi nedostatochnosti (obzor). Klin. meditsina. 2010; 10: 8. [in Russian]
13. Филиппов Е.В. Мониторинг поведенческих факторов риска хронических неинфекционных заболеваний в 2014 году. Рос. медико-биологич. вестн. им. акад. И.П.Павлова. 2015; 1: 72–83. / Filippov E.V. Monitoring povedencheskikh faktorov riska khronicheskikh neinfektsionnykh zaboolevanii v 2014 godu. Ros. mediko-biologich. vestn. im. akad. I.P.Pavlova. 2015; 1: 72–83. [in Russian]
14. Фомин В.В., Гирина С.С. Статины и хроническая болезнь почек: «точки роста» для расширения показаний. Consilium Medicum. 2010; 5: 105–9. / Fomin V.V., Girina S.S. Statiny i khronicheskaiia bolezni' pochek: «tochki rosta» dlia rasshireniia pokazanii. Consilium Medicum. 2010; 5: 105–9. [in Russian]
15. Зотова Л.А., Петров В.С. Нестероидные противовоспалительные препараты в современной клинической практике: фокус на безопасность. Наука молодых – Eruditio Juvenium. 2015; 1: 25–30. / Zotova L.A., Petrov V.S. Nesteroidnye protivovospalitel'nye preparaty v sovremennoi klinicheskoi praktike: fokus na bezopasnost'. Nauka molodykh – Eruditio Juvenium. 2015; 1: 25–30. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Селиверстова Дарья Владимировна – ст. лаб. каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова. E-mail: Seliverstova.daria@yandex.ru

Евсина Ольга Валерьевна – канд. мед. наук, ассистент каф. госпитальной терапии ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова

Алеевская Анна Магомедовна – студентка 5-го курса лечебного фак-та ГБОУ ВПО РязГМУ им. акад. И.П.Павлова

Психологические особенности больных стрессиндуцированной артериальной гипертонией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза

Е.И.Первичко^{✉1}, О.Д.Остроумова^{2,3}, Ю.П.Зинченко¹

¹ФГБОУ ВПО Московский государственный университет им. М.В.Ломоносова. 125009, Россия, Москва, ул. Моховая, д. 11, стр. 9;

²ГБОУ ВПО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1;

³ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова Минздрава России. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Статья посвящена вопросу о роли нарушения регуляции эмоций в патогенезе артериальной гипертонии (АГ). Подробно рассмотрены разные стратегии регуляции эмоций. Приведены данные эксперимента по моделированию эмоциональной нагрузки, который позволил выявить, что в стрессовой ситуации пациенты с так называемой «гипертонией на рабочем месте» как по психологическим, так и по физиологическим особенностям отличаются от здоровых лиц и от больных «классической» АГ. Показано, что больные «гипертонией на рабочем месте» прибегают к репрессии эмоций, а выбираемые ими стратегии регуляции эмоций являются неэффективными в преодолении эмоциональной напряженности, создают условия для хронизации повышенного артериального давления и могут рассматриваться в качестве центральных звеньев патогенеза АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертония, эмоциональный стресс, регуляция эмоций, стратегии регуляции эмоций, эмоциональная напряженность.

✉elena_pervichko@mail.ru

Для цитирования: Первичко Е.И., Остроумова О.Д., Зинченко Ю.П. Психологические особенности больных стрессиндуцированной артериальной гипертонией: нарушение регуляции эмоций как центральное звено патогенеза. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 98–105.

Psychological characteristics of patients with stress-induced arterial hypertension: emotion dysregulation is the central component in the pathogenesis

E.I.Pervichko^{✉1}, O.D.Ostroumova^{2,3}, Yu.P.Zinchenko¹

¹M.V.Lomonosov Moscow State University. 125009, Russian Federation, Moscow, ul. Mokhovaia, d. 11, str. 9;

²A.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;

³I.M.Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 119991, Russian Federation, Moscow, ul. Trubetskaia, d. 8, str. 2

The article deals with the role of emotion dysregulation in the pathogenesis of hypertension. We discussed in detail various strategies to regulate emotions. We showed the data of the experiment on modelling the emotional load and revealed that the "stressful" situations in patients with so-called "hypertension at the workplace" differ from healthy individuals and patients with the "classic" arterial hypertension in a variety of psychological and physiological characteristics. We showed that patients with "hypertension at the workplace" repressed emotions and the emotion regulation strategies were ineffective in overcoming psychic tension and created the conditions for chronization of high BP and could be considered as the central parts of pathogenesis of arterial hypertension.

Key words: arterial hypertension, emotional stress, emotion regulation, strategies to regulate emotions, psychic tension.

✉elena_pervichko@mail.ru

For citation: Pervichko E.I., Ostroumova O.D., Zinchenko Yu.P. Psychological characteristics of patients with stress-induced arterial hypertension: emotion dysregulation is the central component in the pathogenesis. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (10): 98–105.

Эссенциальная артериальная гипертония (ЭАГ) и связанные с ней осложнения остаются одной из основных проблем современной медицины. Сочетание медицинских, социальных, психологических и экономических аспектов требует разработки концептуальных моделей диагностики, позволяющих максимально полно выделять и учитывать факторы и механизмы патогенеза АГ для разработки более эффективных методов лечения.

В последние годы отмечается устойчивая тенденция к повышению частоты АГ у лиц молодого и среднего возраста, особенно у мужчин [1, 2]. Это связывают с широким распространением стресса в жизни современного общества и подверженностью ему наиболее активной трудоспособной части населения. В настоящее время выявляется все больше больных, у которых значения артериального давления (АД) на работе оказываются выше значений, обнаруженных в нерабочее время. Такая форма ЭАГ получила название «гипертония на рабочем месте» [3]. «Гипертония на рабочем месте» сегодня признана одной из наиболее часто встречающихся форм стрессиндуцированной гипертонии [4, 5]. Необходимость ранней диагностики и лечения, а также профилактики стрессиндуцированной гипертонии определяет возрождение ин-

тереса к психологическим моделям психосоматического синдрома патогенеза [6, 7].

В последние годы все больше доказательств получает положение о значимости психологических факторов в патогенезе АГ: прежде всего подчеркивается патогенная роль эмоций и, как правило, указывается на неспособность пациентов к их регуляции [7, 8]. Это аргументирует актуальность дальнейшего изучения данного вопроса.

Одновременно необходимо отметить высокую актуальность проблемы регуляции эмоций на современном этапе развития научного знания. Это обусловлено возрастанием стрессогенности современного общества, неуклонным ростом не только психосоматических, но и депрессивных и тревожных расстройств [9–11]. При этом повышается значимость расширения представлений о психологических детерминантах и механизмах, обеспечивающих возможность эффективной регуляции эмоций для оптимизации адаптационных процессов.

Эмоции являются одним из наиболее сложных для изучения классов психических явлений. Наиболее часто эмоции определяются как «психическое отражение в форме непосредственного пристрастного переживания жизненного смысла явлений и ситуаций, обусловленного от-

Таблица 1. Средние значения показателей АД до и после эксперимента (M±SD)

Показатели АД, мм рт. ст.	«Гипертония на рабочем месте» (n=85)		«Классическая» ЭАГ (n=85)		Здоровые лица (n=82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
САД до эксперимента	141,0±3,5*		149,0±3,8*		127,0±3,5	
САД после эксперимента	157,1±4,1*		153,1±4,0*		130,0±1,3	
ΔСАД	16,1±1,9#		4,1±0,7		3,0±0,8	
ДАД до эксперимента	92,8±2,0*		98,9±2,4*		82,7±3	
ДАД после эксперимента	97,3±2,9		101,3±2,8*		84,8±2,9	
ΔДАД	4,5±0,7^		2,4±0,5		2,1±0,9	

* $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; # $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой и группой больных «классической» ЭАГ; ^ $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой и группой больных «классической» ЭАГ. ДАД – диастолическое АД.

ношением их объективных свойств к потребностям субъекта» [12]. В исследованиях последних лет сформировалось представление о регуляции эмоций как о совокупности осознаваемых и неосознаваемых психических процессов, усиливающих, ослабляющих, модифицирующих, перенаправляющих либо удерживающих на одном уровне качество и интенсивность эмоциональных реакций человека для того, чтобы позволить ему адаптивно функционировать в эмоционально значимых ситуациях [13–15].

Исходя из изложенного нами проведено исследование, целью которого было изучение особенностей регуляции эмоций у пациентов с «гипертонией на рабочем месте» и «классической» АГ в сравнении со здоровыми лицами. В исследовании приняли участие 170 нелеченных больных с гипертонической болезнью II стадии, 1–2-й степени в возрасте 32–52 лет. В их числе 85 пациентов с «гипертонией на рабочем месте» (средний возраст 44,7±4,3 года) и 85 больных «классической» ЭАГ (средний возраст 47,4±4,5 года). Длительность АГ у больных в среднем составила 7,2±2,6 года и была сопоставима в обеих группах. В качестве контрольной группы выступили 82 здоровых человека (средний возраст 44,9±3,1 года).

Для изучения особенностей регуляции эмоций и изменения АД в процессе эмоциональной нагрузки был разработан специальный психологический диагностический комплекс, состоящий из двух частей. На первом этапе мы проводили моделирование ситуации эмоциональной напряженности (эксперимент с эмоциональной нагрузкой). С этой целью использовали специальную процедуру оценки уровня притязаний [16]: участникам предлагали для решения 12 задач, пронумерованных в порядке возрастания сложности (номер 1 соответствовал наиболее простой задаче, номер 12 – самой сложной), о чем были проинформированы испытуемые. Участникам исследования предлагали выбрать и решить любые из них в произвольном порядке. Для усиления стрессового характера ситуации вводили ограничения времени решения заданий. С позиций психологии оценивали, задачи какой сложности будет выбирать испытуемый и как он будет менять выбор задач в зависимости от успешности или неуспешности решения предыдущей, что, собственно, и характеризует уровень притязаний. До и после эксперимента оценивали уровни

АД и ситуационной тревожности по шкале Спилберга–Ханина [17]. Процедура проведения эксперимента фиксировалась на видео для последующей оценки показателей невербальной активности испытуемых (мимика, жесты, смена поз, изменение интонации голоса).

Результаты эксперимента с эмоциональной нагрузкой. Анализ значений АД показал, что после завершения эксперимента повышение АД наблюдалось во всех трех группах (табл. 1), однако в группе больных «гипертонией на рабочем месте» рост АД в процессе эмоциональной нагрузки, особенно систолического (САД), был максимальным, что достоверно отличало их как от здоровых лиц, так и от больных «классической» ЭАГ.

Исследование уровня ситуационной тревожности выявило, что для большинства пациентов с «гипертонией на рабочем месте», в отличие от здоровых лиц и от пациентов с «классической» ЭАГ, характерно преимущественное снижение уровня тревоги по окончании эксперимента (63,5% случаев; $p < 0,001$). Можно предположить, что в этом случае речь, по-видимому, идет о подавлении и вытеснении больными «гипертонией на рабочем месте» существующей у них тревоги. Учитывая, что уровень САД у них при этом повышался в достоверно большей степени по сравнению с испытуемыми из двух других групп, можно говорить о значительно больших негативных физиологических последствиях такого подавления тревоги.

Анализ особенностей уровня притязаний показал, что здоровые лица в нашем исследовании в основном (в 63,4% случаев) демонстрируют средний по высоте, достаточно устойчивый и адекватный уровень притязаний (табл. 2). То есть в процессе проведения эксперимента они проявляют адекватные гибкие реакции на успех/неуспех – корректируют выбор следующего задания с учетом результативности выполнения предыдущего (ориентируясь на номер задачи, выбирают более сложные задания в случае успешного решения более легкого предыдущего и, наоборот, выбирают задание несколько более легкое в случае, если они не смогли решить предыдущее более сложное).

В группе пациентов с «гипертонией на рабочем месте» наиболее часто встречается заниженный уровень притязаний (большинство выбранных задач относилось к категории легких – номера заданий 1–6), что достоверно отличает их от

Таблица 2. Частота встречаемости типичных стратегий уровня притязаний у обследованных лиц (число человек, %).

Тип уровня притязаний	«Гипертония на рабочем месте» (n=85)		«Классическая» ЭАГ (n=85)		Здоровые лица (n=82)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Несформированный	18	21,2*#	10	11,8*	3	3,7
Заниженный ригидный	29	34,1*#	17	20,0	12	14,6
Неустойчивый	23	27,1*	33	38,8*	15	18,3
Адекватный устойчивый	15	17,6*#	25	29,4*	52	63,4

*Различия достоверны ($p < 0,001$) при сравнении с контрольной группой; #различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с группой «классической» ЭАГ.

Таблица 3. Средние значения показателей невербальной активности в ходе эксперимента (абсолютные величины, M±SD)

Показатели невербальной активности	«Гипертония на рабочем месте» (n=85)	«Классическая» ЭАГ (n=85)	Здоровые лица (n=82)
Жесты	18,3±2,8*	21,6±2,9	15,5±1,5
Позы	10,1±2,6*	7,3±2,6	6,0±0,8
Мимика	15,3±2,7	12,4±1,1	13,4±2,2
Изменения тона голоса	12,9±1,3*	7,2±1,2	4,4±0,8
Всего	56,6±5,2*	48,5±4,1	39,3±3,1

*Различия достоверны ($p < 0,05$) при сравнении с контрольной группой и группой «классической» ЭАГ.

здоровых лиц и пациентов с «классической» АГ (см. табл. 2). Кроме того, у 21,2% пациентов с «гипертонией на рабочем месте» уровень притязаний не удалось сформировать: при выборе задач для решения они предпочли стратегию формальных ответов (выбирали задачи от 1 до последнего задания по возрастанию), отказываясь от демонстрации реальных притязаний. Оба этих феномена свидетельствует о том, что у больных «гипертонией на рабочем месте» на первый план в структуре мотивации выходит мотив «избегания неудач». Такая стратегия поведения негативно влияет на самооценку человека, что, в свою очередь, приводит к возникновению и/или повышению эмоциональной напряженности и, как следствие, стойкому повышению АД. У пациентов с «классической» АГ наиболее часто выявляется неустойчивый уровень притязаний (выбор заданий «хаотичен» и не зависит от успеха или неуспеха решения предыдущих); см. табл. 2.

Анализ показателей невербальной активности (жесты, позы, мимика, изменение тона голоса) участников исследования в процессе эксперимента с эмоциональной нагрузкой показал, что у больных «гипертонией на рабочем месте» общее количество невербальных проявлений (и особенно количество изменений тона голоса) было достоверно больше по сравнению со здоровыми лицами и больными «классической» АГ, что свидетельствует о их повышенной эмоциональности (табл. 3).

Таким образом, проведенный эксперимент по моделированию эмоциональной нагрузки позволил выявить, что в «стрессовой» ситуации пациенты с «гипертонией на рабочем месте» как по психологическим, так и по физиологическим особенностям отличаются от здоровых лиц и больных «классической» АГ. Для них характерны:

- более выраженный прирост АД в процессе смоделированного эмоционального стресса;
- попытка подавления тревоги;
- доминирование мотивации «избегания неудач»;
- большая эмоциональность.

Наличие выявленных особенностей диктует необходимость изучения стратегий регуляции эмоций у больных стрессиндуцированной АГ и психологических механизмов, лежащих в основе этих стратегий. Данному вопросу была посвящена вторая часть исследования.

На втором этапе использован модифицированный нами вариант теста Розенцвейга [18, 19]. Участникам предлагали

набор из 24 карт (примеры на рис. 1). Из них 16 – это так называемые ситуации препятствия (рис. 1, а), а 8 – ситуации обвинения (считаются более эмоционально насыщенными; рис. 1, б, в). Испытуемые должны были выбрать из предложенного набора те ситуации, которые являются для них наиболее травмирующими. Также им предоставляли специальный набор так называемых эмоциональных дескрипторов (набор слов, используемых для описания эмоциональных явлений: гнев, страх, удивление, радость и т.д.) и предлагали для каждой из выбранных ситуаций отобрать те дескрипторы (слова), которые наиболее точно описывают возникшие у них в этой ситуации эмоциональные переживания. Наконец, участники исследования должны были ответить на три вопроса: А – «Что бы вы ответили в данной ситуации?»; В – «Что бы вы при этом подумали?»; С – «Что надо было бы ответить, чтобы уменьшить травматическое значение ситуации?». При выполнении методики регистрировались следующие показатели:

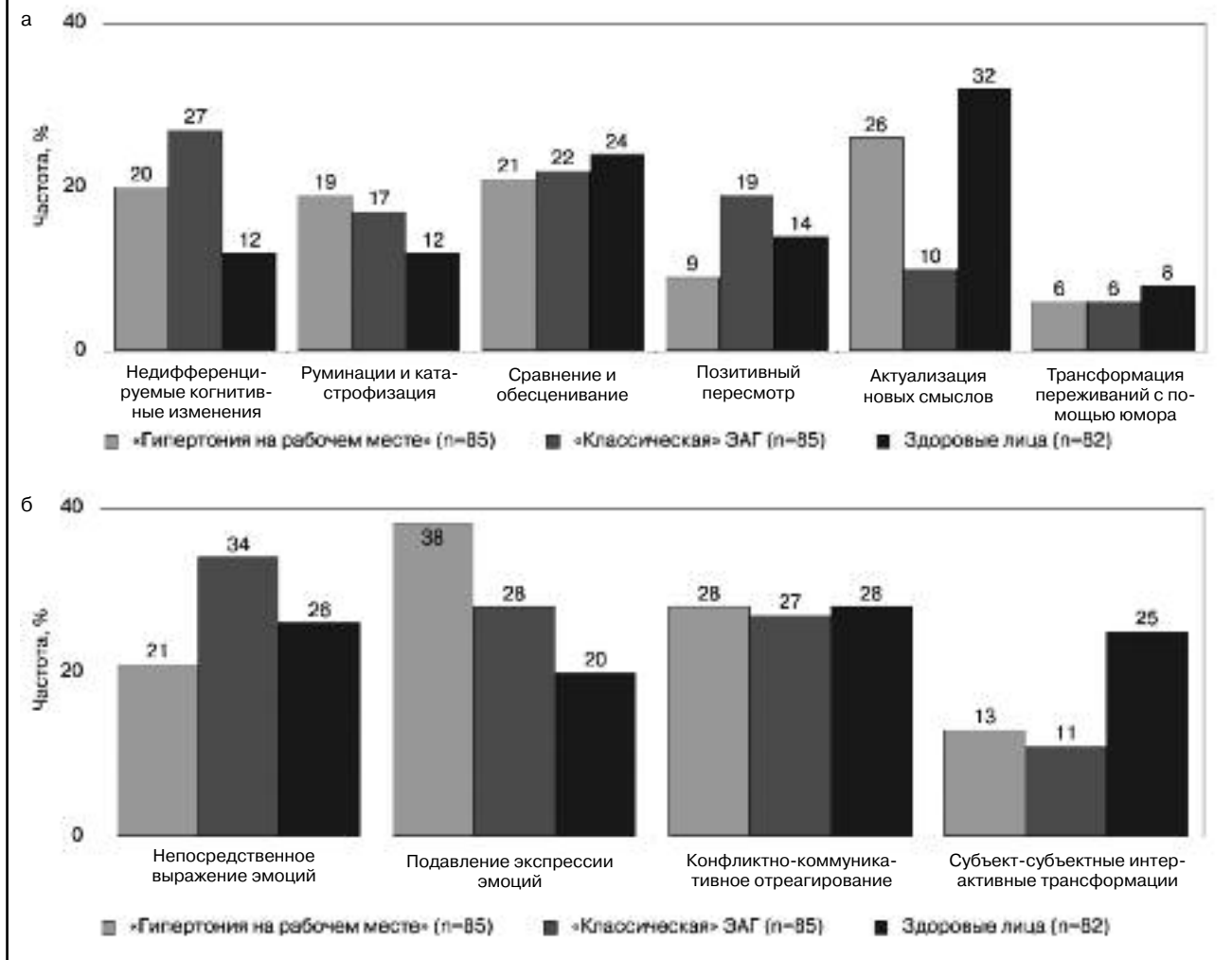
- 1) количество ситуаций, отнесенных участниками к разряду травмирующих;
- 2) количество и модальностные характеристики (радость, гнев, презрение, удивление и т.д.) выбранных эмоциональных дескрипторов;
- 3) частота использования различных стратегий регуляции эмоций в условиях инструкции А и инструкции С.

Результаты модифицированного теста Розенцвейга показали, что больные АГ обеих групп отличаются от здоровых лиц достоверно ($p < 0,05$) большим количеством выбранных эмоционально значимых ситуаций ($9,7 \pm 1,2$ в группе пациентов с «гипертонией на рабочем месте»; $9,4 \pm 2,0$ в группе больных «классической» АГ и $7,8 \pm 1,1$ в группе здоровых лиц). Кроме того, пациенты с «гипертонией на рабочем месте» выбирали большее ($p < 0,05$) количество дескрипторов для описания возникших переживаний ($11,0 \pm 2,2$), что отличало их не только от здоровых лиц ($7,0 \pm 1,6$), но и от больных «классической» АГ ($8,2 \pm 1,5$). Также анализ результатов показал, что к разряду травмирующих больные АГ обеих групп достоверно чаще, чем здоровые лица, относили эмоционально нейтральные ситуации из числа ситуаций препятствия (см. рис. 1, а). Количество выбранных ситуаций препятствия у здоровых лиц составило $3,5 \pm 1,2$, тогда как в группе больных «гипертонией на рабочем месте» – $6,7 \pm 1,1$ ($p < 0,001$ по сравнению со

Рис. 1. Тест Розенцвейга: примеры ситуаций: а – ситуация препятствия; б, в – ситуации обвинения.



Рис. 2. Стратегии регуляции эмоций при спонтанном отреагировании (инструкция А: «Что бы вы ответили») у обследованных лиц: а – интернальные; б – экстернальные.



здоровыми лицами) и в группе пациентов с «классической» АГ – $5,4 \pm 1,6$ ($p < 0,05$ по сравнению со здоровыми лицами).

И, напротив, пациенты с «гипертензией на рабочем месте» достоверно реже выбирали наиболее «эмоционально нагруженные» ситуации – ситуации обвинения (для примера – см. рис. 1, б, в). Так, в группе здоровых лиц частота встречаемости этого феномена составила 7,3%, в группе больных «классической» ЗАГ – 12,9%, а в группе пациентов с «гипертензией на рабочем месте» – 52,9% случаев (!).

Самым главным результатом второго этапа была оценка стратегий регуляции эмоций при разрешении эмоционально значимых ситуаций. Выделяют два класса стратегий регуляции эмоций:

- 1) интернальные;
- 2) экстернальные [19, 20].

Использование интернальных стратегий предполагает изменение человеком своего эмоционального состояния за счет мысленной переоценки ситуации. Экстернальные стратегии направлены на изменение экспрессивных характеристик (внешних проявлений) эмоций, тем самым на разрешение проблем коммуникации с другим человеком и, следовательно, опосредованно, на улучшение собственного эмоционального состояния.

Интернальные стратегии регуляции эмоций включают следующее [19, 20]:

1. *Руминация и катастрофизация*: обращение к мыслям, преувеличивающим негативные аспекты произошедшего, с неспособностью «отключиться» от них. Характерна склонность драматизировать ситуацию. Данная стратегия является малоэффективной.

2. *Сравнение и обесценивание*: обесценивание значимости события и/или нивелирование его травмирующего значения: «могло быть хуже» и т.п. Также является малоэффективной стратегией.

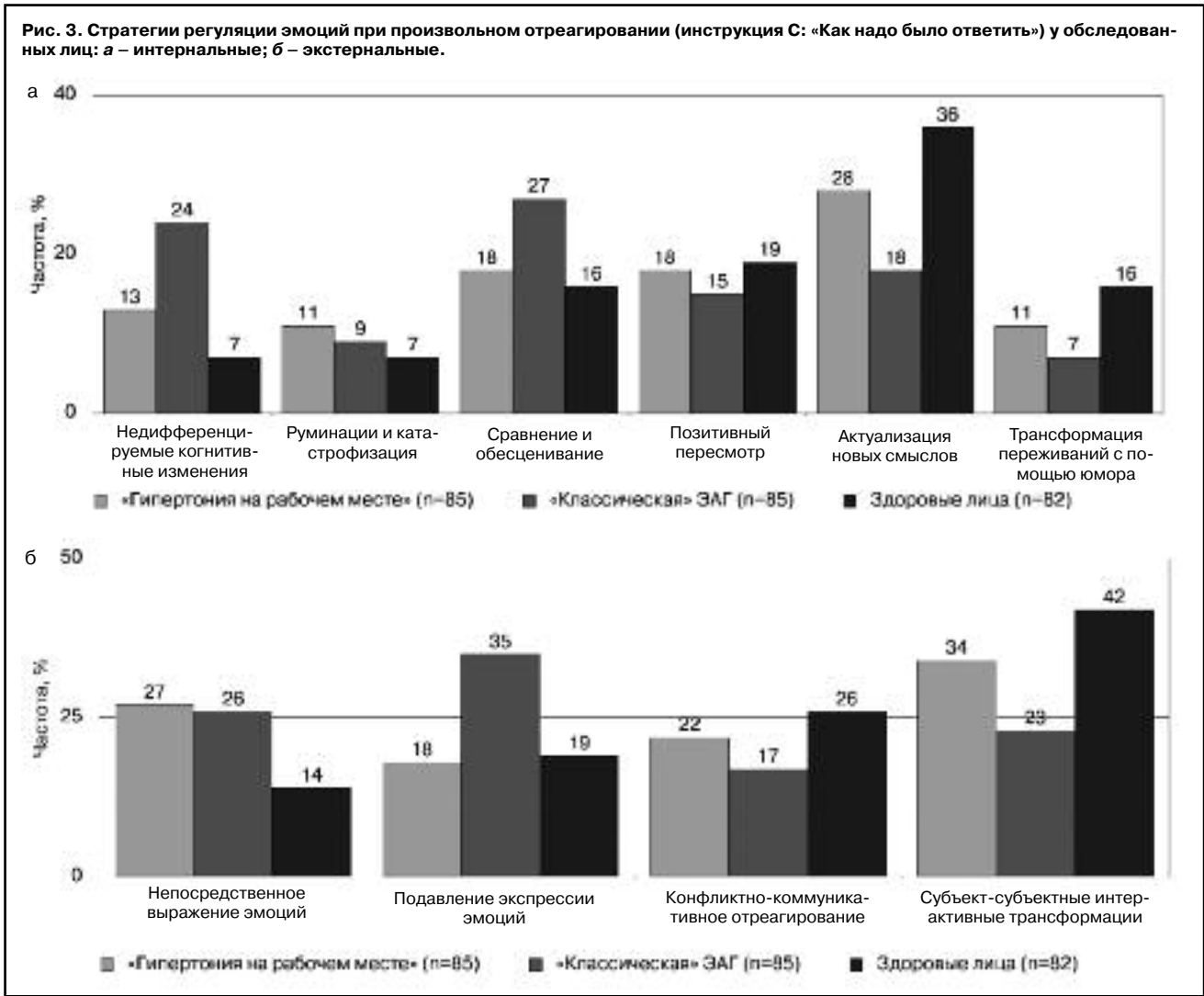
3. *Позитивный пересмотр*: характерна склонность к приписыванию положительного смысла сложившейся ситуации. Другими словами, речь идет о поиске позитивных сторон произошедших событий путем сверхобобщения, например: «посуда бьется к счастью». Стратегия средней эффективности.

4. *Последовательная актуализация новых личностных смыслов* – попытка наполнить ситуацию новым положительным смыслом. Например: «Может, мне и не надо было успеть на этот поезд? Будет повод зайти к Виктору, мы так давно не виделись. Так что все к лучшему». Высокоэффективная стратегия.

5. *Трансформация переживаний с помощью юмора и метафор*: человек демонстрирует возможность комически или трагикомически обобщить и заострить отношения и тем самым кардинально трансформировать переживания. Возникновение комического эффекта часто достигается за счет нарушения ожиданий партнера по общению или эффекта неожиданности: «Шутка! Я их не потерял! Вот они!» (о ключах); или: «Я потерял их специально, чтобы у нас было побольше времени побыть вдвоем...» (см. рис. 1, в). Высокоэффективная стратегия. Эффект регуляции эмоций при адекватном использовании этой стратегии выражен максимально.

К экстернальным стратегиям регуляции эмоций относят [19, 20]:

Рис. 3. Стратегии регуляции эмоций при произвольном отреагировании (инструкция С: «Как надо было ответить») у обследованных лиц: а – интернальные; б – экстернальные.



- 1. Непосредственное выражение эмоций.** Отсутствует расхождение в ответах по инструкциям А и В (ответил и подумал), имеет место совпадение вербального (что сказал словами) и невербального (как сказал – интонация, эмоциональная окраска произнесенных слов, мимика и т.п.) плана ответа. Например: «Да пошел ты!» – в гневной форме (без сарказма).
- 2. Подавление экспрессии эмоций:** человек контролирует внешние проявления эмоций (например, следит за своей мимикой, тембром голоса). Характерно наличие выраженного расхождения в ответах в условиях инструкций А и В (ответил и подумал). В большинстве случаев малоэффективная стратегия: нивелируется только экспрессивный компонент эмоции, а переживание эмоции сохраняется, что патогенно для здоровья.
- 3. Конфликтно-коммуникативное отреагирование.** Представляет собой определенным образом организованное эмоциональное воздействие на партнера по общению: человек пытается им управлять. Например, в социально приемлемой форме показать, что возникшая ситуация ему неприятна, путем вызова состояния дискомфорта у партнера по общению. «Тебе нужно худеть, ты такой неповоротливый!»; «Всего хорошего, веселитесь!» (при этом тон, которым произносится фраза, а также мимика, жесты и поза человека не предвещают ничего хорошего). Такими способами можно снять открытый конфликт и попытаться избавиться от чувства вины. Стратегия средней эффективности.
- 4. Стратегия субъект-субъектных интерактивных трансформаций** является высокоэффективной. При использовании этой стратегии достигается максимальный

эффект как в отношении снятия социального напряжения ситуации, так и с точки зрения оптимизации человеком своего эмоционального состояния. Ее использование исходно нацелено на вызов у партнера по общению позитивной эмоциональной реакции. Может выражаться в виде юмора и шуток, а также в переключении внимания партнера по общению к скрытым элементам ситуации: «Слава богу, девушка не пострадала» (о ситуации с вазой; см. рис. 1, б).

Отдельно необходимо упомянуть феномен, который нельзя отнести к собственно стратегиям регуляции эмоций. Это так называемые *недифференцируемые когнитивные изменения*. К данной группе были отнесены отказы от ответа и случаи, когда в условиях инструкций всех типов (А, В, С) фактически повторяется один и тот же ответ, как правило, нейтрального содержания: «Извините, виноват» и т.п.

Наше исследование позволило выявить, что пациентов с «гипертензией на рабочем месте» в эмоционально значимых ситуациях отличает достоверно более частое ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми лицами использование практически всех малоэффективных стратегий регуляции эмоций и, напротив, более редкое использование высокоэффективных (рис. 2). В отличие от больных «классической» АГ пациенты со стрессиндуцированной АГ достоверно чаще используют стратегию подавления экспрессии эмоций (см. рис. 2, б).

Ответы испытуемых на вопрос С позволили оценить, знают ли они, какие стратегии регуляции эмоций надо использовать в эмоционально значимых ситуациях. И здесь было обнаружено, что пациенты с «гипертензией на рабочем месте» в несколько раз чаще стали выбирать средне- и

высокоэффективные интернальные стратегии регуляции эмоций. В частности, в 2 раза чаще «трансформацию переживаний с помощью юмора», «позитивный пересмотр» (см. рис. 2, а; рис. 3, а), а наиболее высокоэффективную экстернальную стратегию регуляции эмоций («субъект-субъектные интерактивные трансформации») – в 3 (!) раза чаще (см. рис. 2, б; рис. 3, б).

Следовательно, больные «гипертонией на рабочем месте» в реальной ситуации выбирают малоэффективные стратегии регуляции эмоций, что поддерживает наличие у них эмоционального напряжения и, следовательно, повышенного АД. При этом они осознают необходимость использования других, более эффективных стратегий, однако в ситуациях повышенной эмоциональной нагрузки они оказываются неспособны к рефлексии и выбору оптимальных стратегий. Другими словами, больные «гипертонией на рабочем месте» потенциально обладают способностью к эффективной регуляции эмоций в ситуациях социального взаимодействия, однако они редко их используют. Все изложенное диктует необходимость включения в комплексное лечение таких пациентов психологического консультирования и психотерапии, направленных на помощь пациентам в понимании психологических механизмов развития заболевания; тренировку способности распознавания, дифференциации и понимания эмоций и сопровождающих их когнитивных процессов, развитие способности к рефлексии, а также расширение используемого диапазона стратегий регуляции эмоций.

Таким образом, проведенное исследование позволило выявить, что здоровые лица в сравнении с больными АГ обеих групп достоверно более часто в эмоционально значимых ситуациях используют стратегии регуляции эмоций, более конструктивные с точки зрения решения адаптационных задач и более сложные по когнитивному содержанию.

Пациенты с «гипертонией на рабочем месте» наиболее часто прибегают к репрессии (подавлению) эмоций, у них обнаруживаются признаки хронического стресса и психофизиологического истощения, выраженная реакция АД в ответ на эмоциональную нагрузку. Выбираемые ими стратегии регуляции эмоций являются неэффективными в преодолении эмоциональной напряженности, создают условия для хронизации повышенного АД и могут рассматриваться в качестве центральных звеньев патогенеза АГ.

Больные «классической» ЭАГ с наибольшей частотой используют стратегию непосредственного отреагирования и открытого выражения эмоций.

Анализ и интерпретация полученных результатов позволяют также утверждать, что доминирующее в опубликованных работах предположение о репрессии эмоций как ведущем психологическом механизме психосоматического синдромаобразования при АГ не может быть применимо к объяснению патогенеза всех форм гипертонической болезни. Для больных «классической» ЭАГ более типичным является открытое выражение эмоций с недостаточностью эмоциональной регуляции. Наши результаты позволяют предположить, что этим больным свойственна минимальная опосредованность эмоций когнитивными процессами. Именно этим обусловлен «взрывной характер» их эмоциональных реакций. Для небольшого процента случаев больных «классической» АГ характерна нормативность психогических проявлений и физиологических реакций. Это позволяет предположить, что повышение АД по крайней мере у части больных АГ без повышений АД в рабочее время минимально опосредовано психологически-

ми факторами. Однако проверка данной гипотезы может быть осуществлена только в специально организованном исследовании.

Полученные результаты в совокупности расширяют представления об этиологии и патогенезе ЭАГ, демонстрируют неоднородность этой группы больных по психологическим и физиологическим показателям, что необходимо для решения профилактических, диагностических и терапевтических задач.

Литература/References

- World Health Statistics 2016: Monitoring health for the SDGs. Geneva, World Health Organization, 2016.
- Michalos AC (Ed.). Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research. Springer Netherlands, 2014.
- Stork J, Schrader J, Mann H, Noring R. Einfluß der beruflichen Tätigkeit auf den Blutdruckverlauf über 24 Stunden. Nieren und Hochdruckkrankheiten 1992; 10: 466–8.
- Karasek R. Demand/Control Model: A social, emotional, and physiological approach to stress risk and active behaviour development. In: Encyclopaedia of occupational health and safety. Ed. by J.M.Stellman. Geneva: International Labour Office, 1998; p. 34.6–34.14.
- Light KC. Environmental and psychosocial stress in hypertension onset and progression. In: S.Oparil, M.Weber (Eds.). Hypertension. Philadelphia, Pa: W.B.Saunders, 2000; p. 59–70.
- Blumenfeld M, Strain JJ (Eds.). Psychosomatic Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2006.
- Mann SJ. Psychosomatic Research in Hypertension: The Lack of Impact of Decades of Research and New Directions to Consider. J Clin Hypertens 2012; 14 (10): 657–64.
- Wise TN. Psychosomatics: Past, present and future. Psychother Psychosomatics 2014; 83 (2): 65–9.
- Тхостов А.Ш. Депрессия и психология эмоций. В кн.: Депрессия и коморбидные расстройства. Под ред. А.Б.Смулевича. М.: РАМН, НИЦЗ РАМН, 1997; с. 180–98. / Tkhostov A.Sh. Depressia i psikhologiya emotsii. V kn.: Depressia i komorbidnye rasstroistva. Pod red. A.B.Smulevicha. M.: RAMN, NIЦZ RAMN, 1997; s. 180–98. [in Russian]
- Зинченко Ю.П., Первичко Е.И. Клинико-психологическое исследование регуляции эмоций: культурно-деятельностный подход. Вopr. психологии. 2016; 3: 41–57. / Zinchenko Ju.P., Pervichko E.I. Kliniko-psikhologicheskoe issledovanie reguliatsii emotsii: kul'turno-deiatel'nostnyi podkhod. Vopr. psikhologii. 2016; 3: 41–57. [in Russian]
- Gross JJ, Jazaieri H. Emotion, Emotion Regulation, and Psychopathology: An Affective Science Perspective. Clin Psychol Sci 2014; 2 (4): 387–401.
- Краткий психологический словарь. Под общ. ред. А.В.Петровского, М.Г.Ярошевского. М.: Политиздат, 1985. / Kratkii psikhologicheskii slovar'. Pod obshch. red. A.V.Petrovskogo, M.G.Jaroshevskogo. M.: Politizdat, 1985. [in Russian]
- Koole S. The psychology of emotion regulation: An integrative review. Cognition Emotion 2009; 23 (1): 4–41.
- Compas BE, Jaser SS, Dunbar JP et al. Coping and emotion regulation from childhood to early adulthood: Points of convergence and divergence. Austral J Psychol 2014; 66 (2): 71–81.
- Gross JJ. Emotion Regulation: Current Status and Future Prospects. Psychol Inquiry 2015; 26: 1–26.
- Karsten A. Aspiration level. In: Encyclopedia of Psychology. H.J.Eysenck, W.Arnold, R.Meili (Eds.). V. 1. New York: Herder and Herder, 1972; p. 84–6.
- Ханин Ю.Л. Краткое руководство к применению шкалы реактивной и личностной тревожности Ч.Д.Спилбергера. Л.: ЛНИИТЕК, 1976. / Khanin Ju.L. Kratkoe rukovodstvo k primeneniui shkaly reaktivnoi i lichnostnoi trevozhnosti Ch.D.Spilbergera. L.: LNIITEK, 1976. [in Russian]
- Pervichko E, Zinchenko Y. Rosenzweig Picture-Frustration Test Modification for a Study of Emotion Regulation Strategies Among the Patients with Stress-Induced Hypertension. Eur Psychiatry 2016; 33: S709–S710. DOI 10.1016/j.eurpsy.2016.01.2115
- Первичко Е.И. Стратегии регуляции эмоций: процессуальная модель Дж.Гросса и культурно-деятельностный подход. В 2 ч. Ч. II. Культурно-деятельностный подход к проблеме стратегий и механизмов регуляции эмоций. Национальн. психол. журн. 2015; 1 (17): 39–51. / Pervichko E.I. Strategii reguliatsii emotsii: protsessual'nai model' Dzh.Grossa i kul'turno-deiatel'nostnyi podkhod. V 2 ch. Ch. II. Kul'turno-deiatel'nostnyi podkhod k probleme strategii i mekhanizmov reguliatsii emotsii. Natsional'n. psikhol. zhurn. 2015; 1 (17): 39–51. [in Russian]
- Зинченко Ю.П., Первичко Е.И. Клинико-психологическое исследование регуляции эмоций: культурно-деятельностный подход. Вopr. психологии. 2016; 3: 41–57. / Zinchenko Ju.P., Pervichko E.I. Kliniko-psikhologicheskoe issledovanie reguliatsii emotsii: kul'turno-deiatel'nostnyi podkhod. Vopr. psikhologii. 2016; 3: 41–57. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Первичко Елена Ивановна – канд. психол. наук, доц. каф. нейро- и патопсихологии фак-та психологии ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: elena_pervichko@mail.ru

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

Зинченко Юрий Петрович – акад. Российской академии образования, д-р психол. наук, проф., декан фак-та психологии, зав. каф. методологии психологии ФГБОУ ВПО МГУ им. М.В.Ломоносова. E-mail: Zinchenko@psy.msu.ru

