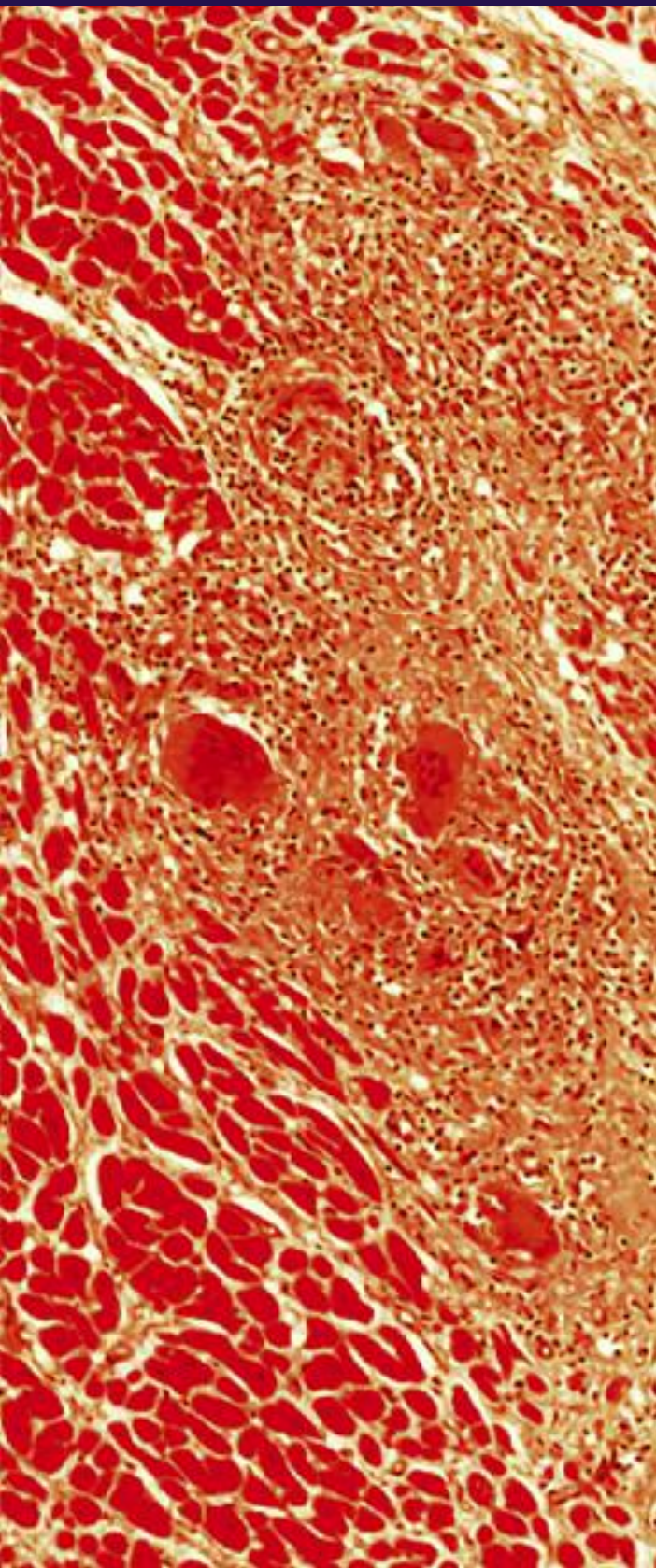


CONSILIUM MEDICUM

Том 19, №5, 2017

VOL. 19, N5, 2017

ЖУРНАЛ ВКЛЮЧЕН В ПЕРЕЧЕНЬ ИЗДАНИЙ, РЕКОМЕНДОВАННЫХ ВЫСШЕЙ АТТЕСТАЦИОННОЙ КОМИССИЕЙ



КАРДИОЛОГИЯ CARDIOLOGY

Артериальная гипертония и деменция

Лечение артериальной гипертонии
у коморбидных пациентов

Резистентная vs неконтролируемая
артериальная гипертензия

Левокарнитин при синдроме малого выброса

Проблема безопасности применения
ацетилсалициловой кислоты в практике
кардиолога и терапевта

Эффекты замены двойной антитромбоцитарной
терапии у больных с инфарктом миокарда

Возможности дуплексного сканирования
брахиоцефальных сосудов у пациентов
с тромбоз-ассоциированными заболеваниями
сердечно-сосудистой системы

Значение блокаторов минералокортикоидных
рецепторов в лечении хронической
сердечной недостаточности

Современные возможности применения
торасемида в клинической практике

Школа диабета как элемент терапии
сахарного диабета

Малые аномалии развития сердца
и открытое овальное окно: мифы и реальность

CONSILIUM MEDICUM

2017 г., Том 19, №5
2017, VOL. 19, NO. 5

Главный редактор номера:

И.Е.Чазова – акад. РАН, д-р мед. наук, проф.

Editor-in-Chief of the issue:

Irina E. Chazova – prof., MD, PhD

Главный редактор журнала: Б.А. Филимонов

Editor-in-Chief: Boris A. Filimonov, Ph.D

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

Общий тираж 5 5 тыс. экз.

Учредитель ЗАО «Медицинские издания».

Издательство ЗАО «Консилиум Медикум».

Издание распространяется бесплатно.

Каталог «Пресса России» 11776.

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

Информация для авторов на сайте www.hmp.ru.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов. В статьях представлена точка зрения авторов, которая может не совпадать с мнением редакции журнала. Полное или частичное воспроизведение

материалов, опубликованных

в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Все права защищены. 2017 г.

Научное производственно-практическое издание

для профессионалов в области здравоохранения.

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

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

Адрес: 123056, Москва, ул. Юлиуса
Фучика, д. 6, стр. 2, ком. 16, пом. I, эт. 3

Телефон/факс:

+7 (499) 500-38-83

E-mail: or@hmp.ru

Исполнительный директор:

Э.А. Батова

Научные редакторы:

Д.В. Волкова,

С.В. Гончаренко,

М.Б. Капелович,

Д.А. Катаев,

Е.В. Наумова

Арт-директор:

Э.А. Шадзевский



объединённая
редакция

Адрес издателя:

125167, Москва,

Новый Зыковский пр-д, д. 3, офис 40

Адрес типографии:

107023, Москва,

ул. Электrozаводская, д. 21

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

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

Почтовый адрес: 127055, Москва, а/я 37

Телефон/факс: +7 (495) 926-29-83

E-mail: media@con-med.ru

Электронная версия: www.con-med.ru

Директор: Т.Л. Скоробогат

tatiana@con-med.ru

Менеджер по работе с ключевыми

клиентами: Н.А. Зуева

nelly@con-med.ru

Директор по рекламе: Н.М. Сурова

Менеджеры по рекламе: Т.А. Романовская,

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

А.С. Спирина

Менеджер по работе с подписчиками:

Телефон: +7 (495) 926-29-83 (доб. 125)

E-mail: subscribe@con-med.ru

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

профессор, д.м.н. (Москва)

David M. Aronov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Бойцов С.А.,

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

Sergey A. Boytsov,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Захарова И.Н.,

профессор, д.м.н. (Москва)

Irina N. Zakharova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Маев И.В.,

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

Igor V. Maev,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Поддубная И.В.,

академик 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.,

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

Irina E. Chazova,

prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Шестакова М.В.,

академик 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)

Цыпин Л.Е., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid E. Tsylin, 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oxana M. Drapkina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Пиманов С.И., профессор, д.м.н. (Витебск, Республика Беларусь)
Sergei I. Pimanov, prof., MD, PhD (Vitebsk, Republic of Belarus)

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

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

**ГЕМАТОЛОГИЯ и ОНКОЛОГИЯ
(HEMATOLOGY and ONCOLOGY)**

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

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

**ДЕРМАТОЛОГИЯ и ВЕНЕРОЛОГИЯ
(DERMATOLOGY and VENEROLOGY)**

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

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

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

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

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

**ИНФЕКЦИИ и АНТИМИКРОБНАЯ ТЕРАПИЯ
(INFECTION and ANTIMICROBIAL THERAPY)**

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

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

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

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

**КАРДИОЛОГИЯ
(CARDIOLOGY)**

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

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

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

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

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

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

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

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

**КЛИНИЧЕСКАЯ ФАРМАКОЛОГИЯ
(CLINICAL PHARMACOLOGY)**

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

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

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

Сычѣв Д.А., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Dmitrii A. Sychev, 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)
Aleksai N. Boiko, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

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

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

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

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

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

Левин О.С., профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg S. Levin, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)
Лихтерман Л.Б., профессор, д.м.н. (Москва)
Leonid B. Likhterman, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Стаховская Л.В., профессор, д.м.н. (Москва)
Ludmila V. Stakhovskaya, 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. Kozlovskaya, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

ОТОРИНОЛАРИНГОЛОГИЯ (OTORHINOLARYNGOLOGY)

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

Косыков 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)

Ванденплас И., профессор, д.м.н. (Брюссель)
Ivan Vandenplas, MD, PhD (Brussel, Belgium)

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

Горелов А.В., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Alexander V.Gorelov, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Гуарино А., профессор, д.м.н. (Неаполь)
Alfredo Guarino, MD, PhD (Naples, Italy)

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)

Колачек С., профессор, д.м.н. (Загреб)
Sanja Kolacek, MD, PhD (Zagreb, Croatia)

Ленц М., профессор, д.м.н. (Бонн, Тбилиси)
Michael Lentze, MD, PhD (Bonn, Germany; Tbilisi, Georgia)

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)

Ревакина 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. Samsygina, 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)

Шамир Р., профессор, д.м.н. (Тель-Авив)
Raanan Shamir, MD, PhD (Tel Aviv, Israel)

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., чл.-кор. РАН, 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. Vize, 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)

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., академик РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Oleg B. Loran, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

Пушкарь Д.Ю., чл.-кор. РАН, 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., чл.-кор. РАН, профессор, д.м.н. (Москва)
Ekaterina A. Troshina, prof., MD, PhD (Moscow, Russia)

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

Содержание

Артериальная гипертония и деменция: потенциал антагониста кальция нитрендипина Ю.В.Котовская, В.С.Остапенко, О.Н.Ткачева	8
Место кандесартана в лечении артериальной гипертонии у коморбидных пациентов С.А.Бернс, Р.И.Стрюк	14
Резистентная vs неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии Т.В.Адашева, В.С.Задионченко, И.В.Федорова, Н.Б.Шахрай	20
Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии Н.В.Дроботя, Л.В.Арутюнян, А.А.Пироженко	26
Возможности периндоприла и ивабрадина у пациентов с гипертонической болезнью в нормализации гемодинамики, дисфункции миокарда и сосудистого эндотелия О.Ф.Иванова, П.А.Лебедев, И.П.Введенская, М.В.Комарова, Е.В.Паранина	31
Левокарнитин при синдроме малого выброса у больных с острым инфарктом миокарда, дилатационной кардиомиопатией, миокардитом и эмболией легочной артерии Н.Ю.Семиголовский, Б.А.Азанов, Е.В.Иванова, С.Н.Семиголовский	38
Проблема безопасности применения ацетилсалициловой кислоты в практике кардиолога и терапевта Л.О.Минушкина	43
Эффекты замены двойной антитромбоцитарной терапии у больных с инфарктом миокарда Е.В.Тавлуева, А.В.Алексеев, О.В.Груздева, О.Л.Барбараш	47
Возможности дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов у пациентов с тромбоз-ассоциированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы В.С.Никифоров, М.Д.Лунина, Н.С.Балясина	53
Значение блокаторов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности А.А.Кириченко	59
Современные возможности применения торасемида в клинической практике Г.А.Батищева, О.А.Мубаракшина, М.Н.Сомова, А.С.Евстигнеева	64
Ивабрадин в клинической практике А.В.Сыров	68
Школа диабета как элемент терапии сахарного диабета Интервью с А.Ю.Майоровым	72
Малые аномалии развития сердца и открытое овальное окно: мифы и реальность М.К.Рыбакова, В.В.Митьков, Д.Г.Балдин	76

Contents

REVIEW

Arterial hypertension and dementia: the potential of calcium antagonist nitrendipine

Yu.V.Kotovskaya, V.S.Ostapenko, O.N.Tkacheva

8

REVIEW

The role of candesartan in the treatment of arterial hypertension in comorbid patients

S.A.Berns, R.I.Striuk

14

REVIEW

Resistant vs uncontrolled arterial hypertension: management

T.V.Adasheva, V.S.Zadionchenko, I.V.Fedorova, N.B.Shakhrai

20

ORIGINAL ARTICLE

The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy

N.V.Drobotya, L.V.Arutyunyan, A.A.Pirozhenko

26

ORIGINAL ARTICLE

Possibilities of perindopril and ivabradin in patients with hypertensive disease in the normalization of hemodynamics, myocardial dysfunction and vascular endothelium

O.F.Ivanova, P.A.Lebedev, I.P.Vvedenskaya, M.V.Komarova, E.V.Paranina

31

ORIGINAL ARTICLE

Levocarnitine in the syndrome of low cardiac output in patients with acute myocardial infarction, dilated cardiomyopathy, myocardites and pulmonary embolism

N.Yu.Semigolovskiy, B.A.Azanov, E.V.Ivanova, S.N.Semigolovskiy

38

REVIEW

The problem of the safety application of acetylsalicylic acid in practice of cardiologist and therapeutic

L.O.Minushkina

43

ORIGINAL ARTICLE

Effects of switching of dual antiplatelet therapy in STEMI patients

E.V.Tavalueva, A.V.Alekseenko, O.V.Gruzdeva, O.L.Barbarash

47

REVIEW. TECHNICAL NOTE

Possibilities of duplex scanning of brachiocephalic vessels at patients from diseases associated with thrombosis in cardiovascular pathology cases

V.S.Nikiforov, M.D.Lunina, N.S.Balyasina

53

REVIEW

The mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of chronic heart failure

A.A.Kirichenko

59

REVIEW

Modern possibilities of torasemide application in clinical practice

G.A.Batishcheva, O.A.Mubarakshina, M.N.Somova, A.S.Evstigneeva

64

CASE REPORT

Ivabradine in clinical practice

A.V.Syrov

68

VIEWPOINT

School of diabetes as an element of DM therapy

Interview with A.Yu.Mayorov

72

REVIEW. TECHNICAL NOTE

Small abnormalities of the heart and an open oval window: myths and reality

M.K.Rybakova, V.V.Mitkov, D.G.Baldin

76

Артериальная гипертензия и деменция: потенциал антагониста кальция нитрендипина

Ю.В.Котовская^{✉1,2}, В.С.Остапенко², О.Н.Ткачева²

¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов». 117198, Россия, Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6;

²«Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова». 129226, Россия, Москва, ул. Леонова, д. 16а

[✉]kotovskaya@bk.ru

Проблема деменции имеет очень важное медицинское, социальное и экономическое значение ввиду старения популяции. В представленном обзоре отражено место артериальной гипертензии как фактора риска деменции и методы выявления деменции в реальной клинической практике. Анализируется неоднозначная взаимосвязь уровня артериального давления с развитием и прогрессированием различных типов деменции. Приведены данные об эффективности современной антигипертензивной терапии для профилактики деменции с фокусом на потенциале антагониста кальция нитрендипина, показавшего свой церебропротективный потенциал в ряде экспериментальных исследований и крупномасштабном рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Syst-Eur.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, деменция, антигипертензивная терапия, нитрендипин.

Для цитирования: Котовская Ю.В., Остапенко В.С., Ткачева О.Н. Артериальная гипертензия и деменция: потенциал антагониста кальция нитрендипина. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 8–13.

Review

Arterial hypertension and dementia: the potential of calcium antagonist nitrendipine

Yu.V.Kotovskaya^{✉1,2}, V.S.Ostapenko², O.N.Tkacheva²

¹People's Friendship University of Russia. 117198, Russian Federation, Moscow, ul. Miklukho-Maklaya, d. 6;

²N.I.Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 129226, Russian Federation, Moscow, ul. Leonova, d. 16a

[✉]kotovskaya@bk.ru

Abstract

The problem of dementia has a very important medical, social and economic importance in terms of the ageing of population. This review deals with the place of arterial hypertension as a risk factor for dementia and detection methods for dementia in the real clinical practice. The authors have analyzed the questionable association between blood pressure level and the development and progression of various types of dementia. The article showed the information about the efficacy of modern antihypertensive therapy for prevention of dementia with a focus on the potential of nitrendipine (calcium antagonist), which had showed the cerebroprotective potential in a number of investigational studies and large scale randomized placebo-controlled trial Syst-Eur.

Key words: arterial hypertension, dementia, antihypertensive therapy, nitrendipine.

For citation: Kotovskaya Yu.V., Ostapenko V.S., Tkacheva O.N. Arterial hypertension and dementia: the potential of calcium antagonist nitrendipine. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 8–13.

Медицинское, социальное и экономическое значение проблемы деменции определяется прежде всего ее масштабом. Современные мировые демографические тенденции – старение населения и рост продолжительности жизни – сопровождаются ростом частоты когнитивных нарушений и деменции. В 2000 г. число пациентов с деменцией в мире составляло приблизительно 25 млн человек, или 6,1% от популяции людей старше 65 лет и 0,5% всего населения. К 2030 г. прогнозируется рост числа пожилых людей с деменцией до 63 млн человек, а к 2050 г. – до 114 млн [1].

Деменция: определение, типы, методы выявления

Деменция – нарушение функции памяти и других функций высшей нервной деятельности различной этиологии. Снижение когнитивных функций частично считается проявлением естественного старения головного мозга. Проявления снижения когнитивных функций могут иметь разную выраженность – от физиологического снижения когнитивных функций, связанного со старением, незначительных когнитивных нарушений (снижения когнитивных функций больше ожидаемого в данном возрасте и при данном уровне образования, но без нарушения жизненной активности) до деменции как состояния, значительно нарушающего бытовую и профессиональную деятельность.

Выделяют три типа деменции – нейродегенеративные заболевания, сосудистую деменцию и смешанный тип. Бо-

лезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейродегенеративным заболеванием, на долю которого приходится до 65% всех случаев деменции [2]. Сосудистая деменция составляет 15–20% среди всех случаев деменции [3], при этом необходимо отметить, «сосудистая деменция» представляет собой скорее концепцию, нежели нозологическую форму, объединяющую разнообразные состояния и механизмы, включая ишемические, ишемические-гипоксические или геморрагические повреждения головного мозга вследствие цереброваскулярных и сердечно-сосудистых заболеваний [4].

С целью выявления когнитивных нарушений используется ряд шкал и тестов, многие из которых валидированы на русском языке. Например, тест *Мини-Ког* включает задание на память (запоминание и воспроизведение 3 слов – лимон, ключ, шар), тест рисования часов (пациенту предлагают нарисовать круглые часы со стрелками, указывающими десять минут двенадцатого). Нарушением когнитивных функций считается, если больной не может воспроизвести хотя бы одно из трех слов или допускает существенные ошибки при рисовании часов. Тест *Мини-Ког* может использоваться как для диагностики сосудистых, так и первичных дегенеративных когнитивных нарушений, так как включает пробы на память и лобные функции (тест рисования часов). Основным недостатком теста является низкая чувствительность: будучи очень простым,

Таблица 1. Механизмы, лежащие в основе развития когнитивной дисфункции при АГ

Механизм	Комментарий
Снижение мозгового кровотока Ослабление цереброваскулярных резервов Дисфункция регуляторных механизмов на фоне старения	Более выражены у пациентов с АГ
Диссоциация между мозговым кровотоком и функциональной активностью участков мозга	Повреждение белого и серого вещества
Изменение регуляции тонуса и реактивности мозговых сосудов	Повышение риска микрососудистого повреждения мозга, нарушений движения, когнитивной функции и настроения [18]
Атрофия серого вещества Снижение целостности белого вещества	Усугубление на фоне АГ
Артериальная ригидность	Ассоциация высокого АД со снижением когнитивных функций и развитием БА [19, 20] Обратная взаимосвязь между скоростью распространения пульсовой волны и когнитивной функцией [21]
РААС	Влияние ангиотензина II на сосудистый и метаболический гомеостаз Роль РААС в старении мозга и развитии деменции [22,23]
Нарушение метаболизма	Снижение скорости метаболизма глюкозы, появление следов амилоида
Генетические факторы	Синергизм действия АГ и аллели ApoE e4 в отношении когнитивной дисфункции [12]
Стресс	Неблагоприятное влияние психологических и социальных факторов [24]

он выявляет лишь достаточно выраженные расстройства когнитивных функций, при этом пациенты с легкими и умеренными когнитивными нарушениями в большинстве случаев справляются с тестом без затруднений, небольшое число больных допускают ошибки в рисовании часов.

Монреальская шкала оценки когнитивных функций (MoCA) оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Шкала рекомендуется большинством экспертов в области когнитивных нарушений для широкого использования в повседневной клинической практике. Время для проведения теста составляет примерно 10 мин. Максимально возможное количество баллов – 30, нормальным считается 26 и более. Как и тест Мини-Ког, тест MoCA оценивает различные аспекты когнитивной деятельности: память, лобные функции (тест соединения букв и цифр, беглость речи, обобщения и др.), номинативную функцию речи (называние животных), зрительно-пространственный праксис (кубик, часы). Этот тест может применяться для диагностики как сосудистых, так и первичных дегенеративных когнитивных нарушений. Чувствительность теста MoCA значительно выше, чем теста Мини-Ког, она пригодна для выявления не только выраженных, но и умеренных когнитивных нарушений. Оценка результатов теста MoCA не предусматривает градацию по тяжести нарушений в зависимости от количества набранных баллов. В основе оценки тяжести когнитивных нарушений лежит степень функционального ограничения в повседневной жизни. Для оценки когнитивных нарушений могут использоваться и другие нейропсихологические тесты.

Артериальное давление и риск когнитивных нарушений

Взаимосвязь между артериальным давлением (АД) и когнитивной функцией изучается достаточно давно. Направление этой взаимосвязи во многом определяется возрастом. Если у пациентов молодого и среднего возраста когнитивная дисфункция, как правило, ассоциирована с повышением АД, то у пожилых лиц может наблюдаться обратная зависимость: низкое АД приводит к более выраженным когнитивным нарушениям, наиболее значительным у пациентов с длительным анамнезом артериальной гипертензии (АГ) [5–8].

Негативную роль повышенного АД для развития когнитивных нарушений у пациентов среднего возраста подтверждают многочисленные данные поперечных и долго-

срочных исследований. Мнение о том, что повышение АД является предрасполагающим фактором развития деменции и расстройства когнитивных функций, впервые было продемонстрировано в исследовании I.Skoog и соавт.: при 15-летнем наблюдении за пациентами старше 70 лет деменция после 79 лет возникала чаще у больных с исходно высоким уровнем АД (178/101 мм рт. ст. против 164/92 мм рт. ст.) [9]. Во Фремингемском исследовании [10] анализ данных наблюдения 1695 пациентов с АГ в возрасте от 55 до 88 лет в течение 12–15 лет показал наличие достоверной обратной связи между уровнем систолического АД (САД), диастолического АД (ДАД), длительностью АГ и показателями слуховой и зрительной памяти. Есть данные о том, что у лиц среднего возраста с умеренными когнитивными нарушениями повышенное АД ассоциировалось с более быстрым снижением когнитивной функции [11].

Уровень САД является наиболее значимым предиктором когнитивной дисфункции в большинстве исследований. Примерами могут служить результаты исследования Honolulu Heart Program [12], Hoorn Study [13]. В исследовании Honolulu Asia Aging Study [12] в течение почти 30 лет наблюдались около 5 тыс. больных АГ. Повышение САД в среднем возрасте оказалось независимым фактором риска развития когнитивных нарушений у пожилых больных. Повышение САД на каждые 10 мм рт. ст. увеличивало риск умеренных когнитивных нарушений на 7%, тяжелых – 9%.

Данные относительно влияния АД на деменцию у пациентов пожилого и старческого возраста противоречивы: одни исследования подтверждают негативную роль повышенного АД [10], другие не подтверждают наличие каких-либо взаимосвязей [14, 15], а третьи обсуждают U-образную зависимость [16]. Эти противоречия отражают многофакторность развития когнитивных нарушений и их прогрессирования, сложность взаимосвязей между уровнем АД и исходами у пациентов старческого возраста, подчеркивают роль раннего (в среднем и «молодом пожилом» возрасте) контроля АД для профилактики когнитивных нарушений.

Активно изучается взаимосвязь между уровнем АД и риском развития БА. Метаанализ модифицируемых факторов риска, ассоциированных с БА, с включением данных более 5 тыс. пациентов показал важную роль предшествующих состояний, в том числе АГ, низкого ДАД, каротидного атеросклероза, старческой астении, как предрасполагающих факторов для развития этого заболевания [17].

Представления о механизмах развития когнитивной дисфункции при АГ суммированы в табл. 1.

Таблица 2. РКИ с оценкой эффектов антигипертензивных препаратов на когнитивные функции				
Название исследования, год	Группа наблюдения	Режимы лечения	Период наблюдения	Результаты исследования на показатели когнитивных функций
SHEP, 1994	ИСАГ (n=2034)	Хлорталидон ± атенолол или резерпин vs плацебо	5 лет	Недостовверное снижение риска деменции на 16%
MRC, 1996	АГ (n=2584)	ГХТ + амилорид или β-адреноблокатор vs плацебо	54 мес	Недостовверное влияние
SYST-EUR, 1998	ИСАГ (n=2418)	Нитрендипин ± эналаприл ± ГХТ vs плацебо	2 года	Достовверное снижение риска деменции (сосудистой и БА) на 50%
PROGRESS, 2003	Анамнез инсульта/транзиторной ишемической атаки (n=6105)	Периндоприл ± индапамид vs плацебо	3,9 года	Уменьшение частоты снижения когнитивных функций на 19% (↓ риска постинсультной деменции на 34%)
SCOPE, 2003	АГ (n=4964)	Кандесартан ± ГХТ vs плацебо	3,7 года	Недостовверное снижение риска деменции на 7% и риска значительного снижения когнитивных функций на 11%
HYVET, 2008	АГ, 80 лет и старше (n=3336)	Периндоприл + индапамид vs плацебо	2,2 года	Недостовверное снижение риска деменции на 14%; $p>0,05$
HOPE-3, 2016	Промежуточный риск, подгруппа старше 70 лет (n=1626)	Кандесартан/ГХТ vs плацебо Кандесартан/ГХТ + розувастатин vs плацебо Розувастатин vs плацебо	5,6 года	Антигипертензивная терапия, липидснижающая терапия или их комбинация не приводят к достоверным изменениям когнитивных функций Тенденция ($p=0,04$) к улучшению показателей когнитивного статуса при исходных высоких уровнях АД и ХС ЛПНП

Антигипертензивная терапия и когнитивная функция

Современные данные крупных рандомизированных исследований по влиянию антигипертензивной терапии на риск развития деменции можно суммировать следующим образом: у пациентов, перенесших инсульт, нормализация АД снижает риск развития последующей деменции (класс доказательств I, уровень доказанности B); снижение АД у пациентов молодого и среднего возраста позволяет предотвратить развитие деменции в пожилом возрасте (класс доказательств IIa, уровень доказанности B); польза от снижения АД у лиц старше 80 лет для предотвращения развития деменции не доказана (класс доказательств IIb, уровень доказанности B) [25]. Недавно завершившееся исследование HOPE-3 показало, что у пациентов 70 лет и старше с промежуточным риском по сравнению с плацебо антигипертензивная терапия комбинацией кандесартан/гидрохлоротиазид (ГХТ), липидснижающая терапия розувастатином или комбинированное вмешательство в течение 5,6 года не приводят к достоверным изменениям когнитивных функций. Подгруппу пациентов для анализа когнитивных функций в этом исследовании составили 1626 пациентов со средним возрастом 74 года, среди которых 59% – женщины. Исходное АД – 140/79 мм рт. ст., холестерин липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) – 127 мг/дл. Снижение АД составило 6/2,9 мм рт. ст., снижение ХС ЛПНП – 24,9 мг/дл. Следует отметить тенденцию ($p=0,04$) к улучшению показателей когнитивного статуса у пациентов с высокими исходными уровнями АД и ХС ЛПНП [26].

Эффекты различных антигипертензивных средств на когнитивные функции оценивались в ряде крупных рандомизированных клинических исследований – РКИ (табл. 2).

Метаанализ 8 РКИ [27] показал, что снижение АД во всех анализируемых работах не уменьшало риск развития деменции. Тем не менее в исследованиях, в которых активное лечение включало в себя диуретик или дигидропири-

диновый антагонист кальция (АК), снижение риска составило 18%, тогда как в работах, основанных на лечении блокаторами ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), отмечалось его увеличение на 1%. Авторы объяснили разницу между классами препаратов степенью снижения АД (при проведении метарегрессионного анализа снижение АД объясняло 41% – $p=0,08$ – снижения риска).

Метаанализ 14 РКИ у больных исходно без деменции или когнитивных нарушений (32 658 пациентов, получающих антигипертензивную терапию, и 36 905 без антигипертензивной терапии) показал, что антигипертензивная терапия снижает риск деменции на 13% (относительный риск – ОР 0,87, 95% доверительный интервал – ДИ 0,77–0,96) за счет снижения риска сосудистой деменции (ОР 0,67, 95% ДИ 0,52–0,87), но не БА (ОР 0,9, 95% ДИ 0,79–1,03) [28]. В то же время существуют данные, указывающие на то, что антигипертензивная терапия наряду со статинами, эстрогенами и нестероидными противовоспалительными препаратами является сильным защитным фактором в отношении БА [17].

В последние несколько лет опубликована серия работ, подтверждающих влияние блокаторов рецепторов ангиотензина 1-го типа к ангиотензину II (БРА) на когнитивную функцию [29, 30]. Популяционное исследование по тайваньской национальной базе данных, включающей 1 млн человек (возраст на момент включения 61,8 года, 50,5% женщины, АГ у 68,6%, срок наблюдения – период с 1997 по 2009 г.), показало достоверное снижение риска любой деменции для трех классов антигипертензивных препаратов – блокаторов рецепторов ангиотензина, АК и тиазидных диуретиков [31].

Таким образом, взаимосвязь между АГ и риском когнитивных нарушений хорошо документирована. Получены важные доказательства того, что контроль АД способен снизить риск развития деменции. Поиск оптимальной антигипертензивной терапии для достижения этой цели продолжается.

Потенциал АК нитрендипина для снижения риска деменции

Потенциальное снижение риска деменции на фоне терапии дигидропиридиновыми АК может быть объяснено АД-зависимыми и АД-независимыми механизмами. Эти препараты обладают высокой антигипертензивной эффективностью, доказанной способностью снижать риск инсульта, многократно повышающего риск когнитивных нарушений и деменции. Дигидропиридиновые АК – лидеры в отношении снижения центрального САД и снижения артериальной ригидности [32]. Этот факт представляется особенно важным ввиду накопления данных о независимой ассоциации артериальной ригидности и центрального АД с развитием когнитивных нарушений и риском инсульта [20, 25, 33, 34].

Нарушение внутриклеточного гомеостаза кальция может иметь важное значение для развития когнитивных нарушений. Стареющий мозг утрачивает способность поддерживать внутриклеточный обмен кальция, что потенциально приводит к повреждению клеток и их смерти, клиническим проявлением этого становится нарушение когнитивных функций. Способность липофильных АК проникать через гематоэнцефалический барьер позволяет им ингибировать нейрональный ток кальция, что, в свою очередь, может играть защитную роль в отношении когнитивных функций [35]. Имеется ряд экспериментальных данных, которые позволяют рассматривать АК как препараты, обладающие потенциалом в отношении предупреждения БА. Напомним, что патоморфологическая картина при БА характеризуется наличием амилоидных бляшек вне клеток, образованием нейрофибриллярных тяжей в клетках, потерей связи нейронов и синапсов, гибелью нейронов. Накопление β -амилоида (пептида A β 42) считается одним из основных факторов, приводящих к БА. Именно этот пептид может образовывать амилоидные бляшки, которые состоят из скоплений пептида, свернутого в виде β -складки в ткани мозга пациента, страдающего БА. Пептид A β 42 образует олигомеры, которые запускают цепные реакции образования амилоидных бляшек и тау-белков по прионному механизму. In vitro получены данные о способности дигидропиридиновых АК снижать синтез β -амилоида и транскрипцию пептида A β 42 через гематоэнцефалический барьер. Нитрендипин в большей степени, чем другие АК (нилвадипин, нимодипин, никардипин и лерканидипин), снижает продукцию β -амилоида в клетках яичников китайских

хозячков, трансфицированных человеческим APP751, а также повышает его клиренс в отличие от фелодипина и амлодипина. Важно отметить, что эти свойства АК не зависят от способности блокировать кальциевые каналы [36, 37]. Клиническое значение таких механизмов получило и клиническое подтверждение [38, 39], в том числе защитный АД-независимый потенциал АК подтвержден и у пациентов старческого возраста, точнее – 85 лет и старше [40].

Важные доказательства потенциального защитного эффекта нитрендипина в отношении развития деменции предоставило исследование Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) [41, 42]. Напомним, в данный анализ были включены 4695 пациентов старше 60 лет без деменции, с САД 160–219 мм рт. ст. и ДАД <95 мм рт. ст. Срок наблюдения составил 2 года в двойной слепой рандомизи-

рованной и 3,9 года – открытой части исследования. Пациенты рандомизировались для лечения плацебо или активной терапии. Активная терапия предполагала начало лечения с нитрендипина (10–40 мг/сут) с возможным добавлением эналаприла (5–20 мг/сут), ГХТ (12,5–25 мг/сут). Первичная конечная точка была представлена фатальным и нефатальным инсультом, вторичная – внезапной смертью, инфарктом миокарда, сердечной недостаточностью. Исследование было прекращено досрочно, поскольку в ходе четырех промежуточных анализов в группе активной терапии было выявлено статистически значимое снижение частоты развития инсульта.

Напомним, что в ходе исследования клиническое САД снизилось со 173,8 до 151,3 мм рт. ст. в группе нитрендипина и до 161,7 мм рт. ст. – в группе плацебо. Среднее снижение САД в

Рис. 1. Различия риска событий при длительном наблюдении в зависимости от терапии (активная или плацебо) в двойном слепом периоде.

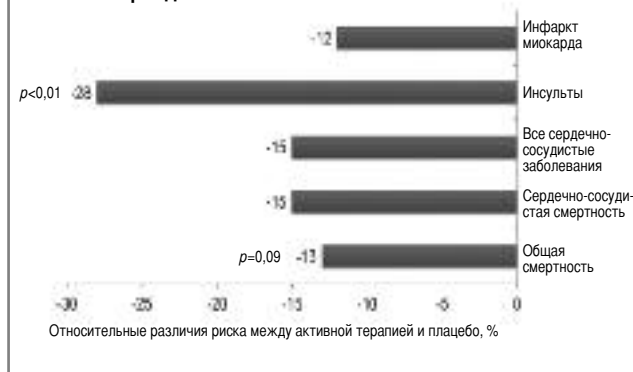


Рис. 2. ОР событий в исследовании Syst-Eur при длительном наблюдении в зависимости от наличия СД.

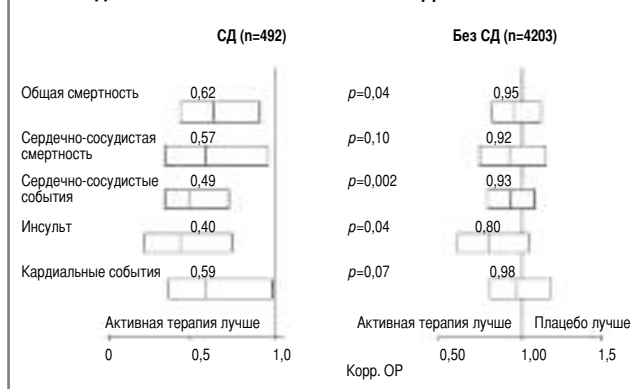
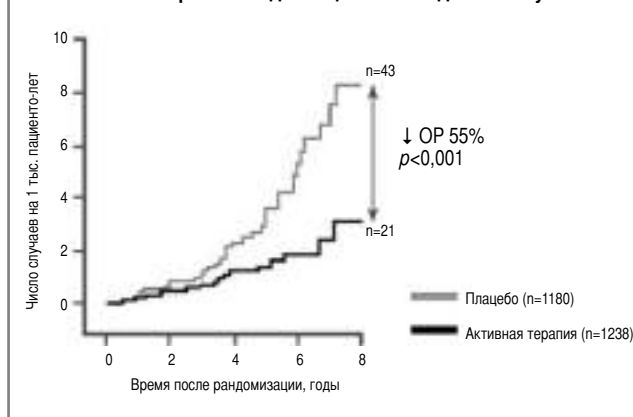


Рис. 3. Частота развития деменции в исследовании Syst-Eur.



группе активной терапии составило 23 мм рт. ст., ДАД – 7 мм рт. ст. по сравнению со снижением соответственно на 13/2 мм рт. ст. в группе плацебо, различия составили 10/5 мм рт. ст. Снижение риска инсульта (первичной конечной точки) на фоне активной терапии – на 42% ($p=0,03$), кардиальных событий – 26% ($p=0,03$), сердечно-сосудистых событий – 31% ($p<0,001$) [41]. Еще более убедительными оказались результаты у больных сахарным диабетом (СД) типа 2, у которых риск инсульта снизился на 61% ($p=0,01$), риск всех сердечно-сосудистых событий – на 62% ($p=0,01$), риск смерти от сердечно-сосудистых причин – 70% ($p=0,01$) [43]. Следует отметить, что способность терапии, основанной на нитрендипине, снижать сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность была подтверждена в сходном по дизайну исследовании Systolic Hypertension in China. В этой работе 2394 пациента старше 60 лет с изолированной систолической АГ (ИСАГ) были рандомизированы для лечения нитрендипином 10–40 мг/сут (при необходимости с добавлением каптоприла 12,5–50 мг/сут и/или ГХТ 12,5–50 мг/сут) ли-

бо плацебо. Режим терапии, основанный на нитрендипине, привел к достоверному снижению риска инсульта на 38% ($p=0,01$), общей смертности – 39% ($p=0,003$), сердечно-сосудистой смертности – 39% ($p=0,03$), смертности от инсульта – 58% ($p=0,02$), всех сердечно-сосудистых событий – на 37% ($p=0,004$) [44].

Особый интерес представляют результаты наблюдения после прекращения основного исследования Syst-Eur и перевода пациентов в открытую фазу наблюдения. В открытую фазу длительного наблюдения были включены 3517 пациентов – участников основного исследования Syst-Eur, которым была назначена активная терапия, соответствующая ступени лечения на момент окончания исследования [42]. При продолжении наблюдения у больных, которые в ходе основного исследования Syst-Eur получали активную терапию, отмечено дальнейшее снижение САД до 141,3 мм рт. ст., а в группе больных, ранее получавших плацебо, – до 142,1 мм рт. ст. Результаты обобщенного анализа фаз исследования Syst-Eur подтверждают сохранение раннего положительного эффекта активной терапии, основанной на нитрендипине: на протяжении всего периода наблюдения выявлялось статистически значимое снижение частоты развития инсульта на 28%, $p=0,01$ (рис. 1), несмотря на то что в открытую фазу после перехода всех пациентов на активную терапию различия были недостоверны. Такая направленность сохранения различий отмечалась для всех исходов, а также в зависимости от наличия СД типа 2 (рис. 2). Иными словами, более раннее лечение предотвращало 17 инсультов или 25 крупных сердечно-сосудистых событий на 1 тыс. пациентов в течение 6 лет.

Важнейшим результатом исследования Syst-Eur стала демонстрация того, что активная терапия, основанная на нитрендипине, снижает риск развития деменции [45]. Оценка когнитивных функций в исследовании выполнялась с использованием шкалы оценки психического статуса (MMSE). При MMSE < 23 баллов проводились диагностические тесты для выявления деменции (DSM-III-R). Причина деменции устанавливалась по шкале Хачински и модифицированной MPT-шкале ишемии. Исходный MMSE в обеих группах составил 29. В группе плацебо отмечено снижение балла по MMSE, в группе активной терапии – тенденция к повышению. В ходе двойной слепой фазы исследования риск развития деменции на фоне активной терапии был ниже на 50% (рис. 3), чем в группе плацебо, составляя 7,7 против 3,8 случая на 1 тыс. пациенто-лет (21 против 11 пациентов; $p=0,05$). Полученные данные свидетельствуют о том, что лечение 1 тыс. пожилых пациентов с использованием терапии, основанной на нитрендипине, позволит предотвратить 19 случаев деменции, а число пациентов, которых для этого необходимо пролечить, составляет 112 [45].

В период открытого наблюдения число больных с деменцией удвоилось с 32 до 64, при этом у 41 из них была выявлена БА. Длительная терапия нитрендипином сопровождалась на 55% более низким риском деменции. Частота деменции составляла 3,3 случая на 1 тыс. пациенто-лет в группе нитрендипина против 7,4 случая на 1 тыс. пациенто-лет в группе контроля cases (21 случай против 43; $p<0,001$) [45]. После коррекции по полу, возрасту, уровню образования и АД при включении, ОР деменции на фоне нитрендипина по сравнению с плацебо составил 0,38 (95% ДИ 0,23–0,64; $p<0,001$).

Таким образом, экспериментальные и клинические данные позволяют рассматривать нитрендипин как препарат, обладающий выраженными АД-зависимыми и АД-независимыми церебропротективными эффектами. Результаты крупных рандомизированных контролируемых клинических исследований указывают на то, что препарат эффективно снижает риск инсульта. Экспериментальные данные указывают на его более выраженный по сравнению с дру-

гими АК потенциал в отношении влияния на предполагаемые механизмы развития БА. Церебропротективный потенциал нитрендипина как препарата, снижающего риск деменции, в том числе БА, получил клиническое подтверждение в исследовании Syst-Eur. Имеющиеся данные позволяют рассматривать нитрендипин как потенциально важный компонент антигипертензивной терапии для широкого спектра пациентов с АГ, возможно, особенно для тех, кто имеет предрасположенность к развитию цереbro-васкулярных событий или БА.

Заключение

АГ является важным потенциально модифицируемым фактором риска развития когнитивных нарушений и деменции. Своевременный и эффективный контроль АД у пациентов среднего и пожилого возраста значительно снижает этот риск. Данные экспериментальных исследований и РКИ указывают на высокий потенциал дигидропиридиновых АК для снижения риска развития деменции по АД-зависимым и АД-независимым механизмам. Одним из наиболее перспективных в этом отношении является нитрендипин, показавший свою эффективность в исследовании Syst-Eur.

Литература/References

- Wimo A, Winblad B, Aguero-Torres H, von Strauss E. The magnitude of dementia occurrence in the world. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2003; 17 (2): 63–7.
- Hendrie HC. Epidemiology of dementia and Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 1998; 6 (2 Suppl. 1): S3–18.
- Ruitenberg A, Ott A, van Swieten JC et al. Incidence of dementia: does gender make a difference? *Neurobiol Aging* 2001; 22 (4): 575–80.
- Roman GC. Vascular dementia revisited: diagnosis, pathogenesis, treatment, and prevention. *Med Clin North Am* 2002; 86 (3): 477–99.
- Shehab A, Abdulle A. Cognitive and autonomic dysfunction measures in normal controls, white coat and borderline hypertension. *BMC Cardiovasc Disord* 2011; 11: 3.
- Mahoney JR, Verghese J, Goldin Y et al. Alerting, orienting, and executive attention in older adults. *J Int Neuropsychol Soc* 2010; 16 (5): 877–89.
- Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *Am J Hypertens* 2011; 24 (3): 299–303.
- Szewieczek J, Dulawa J, Gminski J et al. Better cognitive and physical performance is associated with higher blood pressure in centenarians. *J Nutr Health Aging* 2011; 15 (8): 618–22.
- Skoog I, Lernfelt B, Landahl S et al. 15-year longitudinal study of blood pressure and dementia. *Lancet* 1996; 347 (9009): 1130.
- Elias MF, Elias PK, Sullivan LM et al. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 (2): 260–8.
- Goldstein FC, Levey AI, Steenland NK. High blood pressure and cognitive decline in mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2013; 61 (1): 67–73.
- Launer LJ, Hughes T, Yu B et al. Lowering midlife levels of systolic blood pressure as a public health strategy to reduce late-life dementia: perspective from the Honolulu Heart Program/Honolulu Asia Aging Study. *Hypertension* 2010; 55 (6): 1352–9.
- Reijmer YD, van den Berg E, Dekker JM et al. Development of vascular risk factors over 15 years in relation to cognition: the Hoorn Study. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60 (8): 1426–33.
- Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology* 2004; 62 (11): 2021–4.
- Tervo S, Kivipelto M, Hanninen T et al. Incidence and risk factors for mild cognitive impairment: a population-based three-year follow-up study of cognitively healthy elderly subjects. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 17 (3): 196–203.
- Bohannon AD, Fillenbaum GG, Pieper CF et al. Relationship of race/ethnicity and blood pressure to change in cognitive function. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50 (3): 424–9.
- Xu W, Tan L, Wang H-F et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015; 86 (12): 1299–306.
- Hajjar I, Zhao P, Alsop D, Novak V. Hypertension and cerebral vasoreactivity: a continuous arterial spin labeling magnetic resonance imaging study. *Hypertension* 2010; 56 (5): 859–64.
- Qiu C, Winblad B, Viitanen M, Fratiglioni L. Pulse pressure and risk of Alzheimer disease in persons aged 75 years and older: a community-based, longitudinal study. *Stroke* 2003; 34 (3): 594–9.
- Nation DA, Delano-Wood L, Bangen KJ et al. Antemortem pulse pressure elevation predicts cerebrovascular disease in autopsy-confirmed Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2012; 30 (3): 595–603.
- Rabkin SW, Jarvie G. Comparison of vascular stiffness in vascular dementia, Alzheimer dementia and cognitive impairment. *Blood Press* 2011; 20 (5): 274–83.
- Diz DI, Lewis K. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging. *Hypertension* 2008; 52 (1): 37–43.
- Gustafson DR, Melchior L, Eriksson E et al. The ACE insertion deletion polymorphism relates to dementia by metabolic phenotype, APOEepsilon4, and age of dementia onset. *Neurobiol Aging* 2010; 31 (6): 910–6.
- Jennings JR, Heim AF. From brain to behavior: hypertension's modulation of cognition and affect. *Int J Hypertens* 2012; 2012: 701385.
- Gorelick PB, Scuteri A, Black SE et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* 2011; 42 (9): 2672–713.
- Bosch J, Lonn E, Yusuf S; HOPE-3 Investigators. The effect of blood pressure and cholesterol lowering on cognition. Program and abstracts of the American Heart Association 2016 Scientific Sessions; November 13, 2016; New Orleans, Louisiana. Abstract LBCT-01.
- Staessen JA, Thijs L, Richart T et al. Placebo-controlled trials of blood pressure-lowering therapies for primary prevention of dementia. *Hypertension* 2011; 57: e6–7.
- Chang-Quan H, Hui W, Chao-Min W et al. The association of antihypertensive medication use with risk of cognitive decline and dementia: a meta-analysis of longitudinal studies. *Int J Clin Pract* 2011; 65 (12): 1295–305.
- Petrella RJ, Shlyakhto E, Konradi AO et al. Blood pressure responses to hypertension treatment and trends in cognitive function in patients with initially difficult-to-treat hypertension: a retrospective subgroup analysis of the Observational Study on Cognitive Function and SBP Reduction (OSCAR) study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012; 14 (2): 78–84.
- Kume K, Hanyu H, Sakurai H et al. Effects of telmisartan on cognition and regional cerebral blood flow in hypertensive patients with Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int* 2012; 12 (2): 207–14.
- Chiu WC, Ho WC, Lin MH et al. Angiotensin receptor blockers reduce the risk of dementia. *J Hypertens* 2014; 32: 938–47.
- Manisty CH, Hughes AD. Meta-analysis of the comparative effects of different classes of antihypertensive agents on brachial and central systolic blood pressure, and augmentation index. *Br J Clin Pharmacol* 2012; 75 (1): 79–92.
- Pase MP, Beiser A, Himali JJ et al. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke* 2016; 47: 2256–61.
- Mattace-Raso F, van der Cammen TJM, Hofman A et al. Arterial Stiffness and Risk of Coronary Heart Disease and Stroke. The Rotterdam Study. *Circulation* 2006; 113: 657–63.
- Toescu EC, Xiong J. Metabolic substrates of neuronal aging. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1019: 19–23.
- Bachmeier C, Beaulieu-Abdelahad D, Mullan M, Paris D. Selective dihydropyridine compounds facilitate the clearance of beta-amyloid across the blood-brain barrier. *Eur J Pharmacol* 2011; 659: 124–9.
- Paris D, Bachmeier C, Patel N et al. Selective antihypertensive dihydropyridines lower abeta accumulation by targeting both the production and the clearance of abeta across the blood-brain barrier. *Mol Med* 2011; 17: 149–62.
- Corbett A, Pickett J, Burns A et al. Drug repositioning for Alzheimer's disease. *Nature Reviews Drug Discovery* 2012; 11: 833–46.
- Waffa G, Rossignol P, Kearney-Schwartz A et al. Use of calcium channel blockers is associated with better cognitive performance in older hypertensive patients with subjective memory complaints. *J Hypertens* 2010; 28 (12): 2485–93.
- Trompet S et al. Use of calcium antagonists and cognitive decline in old age. The Leiden 85-plus study. *Neurobiol Aging* 2008; 29 (2): 306–8.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment in older patients with isolated systolic hypertension. *Lancet* 1997; 350: 757–64.
- Thijs L, Staessen JA, Beleva S et al. How well can blood pressure be controlled? Progress report on the Systolic Hypertension in Europe Follow-Up Study (Syst-Eur 2). *Curr Control Trials Cardiovasc Med* 2001; 2: 298–306.
- Tuomilehto J et al. Effects of calcium-channel blockade in older patients with diabetes and systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *N Engl J Med* 1999; 340: 677–84.
- Liu L, Wang JG, Gong L et al. Comparison of active treatment and placebo in older Chinese patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in China (Syst-China) Collaborative Group. *J Hypertension* 1998; 16: 1823–9.
- Forette F, Seux ML, Staessen JA et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet* 1998; 352 (9137): 1347–51.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Котовская Юлия Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии и персонализированной медицины ФПК МР МИ ФГАОУ ВО РУДН, рук. лаб. сердечно-сосудистого старения Российского геронтологического научно-клинического центра ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова». E-mail: kotovskaya@bk.ru

Остапенко Валентина Сергеевна – ассистент каф. болезней старения ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», мл. науч. сотр. лаб. гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра

Ткачева Ольга Николаевна – д-р мед. наук, проф., дир. Российского геронтологического научно-клинического центра, зав. каф. болезней старения ФДПО ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», ассистент каф. болезней старения ФГБОУ ВО «РНИМУ им. Н.И.Пирогова», мл. науч. сотр. лаб. гериатрии Российского геронтологического научно-клинического центра

Место кандесартана в лечении артериальной гипертензии у коморбидных пациентов

С.А.Бернс[✉], Р.И.Стрюк

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]svberns@yandex.ru

К настоящему времени в условиях демографического старения населения отмечается рост числа заболеваний у одного пациента. Наиболее часто встречается сочетание ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета и др. Все перечисленные заболевания участвуют в той или иной степени в сердечно-сосудистом континууме. Блокаторы рецепторов ангиотензина способны эффективно контролировать артериальное давление и обладают доказанными органопротективными эффектами. В статье представлен литературный обзор по применению кандесартана цилексетила у пациентов с артериальной гипертензией и коморбидной патологией. Обсуждаются особенности фармакокинетики и фармакодинамики кандесартана. Представлена доказательная база его антигипертензивной эффективности и защиты органов-мишеней. Показана возможность использования генерика кандесартана (Гипосарт) с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату.

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, блокаторы рецепторов ангиотензина, артериальная гипертензия, коморбидность, кандесартан.

Для цитирования: Бернс С.А., Стрюк Р.И. Место кандесартана в лечении артериальной гипертензии у коморбидных пациентов. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 14–19.

Review

The role of candesartan in the treatment of arterial hypertension in comorbid patients

S.A.Berns[✉], R.I.Striuk

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

[✉]svberns@yandex.ru

Abstract

Nowadays, in the context of demographic ageing of population, there is an increase in the number of diseases in one patient. The most common combinations are ischaemic heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, diabetes mellitus and others. All announced diseases are involved in cardiovascular disease continuum in varying degrees. Angiotensin receptor blockers can effectively control blood pressure and have proven organoprotective effects. This article presents the literature review concerning the application of candesartan cilexetil in patients with arterial hypertension and comorbid conditions. The authors discuss the features of pharmacokinetics and pharmacodynamics of candesartan. They present evidence base of antihypertensive efficacy and target organ protection. The authors show the possibility to use Hyposart – generic candesartan with proven bioequivalence for original drug.

Key words: the renin-angiotensin-aldosterone system, angiotensin receptor blockers, hypertension, comorbidity, candesartan.

For citation: Berns S.A., Striuk R.I. The role of candesartan in the treatment of arterial hypertension in comorbid patients. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 14–19.

Коморбидность (от лат. со – вместе, morbus – болезнь) – сосуществование двух и/или более заболеваний у одного пациента, патогенетически или генетически взаимосвязанных между собой. К настоящему времени в условиях демографического старения населения отмечается рост числа заболеваний у одного пациента. При этом эксперты Всемирной организации здравоохранения прогнозируют увеличение к 2050 г. числа людей, достигших 80-летнего возраста, с нынешних 125 до 434 млн человек [1]. Старение населения влечет за собой огромные медико-социальные последствия, порождает множество проблем и ставит новые задачи перед здравоохранением [2]. По российским данным, основанным на материалах более 3 тыс. патологоанатомических секций (n=3239) больных соматической патологией, которые поступили в многопрофильный стационар по поводу декомпенсации хронического заболевания (средний возраст 67,8±11,6 года), частота коморбидности составила 94,2%. Наиболее часто в работе врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях (до 2,7%) у одного пациента сочетаются до 6–8 болезней одновременно [3]. В последние годы практикующим врачам все чаще приходится сталкиваться с проблемами развития коморбидности, решать вопросы выбора рациональной тактики ведения пациентов с сочетанной патологией [4].

Определенный интерес представляет оценка индекса коморбидности (M.Charlson, 1987). При его расчете суммируются баллы, соответствующие сопутствующим заболеваниям, при отсутствии коморбидности смертность составляет 12%, при сумме более 5 баллов – 85% [5]. К сожалению, индекс коморбидности M.Charlson имеет некоторые недостатки – при его расчете не учитываются наличие стенокардии и стадия хронической сердечной недостаточности (ХСН), ряд других прогностически важных заболеваний.

Наиболее часто встречается сочетание ишемической болезни сердца (ИБС), артериальной гипертензии (АГ), ХСН, сахарного диабета (СД) и др. Все перечисленные заболевания участвуют в той или иной степени в сердечно-сосудистом континууме, отражающем прогрессирующую цепь патогенетических событий, развитие которых происходит на протяжении десятков лет жизни человека. Непрерывная цепь взаимосвязанных функциональных и структурных изменений в разных органах и системах в рамках сердечно-сосудистого континуума предполагает наличие общих патофизиологических процессов, среди которых важнейшим является активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), которая по сути является матрицей сердечно-сосудистого континуума. Эффекторные пептиды циркулирующей и локальных РААС образуются

под действием разных ферментов. Так, в системном кровотоке основной протеазой является ренин, синтезируемый юкстагломерулярным аппаратом почек. Ренин отщепляет от ангиотензиногена, преимущественно печеночного происхождения, 10 аминокислотных остатков – декапептид, который называется ангиотензин (АТ) I. По-видимому, АТ I метаболически нейтральный пептид. Биологически активным конечным продуктом РААС считается АТ II. Основным ферментом в каскаде превращения АТ I в АТ II в кровотоке является ангиотензинпревращающий фермент (АПФ), который также участвует в метаболизме адренокортикотропного гормона, рилизинг-фактора лютеинизирующего гормона, плазменного брадикинина и других биологически активных веществ. Блокирование метаболизма этих веществ объясняет большинство нежелательных явлений, возникающих на фоне приема ингибиторов АПФ (ИАПФ) [6].

Одним из наиболее социально значимых заболеваний во всем мире является АГ в силу ее распространенности и важности как одного из основных факторов риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. Из всех существующих факторов риска контроль артериального давления (АД) является самым доступным способом профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и смерти. Доказано, что адекватный контроль офисного и суточного АД уменьшает риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, а также манифестирования впервые выявленного СД. Среди антигипертензивных препаратов важное место занимают блокаторы РААС [7]. На протяжении ряда лет важную роль в лечении АГ играют блокаторы рецепторов АТ II (БРА), входящие в список основных антигипертензивных препаратов, которые практически сразу заявили о себе не только как о средствах для лечения АГ, но и о перспективных препаратах для предотвращения ряда сердечно-сосудистых осложнений, лечения ХСН и патологии почек. На сегодняшний день совсем не обязательно иметь предшествующий печальный опыт применения ИАПФ в виде мучительного сухого кашля или ангионевротического отека для выбора сартанов как антигипертензивных препаратов, т.е. БРА II обрели самостоятельную ценность [8].

Основным элементом, через который опосредуются все известные влияния РААС, в том числе регуляция АД, является мощный вазоконстриктор АТ II, который реализует свое влияние через специфические рецепторы 1 и 2-го типа (АТ₁ и АТ₂). БРА, как было показано в многочисленных клинических исследованиях, способны эффективно контролировать АД, уменьшать колебания суточного АД [9] и, что крайне важно, обладают доказанными органопротективными эффектами – уменьшают выраженность гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ), альбуминурию и протеинурию [10]. Препараты этой группы отличаются хорошей переносимостью, низкая частота побочных эффектов и связанной с этим отмены препарата, сравнимая с таковой при использовании плацебо, что обуславливает высокую приверженность пациентов, в том числе старшего возраста, лечению. Низкая приверженность пациентов терапии достаточно значима в реальной жизни и является причиной недостаточного контроля АД и высокого риска сердечно-сосудистых осложнений [11].

В настоящее время в России зарегистрированы практически все имеющиеся в мире сартаны: валсартан, лозартан, ирбесартан, кандесартан, олмесартан, телмисартан, эпросартан, азилсартан. Все они имеют общий механизм действия, однако являются весьма неоднородными по своим фармакокинетическим, фармакодинамическим и, соответственно, терапевтическим свойствам [12].

Проблема выбора оптимального лекарственного препарата в пределах класса всегда сопряжена с поиском отличительных и уникальных для каждой молекулы свойств, ко-

торые определяют лучшую эффективность, переносимость препарата и приверженность его применению. Одним из наиболее изученных БРА II с широкой доказательной базой является кандесартан цилексетил. Настоящий обзор посвящен особенностям клинической эффективности и профилю безопасности кандесартана у пациентов с коморбидной патологией. Данный препарат наряду с лозартаном, олмесартаном и азилсартаном является пролекарством [12]. Эффективность пролекарств зависит от состояния желудочно-кишечного тракта. Так, биодоступность лозартана очень высока (более 30%), но при этом только 14% препарата после прохождения через печень становится активным метаболитом EXP-3174 [11]. Биодоступность кандесартана цилексетила при приеме внутрь составляет 40% 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 более 99%. Период полувыведения препарата – 9 ч. Кандесартан метаболизируется в печени (20–30%) при участии цитохрома CYP2C9 с образованием неактивного метаболита. Медленно выводится с мочой (33%) и желчью (66%), в основном в неизменном виде. Кандесартан является более высоколипофильным БРА, чем лозартан и ирбесартан, и легче проникает через гематоэнцефалический барьер [13].

Еще один очень важный момент в фармакодинамике сартанов – разная степень связывания с АТ₁-рецепторами [14]. Эпросартан, лозартан и валсартан относятся к конкурентным (обратимым) антагонистам АТ₁-рецепторов, что сопровождается при повышении АТ II в организме прекращением их эффекта. Кандесартан, олмесартан, телмисартан и активный метаболит лозартана EXP-3174 являются необратимыми ингибиторами АТ₁-рецепторов, при этом в большей степени уменьшение силы связывания с рецептором характерно для кандесартана. Он прочно связывается с АТ₁-рецепторами и медленно диссоциирует из образовавшейся связи с ними. Это означает, что даже в условиях избыточного накопления АТ II не способен вытеснить препарат из связи с рецептором, более того, накапливаясь в организме, кандесартан может повторно связываться с рецептором. Сродство кандесартана к АТ₁-рецепторам оказалось примерно в 80 раз выше, чем лозартана, и в 10 раз выше, чем его активного метаболита (EXP-3174) [15, 16]. Клинически этот важный феномен обеспечивает длительное действие препарата.

В многочисленных исследованиях антигипертензивная эффективность кандесартана в дозах от 2 до 32 мг/сут в основном в виде монотерапии изучена с участием более 2 тыс. пациентов, при этом дозозависимый антигипертензивный эффект отмечался уже через 2 нед, максимум действия препарата наступало к 4-й неделе [17–19]. Следует заметить, что препарат хорошо переносится и в высокой дозе – 32 мг/сут. При сравнительной оценке антигипертензивного эффекта кандесартана и других БРА II показано незначительное преимущество первого по сравнению с лозартаном и олмесартаном [20, 21]. В одном открытом сравнительном исследовании кандесартан продемонстрировал большее предотвращение утреннего подъема АД в сравнении с амлодипином [22].

Кандесартан изучен и в отношении защиты органов-мишеней, что является крайне важным при лечении больных АГ. В частности, в исследовании CASE-J (Candesartan antihypertension survival evaluation in Japan trial) показано, что при одинаково эффективном контроле АД в течение 24–48 нед кандесартан вызывал достоверно более выраженное снижение массы миокарда ЛЖ и снижение частоты развития СД типа 2 на 36%, чем на фоне приема амлодипина [23], причем у пациентов с ожирением этот эффект оказался еще больше (снижение риска развития СД

Рис. 1. Снижение риска сердечно-сосудистых событий и госпитализаций по поводу ХСН в исследовании CHARM-Alternative.

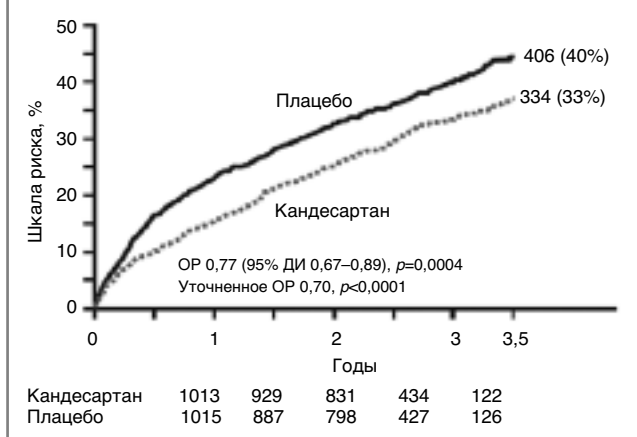
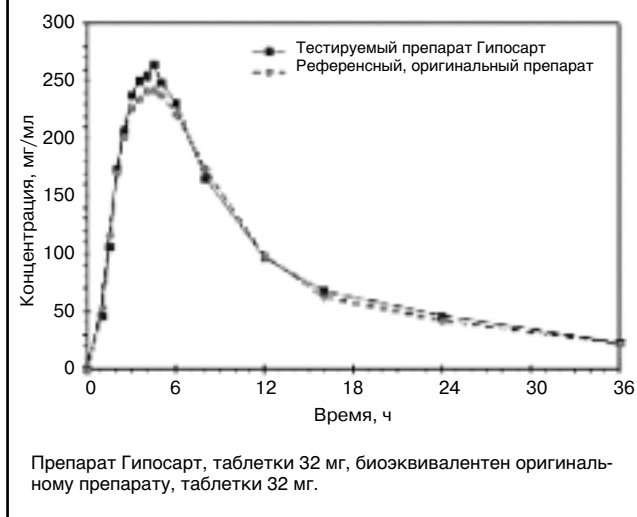


Рис. 2. Биоэквивалентность генерического канделсартана (Гипосарт) в сравнении с оригинальным препаратом.



на 62%) [24]. В исследовании CHANCE у пациентов с не obstructивной гипертрофической кардиомиопатией также показано положительное влияние канделсартана на функцию ЛЖ [25].

Известно, что АГ – главный фактор риска инсульта, причем в первичной его профилактике у больных АГ также наиболее значимой для прогноза является степень снижения АД. Анализ частоты и тенденций смертности от инсульта в Европе с использованием демографической статистики Всемирной организации здравоохранения показал наличие тесной взаимосвязи между распространенностью АГ и смертностью от инсульта [26]. У пациентов с АГ мозговой кровоток нарушен вследствие не только повышенного АД, но и в результате воспаления и окислительного стресса в сосудистой стенке, индуцируемого АТ II, и сартаны способны напрямую блокировать эти эффекты [27, 28]. Наибольшая доказательная база для оценки влияния канделсартана на жесткие конечные точки у больных АГ была получена в исследовании SCOPE. Снижение частоты случаев нефатального инсульта у пожилых больных при приеме канделсартана было четко продемонстрировано в этом исследовании [29]. Это было проспективное рандомизированное двойное слепое параллельное исследование эффективности применения канделсартана у пациентов преклонного возраста (70–89 лет) с умеренной АГ (АД 160–179/90–99 мм рт. ст.). При применении канделсартана по сравнению с плацебо наблюдалось достоверное (на 28%) снижение частоты нефатальных инсультов

($p=0,041$). Кроме этого, выявлена тенденция к снижению частоты развития основных сердечно-сосудистых осложнений на 11% ($p=0,19$) и новых случаев СД на 20% ($p=0,083$). К сожалению, авторы исследования изначально спланировали его таким образом, что подавляющее большинство больных в группе плацебо (84%) параллельно принимали другие антигипертензивные препараты.

В еще одном исследовании (The ACCESS Study) также были продемонстрированы положительные эффекты в отношении ишемии как миокарда, так и мозга при раннем нейрогуморальном торможении на фоне назначения канделсартана в остром периоде инсульта для умеренного снижения АД. Тот факт, что сердечно-сосудистые или цереброваскулярные события не были связаны с АГ, имеет важное клиническое значение [30].

Важная информация о влиянии канделсартана на частоту развития сердечно-сосудистых осложнений была получена в исследовании под эгидой японского института сердца HIJ-CREATE (Heart Institute of Japan Candesartan Randomized Trial for Evaluation in Coronary Artery Disease). Целью исследования была оценка влияния канделсартана у больных ИБС и АГ по сравнению с другими режимами антигипертензивной терапии, в первую очередь с ИАПФ. Срок наблюдения составлял 4,2 года. Первичной конечной точкой было возникновение какого-либо первого эпизода сердечно-сосудистого осложнения. На протяжении наблюдения возникло 552 первичных события: 264 (25,8%) в группе канделсартана и 288 (28,1%) в группе сравнения (отношение риска – ОР 0,89; 95% доверительный интервал – ДИ 0,76–1,06). Никаких существенных отличий не было выявлено между группами в частоте возникновения сердечно-сосудистой смерти (2,7% против 2,4%; ОР 1,14; 95% ДИ 0,66–1,95), нефатального инфаркта миокарда (2,8% против 2,5%; ОР 1,12; 95% ДИ 0,66–1,88) или сердечной недостаточности (3,9% против 4,3%; ОР 0,91; 95% ДИ 0,59–1,40). Новые случаи СД в группе канделсартана наблюдались достоверно реже, чем в группе сравнения (ОР 0,37; 95% ДИ 0,16–0,89). У больных с нарушенной функцией почек (скорость клубочковой фильтрации ниже 60 мл/мин) канделсартан был достоверно более эффективен в предупреждении сердечно-сосудистых осложнений и смерти, чем другой лечебный режим. Также в группе канделсартана не наблюдалось увеличения частоты коронарных событий, как могло бы предполагаться [31].

При использовании канделсартана у больных АГ и хронической болезнью почек I–V стадий отмечались достоверное снижение сердечно-сосудистых осложнений и смерти, более низкая частота встречаемости гиперкалиемии по сравнению с другими БРА II и ИАПФ. В исследовании SECRET показаны эффективность и высокий профиль безопасности канделсартана у больных с пересаженной почкой.

Рекомендации по лечению АГ, основанные на доказательствах для защиты сердца и почек [32], а также для улучшения метаболизма глюкозы, рассматривают БРА II как антигипертензивные средства 1-й линии для больных АГ с СД типа 2 [33]. В исследовании HIJ-CREATE, которое уже упоминалось выше, частота развития СД типа 2 в группе пациентов, получающих канделсартан, составила 1,1%, а в группе пациентов на стандартной терапии без использования БРА II – 2,9% ($p=0,027$) [31]. Интересно, что и в исследовании CHARM (The Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity), целью которого являлась оценка эффективности и профиля безопасности канделсартана у пациентов с ХСН, наблюдалось снижение частоты развития СД типа 2 на 28% в группе канделсартана по сравнению с группой плацебо ($p=0,020$). Было также показано, что у пациентов с АГ и нарушенной толерантностью к глюкозе при лечении канделсартаном улучшаются показатели секреции инсули-

на в ранней фазе. Объяснение этим фактам можно найти в экспериментальных исследованиях на мышах, в которых было выявлено, что кандесартан предотвращает возникновение нарушений толерантности к глюкозе за счет протективных эффектов в отношении прогрессирующего повреждения β -клеток поджелудочной железы [34].

Программа SHARM была одним из наиболее крупных исследований по ХСН и самым полным исследованием с оценкой эффективности и безопасности БРА II при ХСН. Она состояла из трех независимых клинических исследований [35]: SHARM-Alternative (пациенты с фракцией выброса – $\text{ФВ} \leq 40\%$ с непереносимостью ИАПФ, которым был назначен кандесартан) [36], SHARM-Added (пациенты с $\text{ФВ} \leq 40\%$, которым к терапии ИАПФ был добавлен кандесартан) [37] и SHARM-Preserved (пациенты с $\text{ФВ} > 40\%$, получавшие/не получавшие ИАПФ, которым был назначен кандесартан) [38].

Основной результат был получен в исследовании SHARM-Alternative (рис. 1). Было показано, что использование кандесартана в качестве альтернативы ИАПФ при их непереносимости достоверно снижает риск сердечно-сосудистых событий в целом и госпитализации по поводу ХСН на 23% ($p=0,0004$) в течение 34 мес наблюдения. Причем риск госпитализации по поводу ХСН снизился на 32% ($p<0,0001$).

Что же касается применения комбинации ИАПФ и кандесартана, то по результатам исследования SHARM-Added удалось установить, что добавление кандесартана к терапии ИАПФ у пациентов со сниженной ФВ позволяет достоверно ($p=0,008$) снизить процент госпитализированных и количество госпитализаций ($p=0,002$).

Дополнительным основанием к назначению БРА II при АГ и ХСН с сохраненной ФВ может служить тот факт, что в последние годы показания к использованию БРА II постоянно расширяются, и в настоящее время рекомендаций к их назначению больше, чем у ИАПФ [39].

К ранее имевшимся показаниям (диабетическая нефропатия, протеинурия, микроальбуминурия, ХСН, гипертрофия ЛЖ, фибрилляция предсердий, кашель при приеме ИАПФ и т.д.) добавились такие позиции, как ИБС, недиабетическая нефропатия, дисфункция ЛЖ, преклонный возраст. Несомненная польза от использования БРА II при ХСН с сохраненной ФВ была продемонстрирована в исследовании SHARM-Preserved с кандесартаном. Несмотря на то что вероятность развития сердечно-сосу-

дистых событий достоверно не снизилась, было доказано снижение числа госпитализаций по поводу ХСН ($p=0,014$).

В подисследованиях SHARM выявлено, что при ХСН с сохраненной функцией ЛЖ, равно как и ХСН со сниженной функцией ЛЖ, применение кандесартана приводило к снижению частоты возникновения фибрилляции предсердий на 17,7–22% [40].

Суммируя приведенные данные, можно отметить, что сартаны составляют достойную конкуренцию ИАПФ – эталонным РААС-влияющим препаратам. Однако при сопоставимом антигипертензивном эффекте БРА II обладают преимуществами по критериям профиля безопасности, переносимости, способности влиять на тканевую ренин-ангиотензиновую систему и обеспечи-

вать органопroteкцию [11]. Таким образом, результаты завершившихся в последние годы крупномасштабных клинических исследований показали, что БРА являются эффективными и обладающими высоким профилем безопасности препаратами для лечения больных АГ с различными факторами риска, поражением органов-мишеней, наличием коморбидной патологии: СД, почечная дисфункция, ИБС, ХСН.

На сегодняшний день благоприятные эффекты кандесартана у коморбидных пациентов не вызывают сомнения, однако следует признать, что в течение длительного периода времени этот препарат редко применялся в нашей стране из-за достаточно высокой стоимости. С появлением генериков использование кандесартана в широкой клинической

практике стало более доступным. Важным моментом при сравнении оригинальных препаратов с генерическими является исследование биоэквивалентности. На рис. 2 представлены результаты сравнения биоэквивалентности оригинального кандесартана с генерическим препаратом Гипосарт.

Таким образом, на сегодняшний день при использовании в клинической практике сартанов возможен более широкий выбор с применением и генерических препаратов. Одним из таких генериков является Гипосарт (АО «Акрихин») с доказанной биоэквивалентностью оригинальному препарату [15, 41].

Литература/References

1. Статистическая служба Европейского союза (Евростат), доклад «О старении населения в Европе». Всемирная организация здравоохранения, 01.10.2015. / Statisticheskaja sluzhba Evropejskogo soiuza (Eurostat), doklad «O starenii naseleniia v Evrope». Vsemirnaja organizatsiia zdruvookhraneniia, 01.10.2015. [in Russian]
2. Верткин А.Л., Румянцев М.А., Скотников А.С. Коморбидность. Клин. медицина. 2012; 10: 4–11. / Vertkin A.L., Rumiantsev M.A., Skotnikov A.S. Komorbidnost'. Klin. meditsina. 2012; 10: 4–11. [in Russian]
3. Верткин А.Л., Скотников А.С. Лечащий врач. 2009; 4: 61–7. / Vertkin A.L., Skotnikov A.S. Lechashchii vrach. 2009; 4: 61–7. [in Russian]
4. Губанова Г.В., Беляева Ю.Н., Шеметова Г.Н. Коморбидный пациент: этапы формирования, факторы риска и тактика ведения. Совр. проблемы науки и образования. 2015; 6. / Gubanova G.V., Belyaeva Yu.N., Shemetova G.N. Komorbidnyi patient: etapy formirovaniia, faktory riska i taktika vedeniia. Sovr. problemy nauki i obrazovaniia. 2015; 6. [in Russian]
5. Charlson ME, Pompei P, Ales KL et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373–83.
6. Гиляревский 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: ostaiutsia li ingibitory angiotenzinprevrashchaiushchego fermenta preparatami pervogo riada? Consilium Medicum. 2010; 12 (5): 18–23. [in Russian]
7. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al. Task Force Members. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2013; 31 (7): 1281–357.
8. Барышникова Г.А. Сравнительный метаанализ эффективности сартанов при лечении артериальной гипертензии. ПМЖ. Кардиология. 2010; 18 (22). / Baryshnikova G.A. Sravnitel'nyi meta-analiz effektivnosti sartanov pri lechenii arterial'noi gipertenzii. RMZh. Kardiologiya. 2010; 18 (22). [in Russian]
9. Hermida RC, Ayala DE, Vojon A et al. Influence of circadian time of hypertension treatment on cardiovascular risk: result of the MAPEC study. Chronobiol Int 2010; 27: 1629–51.
10. 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-sosudistykh zabolevani: obzor dokazatel'stv. Arterial'naiia gipertenziia. 2011; 4 (18): 114–26. [in Russian]
11. Захарова Н.В., Кузьмина-Крутецкая С.Р. Клиническая фармакология сартанов: класс-эффект и фармакодинамические особенности препаратов. Системные гипертензии. 2011; 7 (3): 12–7. / Zakharova N.V., Kuz'mina-Krutetskaja S.R. Klinicheskaja farmakologiya sartanov: klass-effekt i farmakodinamicheskie osobennosti preparatov. Systemic Hypertension. 2011; 7 (3): 12–7. [in Russian]
12. Морозова Т.Е. Сартаны в лечении больных артериальной гипертензией высокого риска: возможности кандесартана. Системные гипертензии. 2013; 9 (2): 34–9. / Morozova T.E. Sartany v lechenii bol'nykh arterial'noi gipertenziei vysokogo riska: vozmozhnosti kandesartana. Systemic Hypertension. 2013; 9 (2): 34–9. [in Russian]
13. Гиляревский 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]
14. Oparil S. Newly emerging pharmacologic differences in angiotensin II receptor blockers. Am J Hypertens 2000; 13 (1 Pt 2): 188–248.
15. 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. Key features of candesartan application in clinical practice. Consilium Medicum. 2016; 18 (1): 54–9. [in Russian]
16. Le MT, De Bakker JP, Hanyady L et al. Ligand binding and functional properties of human angiotensin AT I receptors in transiently and stably expressed CHO-K1 cell. Eur J Pharmacol 2005; 513 (1–2): 35–45.
17. Остроумова О.Д., Бондарец О.В., Гусева Т.Ф. Преимущества кандесартана в лечении артериальной гипертензии. Системные гипертензии. 2014; 10 (2): 62–6. / Ostroumova O.D., Bondarets O.V., Guseva T.F. The benefits of candesartan usage in the treatment of arterial hypertension. Systemic Hypertension. 2014; 10 (2): 62–6. [in Russian]
18. Lee HY, Hong BK, Chung WJ et al. Phase IV, 8-week, multicenter, randomized, active treatment-controlled, parallel group, efficacy and tolerability of candesartan cilexetil combined with hydrochlorothiazide in Korean adults with stage II hypertension. Clin Ther 2011; 33 (8): 1043–56.
19. Easthope SE, Jarvis B. Candesartan cilexetil in update of its use in essential hypertension. Drugs 2002; 62: 1253–87.
20. Vidi DG, While WB, Ridley E et al and the CLAIM Study Investigators. A forced titration study of antihypertensive efficacy of candesartan cilexetil in comparison to losartan. CLAIM Study II. J Hum Hypertens 2001; 15: 475–80.
21. Hasegawa H, Takano H, Kameda E et al. Effect of switching from telmisartan, valsartan, olmesartan or losartan, to candesartan on morning hypertension. Clin Exp Hypertens 2012; 34 (2): 86–91.
22. Minatoquchi 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.
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; 6 (9): 1195–201.
24. Ogihara T, Nakao K, Fukui T et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. Hypertension 2008; 51 (2): 393–8.
25. Penicka M, Gregor P, Kerekes R et al. Candesartan use in Hypertrophic And Non-obstructive Cardiomyopathy Estate (CHANGE) 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.
26. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289: 2363–9.
27. Kurata A, Nishizawa H, Kihara S et al. Blockade of angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. Kidney Int 2006; 70: 1717–24.
28. Rudzifski W, Swiat M, Tomaszewski M et al. Cerebral hemodynamics and investigations of cerebral blood flow regulation. Nucl Med Rev Cent East Eur 2007; 10: 29–42.
29. 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.
30. Schrader J, Kulschewski A et al. Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors Study Group. The ACCESS Study: evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. Stroke 2003; 34: 1699–703.
31. Kasanuki H, Hagiwara N, Hosoda S et al. Angiotensin II receptor blocker-based vs non-angiotensin II receptor blocker-based 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 (HIJ-CREATE). Eur Heart J 2009; 30 (10): 1203–12.
32. Burnier M. Managing 'resistance': is adherence a target for treatment? Curr Opin Nephrol Hypertens 2014; 23 (5): 439–43.
33. Fliser D, Wagner K, Loss A et al. Chronic angiotensin II receptor blockade reduces (intra)renal vascular resistance in patients with type 2 diabetes. J Am Soc Nephrol 2005; 16: 1135–40.
34. De Rosa ML. Cardio classics revisited – focus on the role of candesartan. Vas Health Risk Management 2010; 6: 1047–63.
35. 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.
36. 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 left ventricular systolic function intolerant to angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Alternative trial. Lancet 2003; 362: 772–6.
37. McMurray JJV, Ostergren J, Swedberg K et al. For the CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left ventricular systolic function taking angiotensin converting enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. Lancet 2003; 362: 767–71.

38. 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 left ventricular ejection fraction: the CHARM-Preserved Trial. *Lancet* 2003; 362: 777–81.
39. Чазова И.Е., Ратова Л.Г. Первое поколение сартанов: есть ли перспективы. Системные гипертензии. 2010; 4: 3–7. / Chazova I.E., Ratova L.G. Pervoe pokolenie sartanov: est' li perspektivy. *Systemic Hypertension*. 2010; 4: 3–7. [in Russian]
40. 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.
41. Добрынина Н.В. Что мы знаем о кандесартане: возможности клинического применения. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 64–6. / Dobrynina N.V. What we know about candesartan: clinical applications. *Consilium Medicum*. 2016; 18 (5): 64–6. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Бернс Светлана Александровна – д-р мед. наук, проф. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: svberns@yandex.ru

Стрюк Раиса Ивановна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. внутренних болезней стоматологического фак-та ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Резистентная vs неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии

Т.В.Адашева[✉], В.С.Задюченко, И.В.Федорова, Н.Б.Шахрай

ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И.Евдокимова» Минздрава России. 127473, Россия, Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

[✉]adashtv@mail.ru

В обзорной статье представлен анализ основных причин резистентности к антигипертензивной терапии и неконтролируемой артериальной гипертензии. Обсуждается тактика подбора комбинированной антигипертензивной терапии. Рассматриваются преимущества 3-компонентной комбинированной терапии, включающей антагонист кальция амлодипин, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента периндоприл и тиазидоподобный диуретик индапамид. Приводится анализ исследований, показывающих эффективность и безопасность фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл.

Ключевые слова: резистентная артериальная гипертензия, фиксированные комбинации, периндоприл, амлодипин, индапамид.

Для цитирования: Адашева Т.В., Задюченко В.С., Федорова И.В., Шахрай Н.Б. Резистентная vs неконтролируемая артериальная гипертензия: тактика назначения антигипертензивной терапии. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 20–25.

Review

Resistant vs uncontrolled arterial hypertension: management

T.V.Adasheva[✉], V.S.Zadionchenko, I.V.Fedorova, N.B.Shakhrai

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

[✉]adashtv@mail.ru

Abstract

In a review article presents an analysis of the main causes of resistance to antihypertensive treatment and uncontrolled arterial hypertension. The article deals with the discussion of the selection of combined antihypertensive treatment. The authors have shown the benefits of 3-component combined therapy consisting of calcium antagonist – amlodipine, angiotensin-converting enzyme inhibitor – perindopril and thiazide-like diuretic – indapamide. The analysis of the study demonstrates the efficacy and safety of fixed dose combination of perindopril/indapamide/amlodipine.

Key words: resistant arterial hypertension, fixed dose combination, perindopril, amlodipine, indapamide.

For citation: Adasheva T.V., Zadionchenko V.S., Fedorova I.V., Shakhrai N.B. Resistant vs uncontrolled arterial hypertension: management. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 20–25.

Несмотря на совершенствование подходов к диагностике, ведению артериальной гипертензии (АГ), постоянную коррекцию тактики назначения антигипертензивной терапии (АГТ), проблема контроля артериального давления (АД) в популяции больных АГ не теряет своей актуальности [1–3]. По данным крупных эпидемиологических исследований, распространенность АГ в российской популяции пациентов не снижается и составляет около 40%. Доля пациентов с целевыми цифрами АД – 27–30% и 14–18% среди женщин и мужчин соответственно [4, 5]. В проспективном эпидемиологическом исследовании (The Prospective Urban Rural Epidemiologic – PURE study, 2012), в котором изучались распространенность, осведомленность и контроль АГ в широкой популяции пациентов в разных странах, также приводятся низкие данные по контролю АГ среди леченых больных – 32,5%. Среди факторов, влияющих на этот показатель, ведущими являются экономический статус страны, место проживания (деревня, город), образование пациентов [6].

Резистентная АГ: определение, классификация

Что мы понимаем под терминами «резистентная» и «неконтролируемая» АГ? В соответствии с современными представлениями в случае недостаточного контроля АГ у каждого конкретного пациента врач должен выполнить определенный алгоритм диагностического поиска, подтвердить истинную резистентность АГ. Пациента с недостижимым целевым уровнем АД на первых этапах анализа

следует относить к категории неконтролируемой АГ, активно выявлять причины недостижения целевых цифр АД и грамотно регулировать назначенную АГТ.

В соответствии с рекомендациями Европейского общества кардиологов 2013 г., «АГ считается резистентной к лечению, если адекватное изменение образа жизни в сочетании с терапией диуретиком и двумя другими антигипертензивными препаратами (АГП) разных классов в адекватных дозах (за исключением антагониста минералокортикоидных рецепторов) не позволяет снизить систолическое (САД) и диастолическое АД (ДАД) до менее 140 и менее 90 мм рт. ст.» [1]. По данным разных авторов, в зависимости от исследуемой популяции, объема проведенного обследования распространенность резистентной АГ значительно варьируется от 5% до 30%, составляя в среднем 10%. Наиболее подробной и удобной с клинической точки зрения является довольно старая классификация резистентной АГ E.Frohlich 1988 г. [7]. Используя эту классификацию, а также текущие национальные и международные рекомендации, попробуем проанализировать алгоритм действия интерниста в клинической ситуации «неконтролируемая АГ».

«Резистентный пациент» (E.Frohlich, 1988)

А. Низкая приверженность к терапии:

1. Образ жизни:

- употребление соли, алкоголя, неспособность снизить массу тела.

2. Лекарственная терапия:

- отказ от приема назначенных препаратов;

- изменение дозировок;
- развитие побочных эффектов.

В. Прекращение терапии.

С. Отказ от дальнейшего наблюдения.

«Резистентный врач»

А. Неадекватное информирование пациента.

В. Неправильный терапевтический режим.

С. Неадекватная оценка потребления натрия (соли).

Д. Неспособность оценить лекарственные взаимодействия.

Е. Неправильный клинический диагноз.

«Резистентная АГ»

А. Псевдорезистентность:

1. «Офисная» гипертензия (гипертензия «белого халата»).
2. Псевдогипертензия.

В. Псевдотолерантность (перегрузка жидкостью и натрием).

С. Истинно резистентная АГ.

«Резистентный пациент»

Недостаточная приверженность пациента терапии, неспособность модифицировать образ жизни являются одними из самых распространенных причин неконтролируемой АГ в популяции. Около 40% пациентов с АГ в течение 1-го года самостоятельно прекращают назначенное лечение [8]. До 50% причин неконтролируемой АГ – сфера ответственности пациента [7]. Основными механизмами повышения ответственности пациента и преодоления некомплаентности традиционно считаются:

- Образование пациента (осознание целей и пользы терапии).
- Увеличение частоты визитов к врачу.
- Самоконтроль АД.
- Минимизация побочных эффектов препаратов.
- Удобный режим приема – 1 раз в день.
- Уменьшение стоимости терапии.

Последние три позиции являются наиболее эффективными и связаны с применением фиксированных комбинаций АГП.

«Резистентный врач»

В реальной клинической практике мы часто встречаемся с пациентами, которые уже получают 2- и 3-компонентную антигипертензивную схему, однако цифры АД далеки от целевых.

Проблема **терапевтической инертности** очень остро стоит в современной гипертензиологии. Несмотря на разработку достаточно четких алгоритмов по ведению АГ в современных рекомендациях, до 50% врачей при целевом уровне АД не предпринимают никаких попыток модификации схемы терапии. Исследование больных с резистентной АГ показало, что среди причин резистентности, связанной с неадекватной лекарственной терапией, на первом месте (58%) был неоптимальный режим лечения, а лекарственная непереносимость или неэффективность препаратов вместе составили лишь 6% [9]. Исходя из этого, упрощение схем терапии и тактики смены неэффективных препаратов поможет в том числе в преодолении терапевтической инертности.

Известно, что одной из частых причин резистентности АГ является объемная перегрузка в связи с избыточным употреблением натрия. Эффекты избыточного употребления соли: **прямые эффекты** (объемозависимые механизмы, повышение чувствительности сосудистой стенки к прессорным агентам, повышение симпатической активности), **опосредованное воздействие** (нивелирование АД-снижающих эффектов АГП). Поэтому включение в схему

терапии пациентов с неконтролируемой АГ диуретиков и регулирование их доз являются обязательными в тактике ведения пациентов.

Несколько слов в пользу комбинированной АГТ

При наличии неконтролируемой АГ, если пациент уже находится на комбинированной 2-компонентной схеме, в соответствии с текущими рекомендациями возможны следующие сценарии:

- добавление 3-го препарата к двойной фиксированной или свободной комбинации (от 2 до 5 таблеток в сутки);
- увеличение дозы используемых препаратов до максимальной (риск побочных эффектов);
- смена неэффективной двойной комбинации на другую (будет ли новая 2-компонентная схема эффективной?);
- использование тройной фиксированной комбинации (Трипликсам, «Лаборатории Сервье», Франция).

Последнее представляется предпочтительнее из-за снижения количества принимаемых таблеток, так как использование свободных комбинаций в условиях наращивания интенсивности терапии сопровождается значительным снижением комплаенса, особенно в молодой активной группе пациентов. Известно, что при переходе с однократного на четырехкратный прием лекарственных препаратов приверженность терапии падает с 80 до 50% [10].

Ранний переход к комбинированной АГТ постулирован во всех современных рекомендациях по ведению АГ и не требует дополнительных комментариев. Необходимо обсудить патофизиологическую оправданность раннего назначения комбинированной терапии АГ. Не вызывает сомнений разнообразие патогенетических путей формирования АГ (объемозависимые механизмы, активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы – РААС, вазоконстрикция). С этой точки зрения фиксированная комбинация – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) + тиазидный диуретик (ТД) + антагонист кальция (АК) – представляется наиболее целесообразной и патогенетически оправданной.

Среди преимуществ комбинированной АГТ традиционно отмечаются:

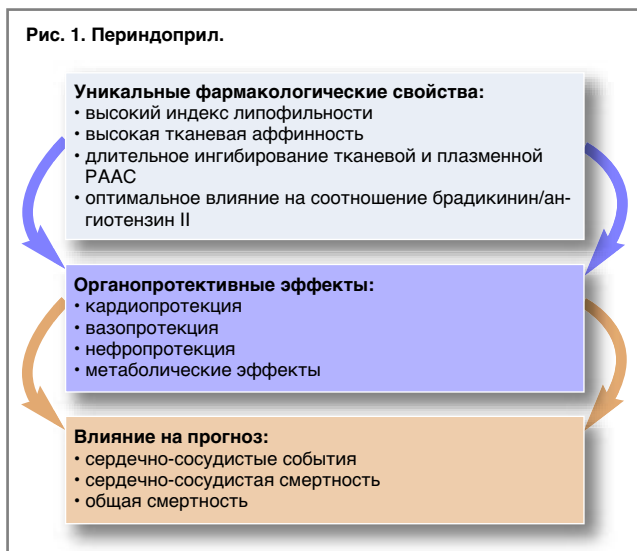
- воздействие на разные патогенетические звенья АГ – потенцирование антигипертензивного эффекта и нивелирование эффекта «ускользания»;
- нейтрализация побочных эффектов препаратов;
- достижение эффективной органопroteкции;
- увеличение приверженности терапии;
- снижение риска сердечно-сосудистых осложнений.

По общемировой статистике, 7 из 10 пациентов с АГ принимают комбинированную терапию, а каждый третий пациент с АГ находится на 3-компонентной схеме [11]. В метаанализе A.Gupta и соавт. 2010 г. (32 331 пациент с АГ) было показано повышение приверженности на 29% и увеличение эффективности АГТ на 30%, а также снижение количества побочных явлений на 20% при применении фиксированных комбинаций [12]. В настоящее время в качестве рекомендации обсуждается возможность одномоментного перехода с неэффективной на другую комбинацию, резкой смены ранее неоптимальной терапии без бесконечного наращивания доз и количества препаратов в первоначальной схеме терапии.

Фиксированная комбинация амлодипин/индапамид/периндоприл

В настоящее время в арсенале практикующего врача представлено ограниченное количество 3-компонентных фиксированных комбинаций АГП. Поэтому определенный интерес представляет появление нового комбинированного препарата Трипликсам (амлодипин/индапамид/периндоприл). Широкая линейка доз этой фиксированной комбинации позволяет индивидуализировать терапию АГ

Рис. 1. Периндоприл.



(амлодипин/индапамид/периндоприл 5/1,25/5; 10/1,25/5; 5/2,5/10; 10/2,5/10 мг в 1 таблетке). Для грамотного подбора терапии врачу необходимо на первом этапе определиться с дозой периндоприла и индапамида (средняя доза 5/1,25 мг или полная доза 10/2,5 мг), а затем подобрать дозу амлодипина (5 или 10 мг).

Комбинированная терапия АГ – кумуляция эффектов или синергическое взаимодействие? В идеальном комбинированном АПГ происходит не кумуляция (сложение) эффектов его компонентов, а синергическое взаимодействие с взаимным усилением позитивных эффектов и нивелированием негативных реакций. Таким препаратом является Трипликсам (амлодипин/индапамид/периндоприл).

Периндоприл: уникальные фармакологические и клинические эффекты

Периндоприл является жирорастворимым ИАПФ с высоким индексом липофильности. Он обладает наиболее высокой тканевой специфичностью среди ИАПФ. Уникальность молекулы периндоприла состоит в способности эффективно блокировать АПФ тканей и сохранять данный эффект в течение наиболее оптимального для терапии АГ промежутка времени (24 ч) [13]. Именно тканевые и внутриклеточные эффекты препарата обеспечивают контроль медленных процессов – ремоделирование, гипертрофия, фиброзирование и т.д. А успешная и длительная блокада тканевых и внутриклеточных РААС обеспечивает органопротективные свойства препарата и, в конечном счете, влияние на прогноз (рис. 1, 2).

Рис. 2. Эффекты периндоприла. Стабилизация атеросклеротической бляшки.



Периндоприл обладает преимуществом по влиянию на соотношение брадикинин/ангиотензин II в сравнении с другими ИАПФ. И если ранее с накоплением брадикинина связывали в основном побочные эффекты ИАПФ (развитие брадикининового кашля), то в настоящее время с увеличением продукции этой молекулы ассоциируют вазопротективные, эндотелийрегулирующие, антиоксидантные, антипролиферативные, антисклеротические, кардиопротективные свойства ИАПФ, а также антиапоптотические свойства и способность модулировать функцию стволовых клеток в условиях клеточного повреждения [14–16].

Индапамид

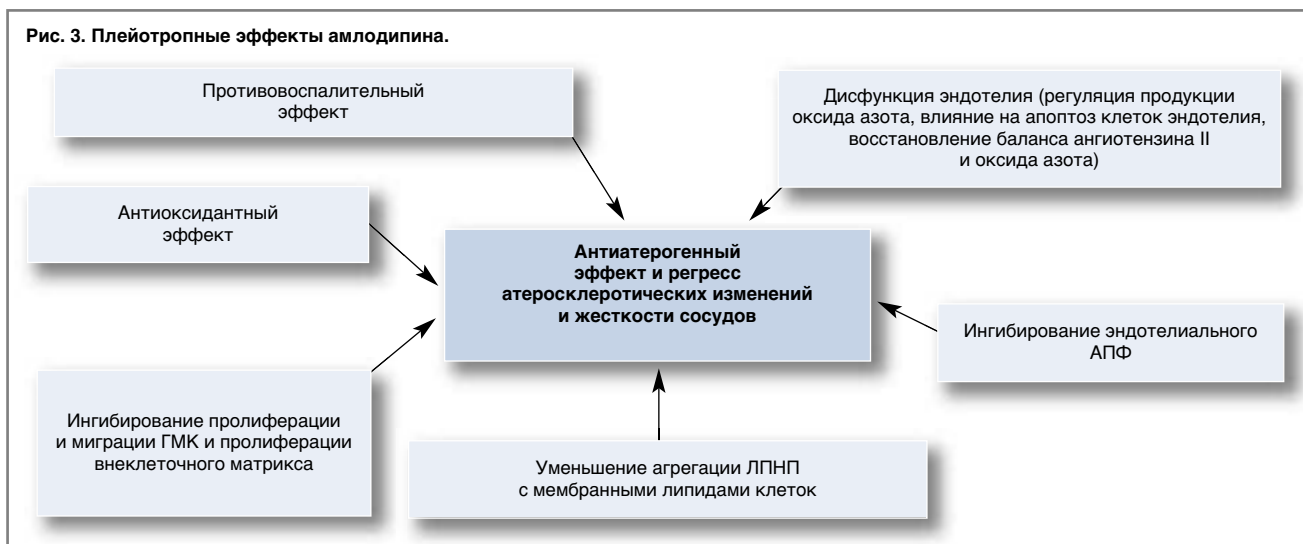
Как известно, индапамид является тиазидоподобным диуретиком с высоким индексом липофильности и тканевого распределения с максимальным количеством плеiotропных эффектов в сравнении с другими представителями этого класса (антиоксидантный, эндотелийрегулирующий эффект), органопротективными свойствами и хорошим доказательным портфолио (влияние на сердечно-сосудистые осложнения и прогноз) [17–20] (рис. 3).

Амлодипин

Уникальными фармакологическими свойствами амлодипина являются:

- Высокая липофильность.
- Высокий коэффициент вазоселективности.
- Незначительная нейрогуморальная активация из-за медленного наступления эффекта (нет влияния на частоту сердечных сокращений).
- Высокая биодоступность (65%).

Рис. 3. Плеiotропные эффекты амлодипина.



- Медленное достижение пика концентрации (6–12 ч).
- Максимальный период полувыведения (40 ч).

Плейотропные эффекты амлодипина представлены на рис. 4. Доказан антиатерогенный эффект препарата, в основе которого – влияние на воспаление, пролиферацию гладкомышечных клеток (ГМК) сосудов и внеклеточного матрикса, апоптоз эндотелиальных клеток. Антиатерогенное и антигипертензивное действие препарата связано прежде всего с высокой липофильностью и положительным зарядом молекулы, что обеспечивает возможность вступать в прочное физико-химическое взаимодействие с фосфолипидами мембран клеток и длительно взаимодействовать с кальциевыми каналами. Высокая концентрация амлодипина уменьшает агрегацию липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с мембранными липидами клеток, что ведет к уменьшению повреждения клеток, дисфункции эндотелия и воспаления, связанных с атеросклерозом (см. рис. 4) [21–23].

Таким образом, можно говорить о синергическом (мультипликативном) не только антигипертензивном, но и патофизиологическом взаимодействии периндоприла, индапамида и амлодипина (рис. 5). Широкий спектр доказанных эффектов, а также влияние на сердечно-сосудистые осложнения, сердечно-сосудистую и общую смертность позволяет отнести эти препараты к лучшим в своих классах.

Препараты периндоприл, индапамид, амлодипин были хорошо изучены в многочисленных исследованиях, в которых были подтверждены:

- антигипертензивная эффективность;
- органопротекция;
- влияние на риск развития сердечно-сосудистых осложнений (рис. 6).

В Британских рекомендациях по АГ (BHS/NICE 2011, обновление 2016) комбинация ИАПФ/АК/диуретик находится на третьей ступени АГТ и назначается при неэффективности 2-компонентной схемы. Если эта 3-компонентная схема в полных дозах оказывается неэффективной, то АГ признается резистентной и далее терапия оптимизируется путем добавления антагонистов минералокортикоидных рецепторов, α -, β -адреноблокаторов на фоне поиска конурирующих причин резистентности (рис. 7) [24].

Клинические исследования фиксированной комбинации амлодипин/индапамид/периндоприл (Трипликсам)

В настоящее время уже проведены исследования, позволяющие судить об эффективности и преимуществах данной фиксированной комбинации.

Для оценки антигипертензивной эффективности тройной комбинации (периндоприл, индапамид, амлодипин) было проведено исследование PIANIST (Perindopril-Indapamide plus Amlodipine in High Risk Hypertensive Patients), открытое обсервационное многоцентровое исследование, в котором была изучена эффективность комбинации амлодипин/периндоприл/индапамид для лечения АГ у пациентов высокого риска. Целью исследования была оценка эффективности лечения тройной комбинацией АГП для достижения целевого АД у пациентов с неконтролируемой АГ.

В исследование был включен 4731 пациент высокого или очень высокого риска с неконтролируемым АД на фоне терапии. Продолжительность исследования составила 4 мес. Среднее исходное офисное АД составило $160,5 \pm 13,3/93,8 \pm 8,7$ мм рт. ст. Основное число больных до включения в исследование принимали 2 АГП и более (75,1%). Через 4 мес терапии среднее офисное АД снизилось на $28,3 \pm 13,5/13,8 \pm 9,4$ до $132,2 \pm 8,6/80,0 \pm 6,6$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). При анализе данных в зависимости от предшествующего лечения показано, что целевые уровни АД были достигнуты у 91% пациентов, ранее получавших

Рис. 4. Плейотропные эффекты индапамида.**Прямой вазодилатирующий эффект:**

- уменьшает внутриклеточное содержание кальция

Улучшение эндотелиальной функции:

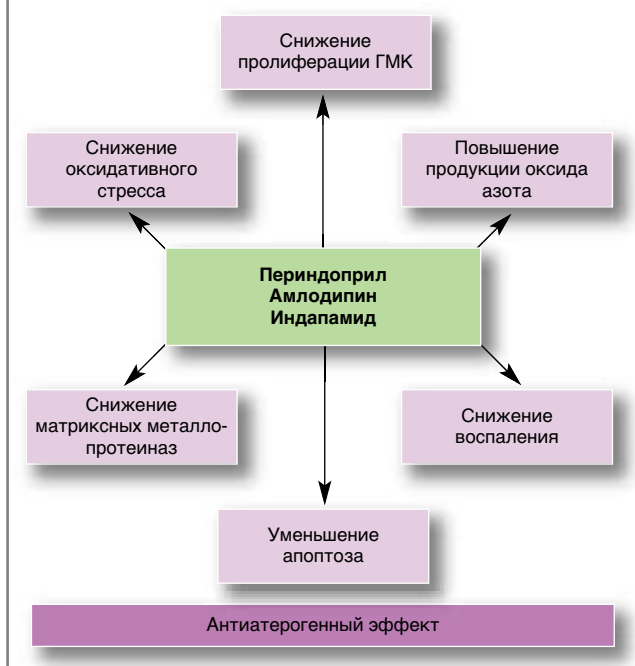
- увеличивает синтез простагландина E_2 и простагличина

Уменьшение патологического ремоделирования сосудов:

- снижает пролиферацию
- подавляет прохождение ГМК клеточного цикла

Антиоксидантные свойства:

- уменьшение продукции свободных радикалов

Антиатеросклеротическое действие**Рис. 5. Синергизм периндоприл + индапамид + амлодипин.**

ИАПФ и гидрохлортиазид, и 81% пациентов, ранее получавших блокатор рецепторов ангиотензина II (БРА) и гидрохлортиазид. В подгруппе из 104 пациентов, которым выполняли суточное мониторирование АД, среднесуточное АД на протяжении 4 мес лечения снизилось с $147,4 \pm 13,8/82,1 \pm 11,9$ до $122,6 \pm 9,1/72,8 \pm 7,4$ мм рт. ст. ($p < 0,0001$). Целевое суточное АД было достигнуто в 72,1% случаев. Нежелательные явления регистрировались редко: отек лодыжек (0,2%), артериальная гипотензия (0,1%), кашель (0,08%) и головокружение (0,08%) [25].

Антигипертензивная эффективность данной тройной комбинации была также подтверждена в проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании PAINТ (Perindopril-Amlodipine plus Indapamide combination for controlled hypertension Nonintervention Trial). В исследование были включены 6088 пациентов (средний возраст $62,8 \pm 11,3$ года; 55% – мужчины) с неконтролируемой АГ на фоне предшествующей АГТ, длительность терапии составила 4 мес. Кроме того, в ходе исследования оценивалось влияние терапии на метаболические показатели. Через 4 мес лечения среднее офисное АД снизилось на $26,7 \pm 13,3/12,9 \pm 9,4$ мм рт. ст. ($p < 0,001$). Амбулаторное мониторирование АД было выполнено у 62 больных. В этой подгруппе больных статистически значимо снижался уровень как САД (с $138,7 \pm 12,5$ до $125,5 \pm 12,8$ мм рт. ст.), так и

Рис. 6. Доказательная база.

Амлодипин

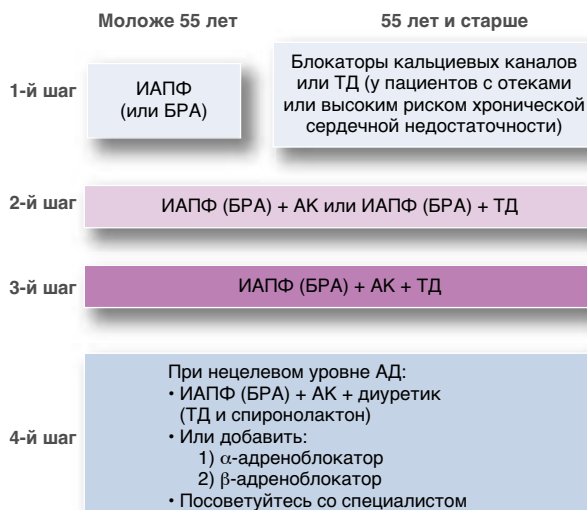
- VALUE
- CAMELOT
- ALLHAT
- ACCOMPLISH
- ASCOT
- PREVENT
- TOMSH

Периндоприл

- EUROPA
- PROGRESS
- ADVANCE

Индапамид

- HYVET
- PATS
- PROGRESS
- ADVANCE

Рис. 7. Национальные Британские рекомендации (BHS/NICE 2011).

ДАД (с $77,5 \pm 11,4$ до $70,4 \pm 8,7$ мм рт. ст.); $p < 0,0001$ для обоих показателей. Целевой уровень САД и ДАД по данным суточного мониторирования АД был достигнут более чем у 70% пациентов. Были подтверждены положительные изменения метаболических показателей на фоне 3-компонентной терапии: общий холестерин снизился с $5,8 \pm 1,1$ до $5,2 \pm 0,9$ ммоль/л, холестерин ЛПНП – с $3,3 \pm 1,1$ до $2,9 \pm 0,9$ ммоль/л, триглицериды – с $2,1 \pm 1,1$ до $1,9 \pm 1,5$ ммоль/л и глюкоза – с $6,3 \pm 1,7$ до $5,9 \pm 1,4$ ммоль/л ($p < 0,0001$ для всех показателей). Следует отметить отличную переносимость препарата у подавляющего большинства пациентов: частота нежелательных явлений составила менее 0,1% (головная боль и приливы) и 0,6% (отеки лодыжек) [26].

В открытом многоцентровом несравнительном наблюдательном исследовании ТРИУМФ также было показано, что переход на оригинальную тройную фиксированную комбинацию АГП (амлодипин/периндоприл/индапамид) значительно повышает эффективность АГТ и позволяет достичь контроля АД у 94% больных АГ через 2 мес терапии в группе пациентов с предшествующей неэффективной 2- и 3-компонентной комбинированной терапией. Эффективность не зависела от ранее проводимой терапии, возраста, пола, факторов риска и ассоциированных клинических состояний. Наблюдался постепенный плавный эффект со снижением АД до целевого уровня в зависимости от исходного уровня без эпизодов гипотонии [27].

Во всех описанных исследованиях была продемонстрирована тактика одномоментной смены неэффективной комбинированной терапии на фиксированную комбинацию амлодипин/периндоприл/индапамид, что значительно упрощает схему лечения (отсутствие периода титрации доз, постепенной смены препаратов в комбинации, добавление третьего препарата) и позволяет достичь целевого АД в среднем через месяц терапии у 72–94% пациентов, значительно улучшает эффективность и переносимость назначенной терапии. Полученные эффекты позволяют

прогнозировать благоприятное влияние терапии препаратом Трипликсам на сердечно-сосудистые события и выживаемость в долгосрочной перспективе.

Заключение

В настоящее время не существует четких алгоритмизированных подходов к подбору многокомпонентных схем АГТ при резистентной АГ. Первостепенное значение в этой ситуации имеют опыт врача, владение искусством комбинирования препаратов из основных и вспомогательных классов, индивидуализация терапии в соответствии с клиническим портретом пациента. Наиболее рациональной с этой точки зрения является комбинация блокатора ИАПФ, блокатора кальциевых каналов и ТД. Применение 3-компонентных фиксированных комбинаций в лечении АГ – один из основных подходов к усовершенствованию терапии АГ и ведению неконтролируемой АГ. Появление на фармацевтическом рынке препарата Трипликсам с широкой и гибкой линейкой дозировок позволит усовершенствовать и упростить АГТ в популяции больных с неэффективной комбинированной терапией и улучшить приверженность лечению у пациентов.

Литература/References

- 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. *J Hypertens* 2013; 31 (7): 1281–357.
- Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *J Hypertension* 2009; 27: 2121–58.
- The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2007; 25: 1105–87.
- Чазова И.Е. и др. Распространенность факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции больных артериальной гипертензией. *Кардиология*. 2014; 10: 4–12. / Chazova I.E. i dr. Rasprostranennost' faktorov riska serdechno-sosudistyx zabolevanii v rossijskoj populatsii bol'nykh arterial'noi gipertoniei. *Kardiologiya*. 2014; 10: 4–12. [in Russian]
- Оганов Р.Г. и др. Эпидемиология артериальной гипертензии в России. Результаты федерального мониторинга 2003–2010 гг. *Кардиоваск. терапия и профилактика*. 2011; 10 (1): 9–13. / Oganov R.G. i dr. Epidemiologiya arterial'noi gipertonii v Rossii. Rezultaty federal'nogo monitoringa 2003–2010 gg. *Kardiovask. terapiia i profilaktika*. 2011; 10 (1): 9–13. [in Russian]
- Chow CK, Teo KK, Rangarajan S et al. PURE (Prospective Urban Rural Epidemiology) Study investigators. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA* 2013; 310 (9): 959–68.
- Frolich ED. Classification of resistant hypertension. *Hypertension* 1988; 11: 1167–70.
- Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC et al. Pattern of persistence with antihypertensive medication in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005; 23: 2093–100.
- Garg JP, Elliot WJ, Folker A et al. RUSH University Hypertension Service. Resistant hypertension revisited: a comparison of two university-based cohorts. *Am J Hypertens* 2005; 18 (5): 619–26.
- Osterberg L, Blaschke T. Adherence to Medication. *N Engl J Med* 2005; 353: 487–97.
- Thoenes M, Neuberger H-R, Volpe M et al. Antihypertensive drug therapy and blood pressure control in men and women: an international perspective. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 336–44.
- Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents, a meta-analysis. *Hypertension* 2010; 55: 399–407.
- Johnston CI, Fabris B, Yamada T. Comparative studies of tissue inhibition by angiotensin converting enzyme inhibitors. *J Hypertension Suppl* 1989; 7 (5): S11–7.
- Paul M, Mehr AP, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006; 86: 747–803.
- Cecconi C, Fox KM, Remme WJ et al. ACE inhibition with perindopril and endothelial dysfunction: results of a substudy of the EUROPA study PERTINENT. *Cardiovasc Res* 2007; 73: 237–46.
- Rodriguez-Granillo GA. Long-term effect of Perindopril on coronary atherosclerosis progression [from the PERindopril's Prospective Effect on Coronary aTherosclerosis by Angiography and IntraVascular Ultrasound Evaluation (PERSPECTIVE) Study]. *Am J Cardiol* 2007; 100: 159–63.
- Pruss T, Wolf PS. Preclinical studies of indapamide, a new 2methylindoline antihypertensive diuretic. *Am Heart J* 1983; 106 (1, Pt 2): 208–11.
- Gosse P, Sheridan DJ, Zannad F et al. Regression of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients treated with indapamide SR 1,5 mg versus enalapril 20 mg: the LIVE study. *J Hypertens* 2000; 18: 1465–75.
- Marre M, Puig JG, Kokot F et al. Equivalence of indapamide SR and enalapril on microalbuminuria reduction in hypertensive patients with type 2 diabetes: the NESTOR study. *J Hypertens* 2004; 22: 1613–22.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г., Петров Е.А. Влияние индапамида на уровень радикалов кислорода, продуцируемых фагоцитами крови пациентов с сердечной недостаточностью. *Рос. кардиол. журн.* 2012; 4: 43–7. / Astashkin E.I., Glezer M.G., Petrov E.A. Vlianie indapamida na uroven' radikalov kisloroda, produtsiruemykh fagotsitami krovi patsientov s serdechnoi nedostatochnost'iu. *Ros. kardiolog. zhurn.* 2012; 4: 43–7. [in Russian]
- Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Zafar HI, Armas-Padilla MC. Calcium antagonists and atherosclerosis protection in hypertension. *Am J Ther* 2003; 10 (6): 409–14.
- Mason RP, Rhodes DG, Herbet LG. Reevaluating equilibrium and kinetic binding parameters for lipophilic drugs based on a structural model for drug interaction with biological membranes. *J Med Chem* 1991; 34 (3): 869–77.
- Phillips JE, Mason RP. Inhibition of oxidized LDL aggregation with a charged calcium antagonist amlodipine: role of electrostatic interactions. *Atherosclerosis* 2003; 168 (2): 239–44.
- BHS-NICE. Guidelines. Clinical management of primary hypertension in adults 2011. Updated April 2016. <http://www.nice.org.uk>
- Toth K. PIANIST Investigators. Antihypertensive efficacy of triple combination plus amlodipine in risk hypertensive patients. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14 (2): 137–45.
- Páll D, Szántó, Szabó Z. Triple combination therapy in hypertension: the antihypertensive efficacy of treatment with perindopril, amlodipine, and indapamide SR. *Clin Drug Investig* 2014; 34: 701–8.
- Efficiency of the combined treatment of arterial hypertension in Ukraine: results of the TRIUMF multicenter study M.I.Lutay, on behalf of the TRIUMF multicenter study group. *Український кардіол. журн.* 2016; 4: 17–28.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Адашева Татьяна Владимировна – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова». E-mail: adashtv@mail.ru

Задичоненко Владимир Семенович – д-р мед. наук, проф. каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Федорова Ирина Владимировна – канд. мед. наук, ассистент каф. поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Шахрай Наталья Борисовна – канд. мед. наук, ассистент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «МГМСУ им. А.И.Евдокимова»

Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии

Н.В.Дроботья^{✉1}, Л.В.Арутюнян¹, А.А.Пироженко²

¹ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России. 344022, Россия, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29;

²ГБУ Ростовской области «Областная клиническая больница №2» Минздрава России. 344029, Россия, Ростов-на-Дону, ул. 1-й Конной Армии, д. 33

[✉]drobotya@yandex.ru

Цель – изучить частоту распределения генотипов и аллелей полиморфизмов некоторых генов у больных артериальной гипертензией (АГ) и оценить возможность подбора антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных генотипических особенностей.

Материал и методы. В основу работы положены результаты исследования 44 больных АГ и 20 здоровых лиц. Изучение полиморфизма генов AGT, ADD1, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3 проводилось путем амплификации соответствующих участков генов методом полимеразной цепной реакции.

Результаты. Обнаружена ассоциация более высокого риска развития АГ с полиморфизмом генов AGT, AGTR2 и NOS3. С учетом выявленного полиморфизма генов проведена оценка возможности назначения в качестве начальной антигипертензивной терапии ингибитора ангиотензинпревращающего фермента.

Выводы. Наиболее часто у пациентов с АГ встречается носительство полиморфных вариантов генов, контролирующих разные звенья ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Своевременное назначение препарата, подавляющего активность ангиотензинпревращающего фермента, оказывает положительное влияние на сердечно-сосудистое ремоделирование, уменьшает риск развития осложнений на фоне гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, генетический полиморфизм, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.

Для цитирования: Дроботья Н.В., Арутюнян Л.В., Пироженко А.А. Роль определения генетического полиморфизма в патогенезе артериальной гипертензии с целью индивидуализации медикаментозной терапии. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 26–30.

Original Article

The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy

N.V.Drobotya^{✉1}, L.V.Arutyunyan¹, A.A.Pirozhenko²

¹Rostov State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344022, Russian Federation, Rostov-on-Don, per. Nakhichevanskii, d. 29;

²Rostov region federal state budget institution regional clinical hospital №2 of the Ministry of Health of the Russian Federation. 344029, Russian Federation, Rostov-on-Don, ul. 1-st Konnoi Armii, d. 33

[✉]drobotya@yandex.ru

Abstract

Aim: to research the frequency of genotypes and alleles of the polymorphisms some genes distribution in patients with arterial hypertension (AH) and to assess the possibility of antihypertension therapy with regard to individual genotypic features.

Materials and methods. The basis of work is investigation of 44 patients with AH and 20 healthy individuals. The investigation of AGT, ADD1, AGTR1, AGTR2, CYP11B2, GNB3, NOS3 genes polymorphism was carried out by amplification the relevant parts of genes with the method of polymerase chain reaction.

Results. It was found the association of higher risk of AH development and AGT, AGTR2 and NOS3 genes polymorphism.

Conclusion. More frequently patients with AH may be carrier of polymorphic genes, which control different units of the renin-angiotensin-aldosterone system. Duly medicine prescriptions, which depress the activity of angiotensin-converting enzyme, affects on cardiovascular remodeling, reduces the risk of AH complications development.

Key words: arterial hypertension, genetic polymorphism, renin-angiotensin-aldosterone system, inhibitor of angiotensin-converting enzyme.

For citation: Drobotya N.V., Arutyunyan L.V., Pirozhenko A.A. The role of the genetic polymorphism determination in arterial hypertension pathogenesis with the aim of individualization medical therapy. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 26–30.

Артериальная гипертензия (АГ) является многофакторным заболеванием, существенную роль в патогенезе которого наряду с экзогенными факторами в настоящее время отводят генетическому полиморфизму.

Генетический полиморфизм – это результат мутации, вследствие которого происходит замена одного нуклеотида на другой, это так называемые точечные однонуклеотидные полиморфизмы (single nucleotide polymorphism – SNPs). К настоящему времени выявлено более 1500 генов, продукты которых могут прямо или косвенно участвовать в сложном патогенезе АГ.

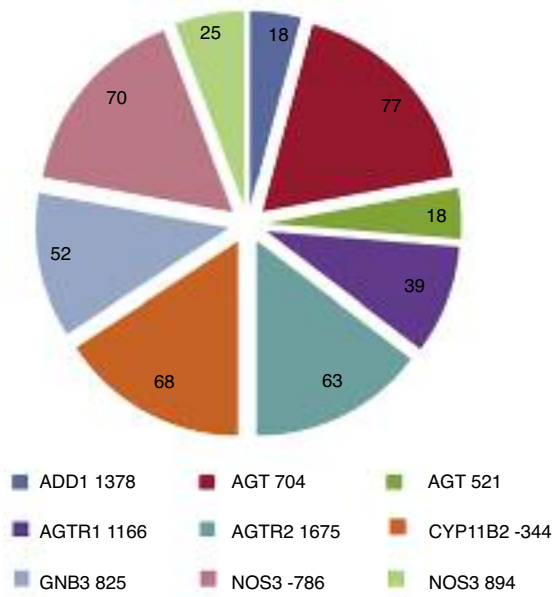
Известно, что в большинстве случаев многофакторная природа АГ обусловлена генетическим полиморфизмом

ренин-ангиотензин-альдостероновой (РААС) и брадикининовой систем. Эти заключения основываются на многочисленных исследованиях по изучению ассоциации АГ с полиморфными вариантами соответствующих генов [1].

При исследовании связи генетических факторов при АГ с особенностями течения, развитием осложнений и эффективностью терапии было показано, что наибольшее значение имели гены, кодирующие компоненты РААС [2].

Многочисленные исследования [3–9] подтверждают связь полиморфных маркеров генов ангиотензиногена (AGT), ангиотензиновых рецепторов 1-го типа (AGTR1),

Рис. 1. Частота распределения генов-кандидатов, их гетерозигот и мутаций гомозигот у больных АГ (%).



ангиотензиновых рецепторов 2-го типа (AGTR2) и альдостеронсинтазы (CYP11B2) с наследственной отягощенностью по АГ. Однако ассоциация тех или иных полиморфных маркеров с АГ, выявленная в небольших популяциях, не всегда совпадает с данными, полученными в больших группах. Наблюдаются значительные расовые и этнические различия в частоте встречаемости генотипов и аллелей, что делает значимым исследование в различных популяционных группах.

Выявление генов-кандидатов, кодирующих определенные звенья РААС, поможет оптимизировать выбор антигипертензивной терапии на начальных этапах лечения АГ в пользу препаратов, подавляющих активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ).

Ряд исследований доказывают эффективность назначения антигипертензивных препаратов с учетом роли полиморфизма генов [10, 11].

Учитывая данные крупных метаанализов, ингибиторы АПФ (ИАПФ) вызывают доказанное снижение общей и сердечно-сосудистой смертности, сердечно-сосудистых осложнений (ССО) у пациентов с АГ и больных высокого риска [12, 13]. В России наиболее принимаемые пациентами антигипертензивные препараты относятся к классам ИАПФ (27,8%), β-адреноблокаторов (21,7%), диуретиков (15,7%), антагонистов кальция (11,3%) и блокаторов рецепторов ангиотензина II (10,7%), фиксированным комбинациям – 10,8% [14]. По данным фармакоэпидемиологических исследований АГ, наиболее широко применяемой является комбинация ИАПФ с диуретиком [15]. Тем не менее выбор антигипертензивного препарата для конкретного пациента нередко носит эмпирический характер. В связи с этим остается актуальным поиск новых маркеров, которые помогут в понимании механизмов развития заболевания и в выборе наиболее эффективной и индивидуальной терапии на начальном этапе лечения с целью уменьшения риска развития ССО в будущем.

Цель исследования: изучить частоту распределения генотипов и аллелей SNPs 704 T>C и 521 C>T гена AGT, 1166 A>C гена AGTR1 и 1675 G>A гена AGTR2, 825 C>T гена GNB3, 786 T>C и 894 G>T гена NOS3 у пациентов при АГ и у здоровых лиц и оценить возможность подбора антигипертензивной терапии с учетом индивидуальных генотипических особенностей.

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты исследования 44 больных АГ: 18 (40,9%) мужчин и 26 (59%) женщин, проходивших обследование и лечение в стационаре. Средний возраст больных составил $54,4 \pm 1,7$ года, средняя длительность заболевания – $8,5 \pm 1,1$ года. Диагноз АГ, степень и группа сердечно-сосудистого риска установлена на основании рекомендаций по АГ Всероссийского научного общества кардиологов. В настоящее исследование не включались лица с подозрением на вторичный характер АГ, с нестабильной стенокардией, инфарктом миокарда или инсультом, перенесенным менее 3 мес назад, клапанными пороками сердца, выраженной патологией печени и почек, а также с онкологическими заболеваниями.

Контрольную группу составили 20 человек, не имеющих клинических проявлений АГ.

Определение уровня артериального давления (АД) у больных АГ производили несколькими способами: в стационаре или во время контрольных визитов к врачу (клиническое АД), в условиях самоконтроля АД пациентами в течение дня (СКАД) и методом суточного мониторирования АД с помощью прибора «Врлаб», Россия (СМАД). В комплекс динамического обследования больных были включены ультразвуковое исследование сердца (прибор Acuson-128X фирмы «Acuson Corporation», США) и определение жесткости стенки артерий (диагностический прибор VIASYS plus PCA2).

Определение полиморфизма АГ осуществлялось на амплификаторе ДТ-96 (производство компании «ДНК-Технология», Россия) на основании полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. В результате исследования определяли 9 вариантов SNPs: ADD1 (G1378T) – кодирует α-субъединицу белка аддуцина, который регулирует активность (Na^+ , K^+)-аденозинтрифосфатазы (натрий-калиевой аденозинтрифосфатазы), участвующую в переносе ионов натрия и калия через мембрану эпителия почек. AGT (T704C), AGT (C521T) – кодируют белок ангиотензиногена, регулирующий образование ангиотензина II (АТ II), который является основным компонентом в реализации факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. AGTR1 (A1166C) – кодирует белок-рецептор к АТ II 1-го типа, активация которого приводит к вазоспазму, пролиферации гладкомышечных клеток и утолщению меди сосудистой стенки. AGTR2 (G1675A) – кодирует белок – рецептор к АТ II 2-го типа, активация которого приводит к вазодилатации, повышению натрийуреза, усилению апоптоза, сдерживающего пролиферативный эффект стимуляции АТ₁-рецепторов. CYP11B2 (C344T) – ген альдостеронсинтазы – контролирует уровень альдостерона, который в свою очередь усиливает реабсорбцию натрия и воды в почках, что приводит к увеличению объема внеклеточной жидкости и объема циркулирующей крови. GNB3(C825T) – кодирует гуанин нуклеотидсвязывающий белок β₃ (GNB3), β-субъединицу G-белка, который служит посредником передачи сигнала, контролирующего тонус сосудов и пролиферацию многих типов клеток, от рецептора в клетку. NOS3 (T786C), NOS3 (G894T) – ген эндотелиальной NO-синтазы – обеспечивает синтез оксида азота (NO) в эндотелии, который участвует в регуляции сосудистого тонуса, в процессах тромбообразования и атерогенезе.

Статистический анализ данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Полученные результаты и их обсуждение

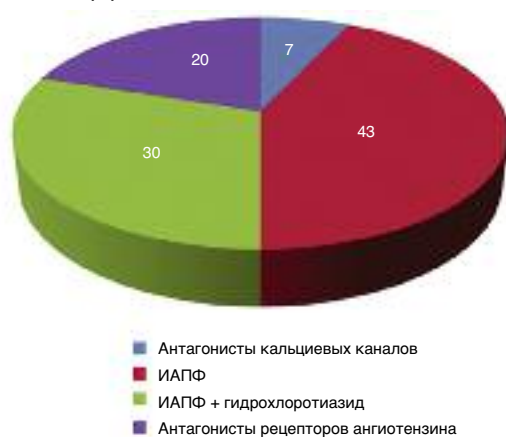
Для оценки ассоциации соответствующих генов-кандидатов с повышением АД были обследованы 44 больных, из них 1-я степень АГ была выявлена у 7 (16%) человек, 2-я – у 20 (45%) человек, 3-я – у 17 (39%) человек. На фоне АГ у 12 (27%) больных имела место ишемическая болезнь серд-

Таблица 1. Частота распределения генов-кандидатов, их гетерозигот и мутаций гомозигот у больных АГ и в контрольной группе

Ген	Больные АГ (n=44)		Контрольная группа (n=20)		p
	абс.	%	абс.	%	
ADD1 1378	8	18	2	10	НД
AGT 704	34	77	12	60	0,0005
AGT 521	8	18	10	50	НД
AGTR1 1166	17	39	15	75	НД
AGTR2 1675	28	64	12	60	0,0026
CYP11B2 -344	30	68	13	65	НД
GNB3 825	27	61	16	80	НД
NOS3 -786	31	70	7	35	0,0015
NOS3 894	11	25	9	45	НД

Примечание. Здесь и далее в табл. 2 и 4 НД – различия не достоверны.

Рис. 2. Терапия, получаемая пациентами до включения в исследование (%).



ца, у 5 (11%) – постинфарктный кардиосклероз, ранее перенесенное нарушение мозгового кровообращения наблюдалось у 2 (4,5%) пациентов. Многие пациенты имели отягощенный семейный анамнез по АГ (59%).

Нами проведен анализ частоты встречаемости генов-кандидатов, их гетерозигот и мутаций гомозигот среди больных АГ. При оценке частоты распределения изученных нами генов (рис. 1) оказалось, что гены, кодирующие разные звенья РААС (AGT: 704, AGT: 521, AGTR1: 1166, AGTR2: 1675, CYP11B2: -344), встречались чаще генов-кандидатов, регулирующих эффекты эндотелиальных факторов (NOS3: -786, 894), участвующих в мембранном ионном транспорте и передаче рецепторного сигнала в клетку (гены GNB3: 825, ADD1: 1378). При этом у одного и того же пациента имело место сочетание нескольких полиморфных вариантов соответствующих генов, что, по мнению ряда авторов, является причиной резистентности к антигипертензивной терапии.

Для оценки ассоциации полиморфных маркеров с АГ в рамках нашего исследования проведен анализ частоты встречаемости генов в выборке и у здоровых лиц. В табл. 1 представлены данные о частоте распределения генов-кандидатов, ассоциированных с АГ.

При сравнении частоты распределения полиморфных маркеров соответствующих генов в исследуемых группах оказалось, что развитие АГ статистически достоверно ассоциировано с носительством генов, регулирующих различные звенья РААС: AGT 704, AGTR2 1675 и гена, регулирующего эффекты эндотелиальных факторов: NOS3 -786.

В процессе исследования нами также проведен анализ частоты встречаемости генотипов и аллелей генов, ассоциированных с АГ (табл. 2).

Таблица 2. Частота распределения генотипов и аллелей генов AGT 704, AGTR2 и NOS3 -786

	Больные АГ (n=44)		Контрольная группа (n=20)		p	Отношение рисков (ДИ)
Полиморфный маркер T704C гена AGT						
Генотипы						
	абс.	%	абс.	%		0,54 (0,28–0,71)
ТТ	10	23	7	35	НД	
ТС	11	25	10	50	НД	
СС	23	52	3	15	0,019	
Аллели						
	абс.	%	абс.	%		1,54 [1,30–2,55]
Т	31	35	24	60	НД	
С	57	65	16	40%	0,0003	
Полиморфный маркер G1675A гена AGTR2						
Генотипы						
	абс.	%	абс.	%		1,30 (1,23–3,44)
GG	16	36	8	40	НД	
GA	8	18	9	45	НД	
AA	20	45	3	15	0,023	
Аллели						
	абс.	%	абс.	%		1,87 (1,29–2,69)
G	40	45	25	62	НД	
A	48	54	15	38	0,00015	
Полиморфный маркер T786C гена NOS3						
Генотипы						
	абс.	%	абс.	%		0,89 (0,30–2,46)
ТТ	13	30	8	40	НД	
ТС	23	52	11	55	НД	
СС	8	18	1	5	0,014	
Аллели						
	абс.	%	абс.	%		1,67 (1,45–2,98)
Т	49	56	27	67	НД	
С	39	44	13	32	0,0002	

При сравнении частоты распределения генотипов и аллелей соответствующих генов оказалось, что достоверно более часто у больных АГ встречаются аллель С полиморфного маркера T704C гена AGT, генотип AA и аллель А полиморфного маркера G1675A гена AGTR2 и аллель С полиморфного маркера T786C гена NOS3.

Таблица 3. Динамика показателей клинического АД и СКАД на фоне антигипертензивной терапии			
Показатель, мм рт. ст.	Исходно	Через 6 мес	p
Клиническое САД	163,7±2,1	132,3±1,7*	0,003
Клиническое ДАД	92,1±2,0	73,0±2,9*	0,002
СКАД (САД среднее)	162,4±3,1	133,3±2,1*	0,045
СКАД (ДАД среднее)	90,6±1,2	76,0±1,3*	0,04
СКАД (САД утро)	164,6±3,4	137,8±2,0*	0,002
СКАД (ДАД утро)	90,8±1,3	80,0±1,0*	0,05
СКАД (САД вечер)	160,0±2,8	128,7±1,8*	0,001
СКАД (ДАД вечер)	90,3±1,1	72,0±1,2*	0,002
*Здесь и далее в табл. 4 – значимость различий по сравнению с исходным значением $p < 0,05$. Примечание. Здесь и далее в табл. 4 САД – систолическое АД, ДАД – диастолическое АД.			

При анализе частот распределения генотипов и аллелей других генов-кандидатов достоверных различий в рамках данного исследования получить не удалось.

Доказанное патогенетическое участие РААС в развитии АГ является обоснованием к применению ИАПФ как препаратов основного класса. Поскольку определение генетического полиморфизма у обследованных нами больных АГ позволило выявить носительство генов AGT, AGTR2, их гетерозигот и мутантных гомозигот, для последующего лечения был выбран комбинированный препарат периндоприл А 10 мг + индапамид 2,5 мг (Нолипрел А Би-форте, «Лаборатории Сервье», Франция), который наряду с антигипертензивным действием восстанавливает и улучшает эндотелиальную функцию. Учитывая данное свойство, больным АГ – носителям мутантного гена NOS3 -786 также был назначен данный препарат.

В дальнейшее исследование были включены 30 больных АГ – 11 (37%) мужчин и 19 (63%) женщин. Их средний возраст составил $53,2 \pm 2,0$ года. Предшествующая терапия представлена на рис. 2.

Несмотря на то что до включения в исследование пациенты получали антигипертензивную терапию, исходный уровень клинического (офисного) АД был выше целевого.

Через 6 мес антигипертензивной терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида значения клинического АД, СКАД и показатели СМАД достоверно снизились (табл. 3, 4), а целевого уровня АД достигли (в зависимости от условий измерения) 77–80% больных.

Через 6 мес терапии Нолипрелом А Би-форте по данным ультразвукового исследования сердца у больных АГ регистрировалось статистически достоверное уменьшение толщины межжелудочковой перегородки на 8,7% ($p=0,002$), задней стенки на 5,4% ($p=0,002$) и индекса массы миокарда левого желудочка (ЛЖ) в среднем на $18,2 \pm 2,4$ г/м² ($p=0,003$).

При оценке диастолической функции ЛЖ была выявлена положительная динамика показателей трансмитрального кровотока на фоне проводимой терапии. Так, у больных после лечения достоверно увеличивались скорость раннего наполнения ЛЖ на 6,4% ($p=0,04$) и отношение пиковых скоростей на митральном клапане на 6,3% ($p=0,045$) по сравнению с их исходными значениями, что свидетельствовало об улучшении диастолической функции ЛЖ на фоне терапии.

Одним из важных аспектов патологического ремоделирования сердечно-сосудистой системы у больных АГ является повышение жесткости артериальной стенки. Классический маркер артериальной жесткости – скорость пульсовой волны (СПВ) – является независимым предиктором риска ССО. С этих позиций клинически значимым является факт снижения СПВ в группе больных АГ с $9,5 \pm 0,56$ м/с до $8,0 \pm 1,05$ м/с ($p=0,002$) через 6 мес терапии фиксированной комбинацией периндоприла и индапамида.

Таблица 4. Динамика показателей САД на фоне антигипертензивной терапии.			
Показатель, мм рт. ст.	Исходно	Через 6 мес	p
САД среднее (день)	157,0±2,5	132,0±1,8*	0,03
ДАД среднее (день)	88,1±1,7	85,1±1,7*	0,04
САД среднее (ночь)	142,0±2,4	117,8±1,8*	0,029
ДАД среднее (ночь)	74,1±1,6	64,8±0,85*	0,028
Максимальное САД	178,0±4,1	140,2±2,1*	0,002
Максимальное ДАД	98,5±2,9	83,4±1,9*	0,03
Вариабельность САД (день)	17,3±0,85	13,4±0,36	0,05
Вариабельность ДАД (день)	11,0±0,6	10,0±0,36	НД
Вариабельность САД (ночь)	11,7±0,7	10,1±0,4	НД
Вариабельность ДАД (ночь)	9,9±0,63	8,9±0,47	НД
Среднее пульсовое АД	69,8±1,8	47,8±1,1*	0,04

Таким образом, определение SNPs, ассоциированных с риском развития АГ, может быть использовано для адекватного, патогенетически обоснованного подбора антигипертензивной терапии, что в свою очередь открывает новые возможности индивидуализации лечения больных АГ с целью повышения его эффективности.

Выводы

1. У больных АГ наиболее часто встречается носительство полиморфных вариантов генов, контролирующих разные звенья РААС.
2. Носительство аллеля С полиморфного маркера T704C гена AGT, генотипа AA и аллеля А полиморфного маркера G1675A гена AGTR2 и носительство аллеля С полиморфного маркера T786C гена NOS3 ассоциировано с развитием АГ.
3. Выбор фиксированной комбинации периндоприла и индапамида по результатам определения генетического полиморфизма позволил обеспечить максимально выраженный антигипертензивный, кардио- и вазопротективный эффекты в исследуемой группе больных АГ.
4. Определение генетического полиморфизма у больных АГ дает возможность подбора максимально эффективной антигипертензивной терапии.

Литература/References

1. Naber CK, Siffer W. Genetics of human arterial hypertension. *Minerva Med* 2004; 5 (5): 346–56.
2. Минушкина Л.О. Генетические факторы при гипертонической болезни: связь с особенностями течения, развитием осложнений, эффективностью терапии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2008. / Minushkina L.O. Geneticheskie faktory pri gipertonicheskoi bolezni: svyaz' s osobennostiami techeniya, razvitiem oslozhnenii, effektivnost'iu terapii. Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. M., 2008. [in Russian]
3. Кобалава Ж.Д., Котовская Ю.В., Чистяков Д.А. и др. Клинико-генетические детерминанты гипертрофии левого желудочка у больных эссенциальной гипертензией. *Кардиология*. 2001; 41 (7): 39–44. / Kobalava Zh.D., Kotovskaia Yu.V., Chistiakov D.A. i dr. Kliniko-geneticheskie determinanty gipertrofii levogo zheludochka u bol'nykh essentsial'noi gipertenziei. *Kardiologiya*. 2001; 41 (7): 39–44. [in Russian]
4. Обыденникова О.Н. Исследование роли полиморфизма M235T гена ангиотензиногена в развитии гипертонической болезни у работников локомотивных бригад. *Аспирант. вестн. Поволжья*. 2011; 1–2: 37–9. / Obyedennikova O.N. Issledovanie roli poli-

5. морфизма M235T гена ангиотензиногена в развитии гипертонической болезни у работников локомотивных бригад. *Аспирант. вестн. Поволжья*. 2011; 1–2: 37–9. [in Russian]
6. Плугина М.Ю., Третьякова Т.Б. Опыт применения результатов молекулярно-генетического анализа в лечении артериальной гипертензии. *Урал. мед. журн.* 2010; 5: 123–5. / Plugina M.Yu., Tret'yakova T.B. Opyt primeneniya rezul'tatov molekuliarno-geneticheskogo analiza v lechenii arterial'noi gipertenzii. *Ural. med. zhurn.* 2010; 5: 123–5. [in Russian]
7. Хохлов А.Л., Лилеева Е.Г., Рыбачкова Ю.В. и др. Значение определения полиморфизмов генов, отвечающих за активность ангиотензинпревращающего фермента у больных с артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью для оптимизации стандартов лечения больных артериальной гипертензией. *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2012; 3–4: 41–4. / Khokhlov A.L., Lileeva E.G., Rybachkova Yu.V. i dr. Znachenie opredeleniya polimorfizmov genov, otvечающих за aktivnost' angiotenzinprevrashchayushchego fermenta u bol'nykh s arterial'noi gipertenziei i khronicheskoi serdechnoi nedostatochnost'iu dlia optimizatsii standartov lecheniya bol'nykh arterial'noi gipertenziei. *Problemy standartizatsii v zdoravookhraneni*. 2012; 3–4: 41–4. [in Russian]
8. Сорокина В.Н., Павлючик Е.А., Чак Т.А. и др. Ассоциации полиморфизма M235T гена AGT с артериальной гипертензией у мужчин. *Воен. медицина*. 2016; 39 (2): 56–9. / Sorokina V.N., Pavlushchik E.A., Chak T.A. i dr. Assotsiatsii polimorfizma M235T gena AGT s arterial'noi gipertenziei u muzhchin. *Voen. meditsina*. 2016; 39 (2): 56–9. [in Russian]
9. Котловский М.Ю., Котловская О.С., Якименко А.В. и др. Исследование взаимосвязи мутации M235T гена ангиотензиногена с гипертонической болезнью. *Соврем. проблемы науки и образования*. 2016; 3: 197. / Kotlovskii M.Yu., Kotlovskaya O.S., Yakimenko A.V. i dr. Issledovanie vzaimosvyazi mutatsii M235T gena angiotenzinogena s gipertonicheskoi bolezniu. *Sovrem. problemy nauki i obrazovaniia*. 2016; 3: 197. [in Russian]
10. Савинкова Е.А., Заварин В.В., Мазур Е.С. Генетический полиморфизм в патогенезе и гипертрофии левого желудочка. *Верхневолж. мед. журн.* 2012; 10 (2): 16–21. / Savinkova E.A., Zavarin V.V., Mazur E.S. Geneticheskii polimorfizm v patogeneze i gipertrofii levogo zheludochka. *Verkhnevolzh. med. zhurn.* 2012; 10 (2): 16–21. [in Russian]
11. Лозинский С.Э. Прогнозирование эффективности антигипертензивной терапии у больных с учетом роли полиморфизма рецепторов ангиотензина ATP1. *Кардиология*. 2013; 53 (11): 49–54. / Lozinskii S.E. Prognostirovanie effektivnosti antigipertenzivnoi terapii u bol'nykh s uchedom roli polimorfizma retseptorov angiotenzina ATP1. *Kardiologiya*. 2013; 53 (11): 49–54. [in Russian]
12. Абдуллаева Г.Ж., Турсунова Н.Б., Трутнева Е.И. и др. Антиремоделлирующая эффективность индапамида, ассоциированная с C344T полиморфизмом гена CYP11B2, у пациентов с артериальной гипертензией узбекской национальности. *Кардиология в Беларуси*. 2015; 39 (2): 117–27. / Abdullaeva G.Zh., Tursunova N.B., Trutneva E.I. i dr. Antiremodeliruyushchaya effektivnost' indapamida, assotsirovannaya s C344T polimorfizmom gena CYP11B2, u patsientov s arterial'noi gipertenziei uzbekskoi natsional'nosti. *Kardiologiya v Belarusi*. 2015; 39 (2): 117–27. [in Russian]
13. Savarese G, Costanzo P, Cleland JGF et al. A meta-analysis reporting effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers in patients without heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 131–42.
14. Van Vark LC, Bertrand M, Akkerhuis KM et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors reduce mortality in hypertension: a meta-analysis of randomized clinical trials of rennin-angiotensin-aldosterone system inhibitors involving 158 998 patients. *Eur Heart J* 2012; 33: 4–10.
15. Леонова М.В., Белоусов Ю.Б., Штейнберг Л.Л. и др. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии ПИФАГОР IV (опрос пациентов с артериальной гипертензией). *Системные гипертензии*. 2015; 12 (3): 11–8. / Leonova M.V., Belousov Yu.B., Shteinberg L.L. et al. The results of the pharmacoepidemiological study PIFAGOR IV concerning arterial hypertension (AH patients survey). *Systemic Hypertension*. 2015; 12 (3): 11–8. [in Russian]
16. Леонова М.В., Чурилин Ю.Ю., Чапурин С.А. и др. Фармакоэкономическая оценка влияния терапии нолипрелом на бремя артериальной гипертензии. *Артериальная гипертензия*. 2010; 16 (2): 208–14. / Leonova M.V., Churilin Yu.Yu., Chapurin S.A. i dr. Farmakoeconomicheskaya otsenka vliyaniia terapii noliprelom na bremia arterial'noi gipertenzii. *Arterial'naya gipertenziya*. 2010; 16 (2): 208–14. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дробота Наталья Викторовна – д-р мед. наук, проф., зав. каф. кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: drobotya@yandex.ru

Арутюнян Лиана Варужановна – аспирант каф. кардиологии, ревматологии и функциональной диагностики ФПК и ППС ФГБОУ ВО РостГМУ. E-mail: arutyunyan-1983@bk.ru

Пирожено Анна Александровна – канд. мед. наук, врач-кардиолог кардиологического отделения ГБУ РО ОКБ №2

Возможности периндоприла и ивабрадина у пациентов с гипертонической болезнью в нормализации гемодинамики, дисфункции миокарда и сосудистого эндотелия

О.Ф.Иванова[✉], П.А.Лебедев, И.П.Введенская, М.В.Комарова, Е.В.Паранина

ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет Минздрава России». 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

[✉]doc_olga@bk.ru

Актуальность. Оценка диастолических свойств миокарда левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с гипертоническим сердцем актуальна в связи с тем, что они, формируясь на фоне увеличения массы миокарда ЛЖ, способны прогрессировать, манифестируя клиническим синдромом хронической сердечной недостаточности преимущественно в пожилом возрасте.

Цель – определение эффективности периндоприла и ивабрадина в коррекции артериального давления и темпа сердечных сокращений, а также функциональных параметров миокарда ЛЖ, вазорегулирующей функции эндотелия периферических артерий у пациентов с гипертонической болезнью.

Объект и методы. В исследование включены 43 мужчины в возрасте от 52 до 64 лет с диагнозом «гипертоническая болезнь» без систематического приема гипотензивных препаратов в прошлом, не имеющие клинических признаков хронической сердечной недостаточности, с синусовым ритмом в покое более 75 в минуту. Группу контроля составил 21 мужчина, сопоставимый по возрасту, без отклонений на электрокардиографии и физических признаков болезней сердца. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилось эхокардиографическое обследование, с помощью которого определялись основные параметры в покое. Также использовались методы импульсно-волновой доплерографии пути притока ЛЖ, а в режиме тканевой доплерографии оценивались скорость движения латеральной части кольца митрального клапана и индекс производительности миокарда ЛЖ. Проводилось нагрузочное тестирование на велоэргометре по 2 мин с мощностью 25, 50 и 75 Вт. Функция эндотелия и жесткость системных артерий оценивали методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии. Исследование было разделено на 3 визита: на 1-м пациентам назначался периндоприл (Престариум А, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 10 мг/сут; на 2-м добавлялся ивабрадин (Кораксан, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 7,5 мг 2 раза в день в течение месяца; 3-й визит был завершающим этапом исследования.

Результаты. По данным измерения артериального давления на последнем визите группа больных с гипертонической болезнью не отличалась от контрольной по систолическому и диастолическому давлению лежа, сидя, при нагрузке 25 Вт. Добавление ивабрадина к периндоприлу усилило брадикардический эффект, значительно выровняв группу пациентов с контрольной по частоте сердечных сокращений во всем диапазоне физиологических состояний. Показатель функции эндотелия периферических артерий в ходе наблюдения полностью нормализовался. При исследовании индекса производительности миокарда ЛЖ нами показано, что совершение физической нагрузки и изменение положения тела способны значительно влиять в сторону его увеличения как у здоровых, так и у пациентов с гипертоническим сердцем.

Заключение. Продемонстрированы существенный гипотензивный эффект периндоприла в покое, при динамической нагрузке и эффективность ивабрадина в нормализации темпа сердечных сокращений. Показаны высокая чувствительность фазового миокардиального индекса ЛЖ как маркера левожелудочковой дисфункции, динамические изменения индекса в ответ на нормализацию артериального давления и пульса независимо от массы миокарда ЛЖ, а также возможность нормализации сосудодвигательной функции сосудистого эндотелия периферических артерий, что создает основу для улучшения параметров сосудистой ригидности в последующем.

Ключевые слова: диастолическая дисфункция, фазовый миокардиальный индекс, хроническая сердечная недостаточность, периндоприл, ивабрадин.

Для цитирования: Иванова О.Ф., Лебедев П.А., Введенская И.П. и др. Возможности периндоприла и ивабрадина у пациентов с гипертонической болезнью в нормализации гемодинамики, дисфункции миокарда и сосудистого эндотелия. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 31–37.

Original Article

Possibilities of perindopril and ivabradin in patients with hypertensive disease in the normalization of hemodynamics, myocardial dysfunction and vascular endothelium

O.F.Ivanova[✉], P.A.Lebedev, I.P.Vvedenskaya, M.V.Komarova, E.V.Paranina

Samara State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 443099, Russian Federation, Samara, ul. Chapaevskaia, d. 89

[✉]doc_olga@bk.ru

Abstract

Topicality. Evaluation of diastolic characteristics of the left ventricle (LV) in patients with hypertensive heart is important due to the fact that they are formed at a time of increasing myocardial mass of LV, able to progress, manifesting the clinical syndrome of chronic heart failure mainly in old age.

Aim is to determine the efficacy of perindopril and ivabradine in the correction of blood pressure and contraction heart rate, as well as the functional parameters of LV myocardial function, vasoregulating function of the endothelium of peripheral arteries in patients with hypertensive disease.

Object and methods. The study included 43 men aged 52–64 years with diagnosis of "hypertensive disease" without systematic application of antihypertensive drugs in the past, who had no clinical signs of chronic heart failure, had sinus rhythm more than 75 per minute at rest. The control group included 21 men, comparable in age, without deviation in electrocardiogram and physical signs of heart disease. Echocardiography was performed in all patients included in the study with the help of which the main parameters at rest were defined. We also used Pulse-wave Doppler LV inflow and tissue Doppler mode where we evaluated the movement of the lateral part of the mitral valve ring and phase index of LV. Endurance cycle test was conducted for 2 minutes at 25, 50 and 75 Watts. The function of the endothelium and arterial stiffness were examined by the method of computer based finger-photoplethysmography. The study was divided in-

to 3 visits: on the first visit patients were appointed perindopril (Prestarium® A, Servier) in a dose of 10 mg/day; on the second visit ivabradine (Coraxan®, Servier) in a dose of 7.5 mg twice a day was added for a month; and the third visit was the final stage of the study.

Results. The systolic and diastolic pressure during lying down position, sitting position and under load of 25 watts during the last visit of the group of patients with hypertensive disease did not differ from the control group, according to the results of blood pressure measurement. Ivabradine in addition to perindopril significantly increased the bradycardia effect and the results in investigated group of patients and in the control one were practically the same taking into account heart rate in a wide range of physiological states. Peripheral vascular endothelial function indicator during the observation completely normalized. In the study of phase index of LV we showed that physical activity and changing body position could significantly influence towards the increase, both in healthy people and in patients with hypertensive heart.

Conclusion. We demonstrated significant hypotensive effect of perindopril at rest, and at dynamic load and the efficacy of ivabradine in heart rate normalization. We showed the high sensitivity of phase index of LV as a marker of left ventricular dysfunction, the dynamic changes of the index in response to normalizing the blood pressure and heart rate, regardless of LV myocardial mass, as well as the ability to normalize vasculomotor function of endothelium of peripheral artery, that provided the basis for improving vascular stiffness parameters later.

Key words: diastolic dysfunction, phase myocardial index, chronic heart failure, perindopril, ivabradine.

For citation: Ivanova O.F., Lebedev P.A., Vvedenskaya I.P. et al. Possibilities of perindopril and ivabradin in patients with hypertensive disease in the normalization of hemodynamics, myocardial dysfunction and vascular endothelium. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 31–37.

Клиническое значение диастолической дисфункции миокарда левого желудочка (ЛЖ) определяется участием этого феномена в формировании хронической сердечной недостаточности (ХСН) с сохраненной фракцией выброса (ФВ). Патогенетические особенности данного актуального вида ХСН до сих пор мало изучены, хотя известно, что возраст и артериальная гипертензия (АГ) являются основными предрасполагающими факторами. Морфологической основой диастолической дисфункции является гипертрофия миокарда ЛЖ, которая может быть эффективно уменьшена при должной гипотензивной терапии. Сами параметры диастолы, измеряемые эхокардиографически, трудны для интерпретации в силу их зависимости от параметров давления заполнения, темпа сердечных сокращений и постнагрузки ЛЖ. Представляет интерес изучение их динамики под воздействием препаратов, снижающих артериальное давление (АД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) как в покое, так и под воздействием физической нагрузки (ФН). Нормализация хронотропной функции синусового узла под влиянием ивабрадина – препарата, не влияющего на сократительную функцию миокарда [7], а также АД в этих физиологических условиях предоставляет возможность оценки собственных глобальных свойств миокарда, характеризующих его лузитропную и сократительную функцию.

Цель – определение эффективности периндоприла и ивабрадина в коррекции АД и темпа сердечных сокращений, а также функциональных параметров миокарда ЛЖ, вазорегулирующей функции эндотелия периферических артерий у пациентов с гипертонической болезнью (ГБ).

Объект и методы

В исследование включены 43 мужчины в возрасте от 52 до 64 лет с диагнозом ГБ без систематического приема гипотензивных препаратов в прошлом, не имеющие клинических признаков ХСН, прошедшие клиническое обследование, с синусовым ритмом в покое более 75 в минуту.

Критерием исключения были величина АД < 140 и 90 мм рт. ст., частота сердечного ритма в покое менее 75 в минуту, не синусовый ритм, частые экстрасистолы. Группу контроля составил 21 мужчина, сопоставимый по возрасту, без жалоб на состояние здоровья, отклонений на электрокардиографии и физических признаков болезней сердца. Исследование одобрено этической комиссией Самарской областной клинической больницы им В.Д.Середавина. Все обследованные дали информированное согласие.

Исследование было разделено на три этапа: на 1-м визите определялись исходные эхокардиографические параметры в положении лежа – конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ, конечно-систолический размер ЛЖ, толщина межжелудочковой перегородки (ТМЖП), толщина задней стенки (ТЗС) ЛЖ, диаметр левого предсердия (ЛП). Рассчитывались параметры: индекс массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), г/м²; ин-

декс гипертрофии (ИГ) ЛЖ: $ИГ = (ТЗС + ТМЖП) / КДР$, индекс предсердно-желудочкового отношения равен ЛП/КДР. Все пациенты, включенные в исследование, имели гипертрофию ЛЖ (ГЛЖ), ИММЛЖ > 115 г/м². Поскольку ИГ у каждого больного основной группы был выше 0,42, при ИММЛЖ > 115 г/м² это соответствовало концентрической ГЛЖ. Нами также использовались методы импульсно-волновой доплерографии пути притока ЛЖ, а также в режиме тканевой доплерографии оценивалась скорость движения латеральной части кольца митрального клапана.

Несмотря на ГЛЖ, выявленную у каждого пациента основной группы, признаки диастолической дисфункции, оцененные в соответствии с современными рекомендациями [8], наблюдались не у всех. Увеличение передне-нижнего размера ЛП > 42 мм выявлено у 18 (43%) из них, скорость смещения латеральной части кольца митрального клапана в фазу быстрого наполнения менее 10 см/с – у 16 (37%), соотношение скоростей трансмитрального потока и движения кольца митрального клапана E/Em > 14 – только у 1 пациента, хотя у 15 (35%) человек это соотношение было больше 8, т.е. выше нормы. Методом импульсной тканевой доплерографии латеральной части кольца митрального клапана на аппарате Vivid 7 (GE Healthcare) оценивался индекс производительности миокарда (ИПМ) ЛЖ как сумма фаз изоволюмического сокращения и изоволюмического расслабления, отнесенная к продолжительности периода изгнания ЛЖ. Допплерография с определением данного параметра проводилась также сидя и при выполнении ступенчатой ФН на велоэргометре по 2 мин с мощностью 25, 50 и 75 Вт. Далее всем пациентам в течение 1 мес назначался периндоприл (Престариум А, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 10 мг/сут с целью нормализации АД. На 2-м визите обследование совершалось в том же объеме. Далее продолжалось лечение препаратом периндоприл в той же дозе 10 мг/сут с добавлением ивабрадина (Кораксан, «Лаборатории Сервье», Франция) в дозе 7,5 мг 2 раза в день в течение месяца. Третий визит был завершающим этапом исследования, объем которого соответствовал 1 и 2-му визитам.

Функция эндотелия и жесткость системных артерий оценивали методом пальцевой компьютерной фотоплетизмографии (ФПГ). Регистрацию и обработку объемной пульсовой волны выполняли с помощью сертифицированного фотоплетизмографа «Элдар» [1]. В автоматическом режиме производилась детекция отраженной волны, определялось время ее появления на кривой объемного пульса. Индекс жесткости (ИЖ) определялся как отношение роста обследуемого ко времени отражения пульсовой волны.

Показатель функции эндотелия (ПФЭ) определялся как потокзависимая вазодилатация, выявляемая методом ФПГ, в ходе пробы с ишемией верхней конечности. За показатель функции сосудистого эндотелия принимали

Таблица 1. Параметры ФПГ и эхокардиографии в группе контроля и пациентов с ГБ в динамике

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ИЖ, м/с	10,68±0,21	12,58±0,33	12,75±0,28	12,42±0,30
ПФЭ, %	15,05±0,73	4,09±0,45***	9,18±1,07**	15,00±1,11
КДР, см	4,80±0,11	4,85±0,08	4,77±0,07	4,71±0,07
Конечно-систолический размер, см	3,16±0,14	3,14±0,07	3,05±0,07	3,00±0,06
ФВ, %	64,89±2,44	66,75±1,62	67,91±1,42	68,46±1,42
ТМЖП, см	1,11±0,02	1,47±0,03***	1,43±0,03***	1,42±0,03***
ТЗС ЛЖ, см	0,96±0,02	1,07±0,02	1,08±0,02	1,09±0,02
ИММЛЖ, г/м ²	107,05±3,76	143,59±4,23***	140,38±4,37***	135,03±4,24***
ИГ ЛЖ	0,44±0,02	0,53±0,01***	0,53±0,01***	0,54±0,01***
Диаметр ЛП, см	3,73±0,06	4,41±0,07***	4,31±0,07**	4,28±0,07**
Индекс предсердно-желудочкового отношения	0,79±0,03	0,92±0,02***	0,91±0,02***	0,92±0,02***

** $p<0,01$, *** $p<0,01$ – достоверность различия с группой контроля.**Таблица 2. Параметры трансмитрального потока и скорости движения латеральной части кольца митрального клапана в обследованных группах**

Параметры, см/с	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
Sm ЛЖ	0,10±0,005	0,10±0,004	0,10±0,004	0,10±0,004
Е ЛЖ	0,64±0,03	0,64±0,02	0,61±0,02	0,64±0,02
А ЛЖ	0,62±0,02	0,75±0,03**	0,69±0,02	0,68±0,02
Е/А ЛЖ	1,04±0,07	0,88±0,04*	0,88±0,03	0,93±0,02
Em ЛЖ	0,11±0,007	0,10±0,004	0,10±0,003	0,11±0,003
Am ЛЖ	0,12±0,006	0,13±0,005	0,13±0,005	0,13±0,004
Em/Am ЛЖ	0,97±0,09	0,78±0,04	0,81±0,03	0,81±0,03
Е ЛЖ/Em ЛЖ	6,39±0,49	7,14±0,36	6,42±0,25	6,11±0,21

* $p<0,01$; ** $p<0,001$

Примечание. Sm ЛЖ – пиковая систолическая скорость, Е ЛЖ – волна быстрого наполнения трансмитрального кровотока, А ЛЖ – волна медленного наполнения трансмитрального кровотока, Em ЛЖ – пиковая скорость раннего диастолического расслабления, Am ЛЖ – пиковая скорость в фазу систолы предсердий.

Таблица 3. Параметры САД у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
САД лежа, мм рт. ст.	115,00±0,96	147,07±0,89*	123,58±0,91*	116,62±0,62
САД сидя, мм рт. ст.	117,62±1,00	149,16±0,81*	125,11±0,88*	118,84±0,60
САД 25 Вт, мм рт. ст.	124,90±1,33	164,20±0,59*	134,67±0,85*	126,91±0,84
САД 50 Вт, мм рт. ст.	132,52±1,47	173,71±0,55*	145,82±0,76*	137,02±1,05**
САД 75 Вт, мм рт. ст.	139,52±1,54	189,18±1,01*	156,42±1,07*	148,27±1,37*
ΔСАД 25 Вт, %	8,68±1,13	11,84±0,62	9,13±0,78	8,87±0,67
ΔСАД 50 Вт, %	15,30±1,19	18,33±0,69	18,22±0,90	17,53±0,78
ΔСАД 75 Вт, %	21,39±1,25	28,88±0,73*	26,68±0,69*	27,12±0,94**

Здесь и в табл. 4: * $p<0,001$; ** $p<0,05$ – достоверность различия с группой контроля.

уменьшение амплитуды отраженной волны, в процентах от амплитуды основной волны, на 3-й минуте постокклюзионного кровотока [3].

Результаты и обсуждение

Средний возраст в группе контроля составил 59,10±0,93 года, достоверно не отличаясь от возраста в основной группе – 58,18±0,64. Индекс массы тела в контрольной группе был ниже: 26,12±0,66 кг/м² против 28,98±0,61 кг/м², $p<0,01$, так же как и окружность талии: 87,29±0,84 и 93,04±1,33 см, $p<0,01$, что отражает распространенность хорошо известных метаболических нарушений у пациентов с ГБ.

Эхокардиографические параметры в основной группе, определенные на 1-м визите, также выявили предсказуемые отличия в ИММЛЖ, ИГ, увеличении предсердно-желудочкового соотношения, связанного с увеличением размера ЛП, что очевидно отражает увеличенное диастоличе-

ское АД (ДАД). Типичным также является отсутствие изменений линейных размеров ЛЖ, как в диастолу, так и в систолу в сравнении с контролем, что обеспечило сопоставимую фракцию изгнания. Это подтверждается также отсутствием каких-либо изменений параметра Sm, характеризующего скорость смещения кольца митрального клапана в систолу (табл. 1, 2).

Из табл. 2 следует, что эхокардиографические параметры, отличавшие основную группу от контрольной в начале исследования, хотя и имели некоторую тенденцию к улучшению, изменялись недостоверно как под действием терапии периндоприлом (2-й визит), так и после его комбинации с ивабрадином. Поскольку общий срок терапии не превышал 2 мес, тенденция к уменьшению ИММЛЖ не имела возможности достигнуть достоверных различий, несмотря на значительный гипотензивный эффект в отношении систолического АД – САД (табл. 3) и ДАД (табл. 4).

Таблица 4. Параметры ДАД у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ДАД лежа, мм рт. ст.	73,33±0,93	91,93±0,71*	79,78±0,74*	75,67±0,67
ДАД сидя, мм рт. ст.	75,95±0,82	92,11±0,58*	81,31±0,75*	76,78±0,71
ДАД 25 Вт, мм рт. ст.	79,05±0,66	98,27±0,56*	83,91±0,55*	79,40±0,54
ДАД 50 Вт, мм рт. ст.	83,57±0,70	101,11±0,46*	86,73±0,68**	83,67±0,58
ДАД 75 Вт, мм рт. ст.	86,43±0,92	103,89±0,67*	89,18±0,71	84,96±0,69
ΔДАД 25 Вт, %	8,07±1,42	7,09±0,54	5,49±1,02	5,18±0,93
ΔДАД 50 Вт, %	14,25±1,47	10,17±0,62	9,01±1,07**	10,87±1,07
ΔДАД 75 Вт, %	18,25±2,00	13,19±0,96	12,09±1,15**	12,58±1,20**

Таблица 5. Параметры ЧСС у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)

Параметры	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ЧСС лежа	62,24±1,37	77,25±0,71*	73,93±0,70*	66,47±0,79**
ЧСС сидя	67,10±1,63	80,78±0,80*	77,96±0,74*	68,02±0,84
ЧСС 25 Вт	74,62±1,37	89,13±0,86*	87,20±0,65*	75,93±1,00
ЧСС 50 Вт	82,90±1,00	102,13±1,32*	95,24±0,87*	83,56±1,01
ЧСС 75 Вт	92,86±1,12	115,11±1,21*	105,69±0,97*	91,84±1,25
ΔЧСС 25 Вт, %	10,51±2,30	10,90±1,20	11,25±1,11	10,34±1,39
ΔЧСС 50 Вт, %	24,35±3,08	26,86±1,86	22,14±1,38	22,03±1,39
ΔЧСС 75 Вт, %	39,53±3,64	42,68±1,82	34,27±1,46	35,39±1,48

* $p<0,01$; ** $p<0,001$ **Таблица 6. Параметры ИПМ ЛЖ у пациентов с ГБ исходно (1-й визит), после лечения периндоприлом (2-й визит) и комбинированной терапии периндоприлом и ивабрадином (3-й визит)**

Параметры ИПМ	Контроль	ГБ, 1-й визит	ГБ, 2-й визит	ГБ, 3-й визит
ИПМ лежа	0,34±0,01	0,57±0,02**	0,47±0,02**	0,41±0,02
ИПМ сидя	0,55±0,02	0,71±0,02**	0,62±0,02	0,56±0,02
ИПМ 25 Вт	0,69±0,03	0,75±0,03	0,62±0,02	0,53±0,02**
ИПМ 75 Вт	0,87±0,04	0,92±0,04	0,75±0,03	0,64±0,02
ΔИПМ 25 Вт, %	100,91±11,16	35,24±5,68**	35,39±6,19**	33,28±5,23**
ΔИПМ 75 Вт, %	154,85±13,30	64,12±6,13**	63,24±6,79**	62,39±6,34**

** $p<0,001$

Эти данные документируют хорошо известную гипотензивную эффективность периндоприла как ингибитора ангиотензинпревращающего фермента как в покое, так и при ФН, причем гипотензивная эффективность, достигнутая через 1 мес лечения периндоприлом (2-й визит), продолжала увеличиваться в последующий месяц комбинированной терапии с ивабрадином по всем измеренным параметрам АД ($p<0,001$). В результате по данным измерения АД на последнем визите группа больных с ГБ не отличалась от контрольной по систолическому давлению лежа, сидя, при нагрузке 25 Вт и во всем спектре измерений ДАД. САД при нагрузке 50 и 75 Вт в основной группе было достоверно несколько выше ($p<0,05$), чем контрольные значения, несмотря на достоверное уменьшение в сравнении с предыдущим визитом (см. табл. 3).

В плане нормализации темпа сердечных сокращений также отмечалась последовательная положительная динамика, причем в результате монотерапии периндоприлом (2-й визит). Интересно, что урежение ЧСС отмечалось не только в покое, но и при выполнении ФН. Это подчеркивает плеотропность блокады системы ренин-ангиотензин и косвенное влияние на симпатический тонус. В результате уменьшается нагрузка на миокард и потребность в кислороде при физическом усилии не только за счет гипотензивного эффекта, но и за счет уменьшения избыточной хронотропной активности, на что указывают данные табл. 5. Значения ЧСС в конце каждой ступени нагрузки – 25, 50, 75 Вт хотя и были больше соответствующих показателей

здоровых, но по степени прироста не отличались. Так, у пациентов основной группы исходно (1-й визит) ЧСС во всем диапазоне измерений, выполненных в покое и в ходе велоэргометрии, было выше соответствующих значений группы контроля ($p<0,01$). Добавление ивабрадина к периндоприлу усилило брадикардический эффект, значительно выровняв группу пациентов с контрольной по ЧСС во всем диапазоне физиологических состояний. В положении лежа ЧСС в группе пациентов оставалось достоверно несколько выше (3-й визит). Следует отметить, что выраженный брадикардический эффект ивабрадина, выразившийся в достоверном абсолютном уменьшении ЧСС при мощности 25, 50 и 75 Вт на 3-м визите относительно 2-го визита не сопровождался изменением степени его прироста с каждой ступенью нагрузки. По параметру ΔЧСС 25 Вт (%), ΔЧСС 50 Вт (%), ΔЧСС 75 Вт (%) в течение всего периода исследования основная группа не отличалась от контрольной, что говорит о физиологической нормализации ЧСС и безопасности применения ивабрадина в суточной дозе 15 мг, не вызывающей хронотропной недостаточности по данным нагрузочного тестирования.

Двойное произведение – классический параметр, отражающий работу миокарда ЛЖ и, соответственно, степень потребления миокардом кислорода во время ФН. Он определяется как произведение ЧСС×САД/100. В контрольной группе этот параметр составил на высоте нагрузки 75 Вт: 129,61±2,25 усл. ед., у пациентов исходно 217,97±2,95 усл. ед. (1-й визит), $p<0,001$, с последователь-

ным уменьшением до $165,31 \pm 2,12$ усл. ед., $p < 0,001$ (2-й визит) и $136,27 \pm 2,25$ усл. ед. без достоверных различий с контролем (3-й визит). Таким образом, этот параметр в основной группе уменьшился на 32% от исходного на 2-м визите и на 60% от исходного – на 3-м, иллюстрируя эффект гемодинамической разгрузки периндоприлом в плане уменьшения постнагрузки ЛЖ как в покое, так и при умеренной ФН. Добавление ивабрадина следует оценить как эффективную стратегию, что позволило получить дополнительное снижение двойного произведения на 28% главным образом за счет уменьшения темпа сердечных сокращений во время ФН.

Параметр сосудистой жесткости (ИЖ) в основной группе был существенно выше группы контроля и, несмотря на значительный гипотензивный эффект, не претерпел достоверных динамических изменений (см. табл. 1), обнаруживая положительную тенденцию. Как показано в ряде работ, изменения структуры стенки аорты требуют значительного времени, обратное развитие неочевидно в течение 2 мес настоящего наблюдения. Интерпретацию ИЖ затрудняет еще и его зависимость от величины АД, т.е. при снижении АД его величина уменьшается.

ПФЭ периферических артерий, значительно сниженный исходно в основной группе, в ходе наблюдения полностью нормализовался. Эти данные вполне согласуются с возможностью периндоприла улучшать функцию сосудистого эндотелия и отчасти способны объяснить снижение АД как в покое, так и при ФН. Учитывая многочисленные данные о связи свойств сосудистого эндотелия периферических артерий со свойствами эндотелия артерий мозга и сердца, этот эффект является основой кардио- и церебропротекции [1].

Анализ динамики доплеровских показателей в основной группе (см. табл. 2) выявил достоверное уменьшение скорости трансмитрального потока в систолу ЛП (А) у пациентов на 2 и 3-м визитах ($p < 0,01$) по сравнению с исходными параметрами. Этот же параметр был единственным, обнаружившим достоверные отличия на 1-м визите от контрольной группы. Вероятно, это свидетельствует об определенном улучшении лузитропной функции ЛЖ, уменьшении предсердного вклада. Все же наиболее значимые параметры, например E_m и E/E_m , никакой динамики не имели. Поэтому совершенно обоснованным может быть вывод о низкой чувствительности общепринятых доплеровских параметров в оценке внутрисердечной гемодинамики в ответ на лечение гипотензивными средствами в течение раннего периода – нескольких месяцев при отсутствии достоверного уменьшения массы миокарда ЛЖ.

В 1995 г. С. Теi [10] был предложен параметр, характеризующий длительность фаз сердечного цикла, в течение которых не происходит перемещения крови, – фазы изоволюмического сокращения и фазы изоволюмического расслабления к продолжительности фазы изгнания крови в аорту. Данный показатель получил значительное распространение, учитывая его связь с систолической и диастолической дисфункцией миокарда ЛЖ. В последнее время стало ясно, что традиционное определение ФВ не является чувствительным параметром, способным охарактеризовать небольшое ухудшение сократительной способности ЛЖ, которое распространено среди пациентов с ХСН с сохраненной ФВ [5]. Использование ИПМ ЛЖ как универсального в ситуации, когда способность к сокращению ЛЖ в определенной степени скомпрометирована, имеет преимущества. Например, при систолической дисфункции снижается скорость нарастания внутрижелудочкового давления, увеличивается период изоволюмического сокращения, к тому же укорачивается период изгнания. С другой стороны, при ухудшении свойств релаксации увеличивается фаза изоволюмического расслабления, что опять-таки приводит к увеличению этого показателя. В целом данный

индекс оценивается как высокочувствительный, способный выявить даже изменения функции ЛЖ при старении [9], а также те, что связаны с метаболическим синдромом как таковым, даже у пациентов без АГ, гипертрофии миокарда. Действительно, наши пациенты имели избыточную массу тела и ожирение в сравнении с группой контроля, и, возможно, метаболический синдром вносил вклад в патогенез диастолических расстройств как таковой. Тем не менее мы можем уверенно говорить, что снижение АД, также как и нормализация темпа сердечных сокращений, благоприятно влияет на приближение этого показателя к нормальным величинам, как это следует из табл. 6. Однако даже при нормализации ЧСС и АД этот индекс, измеренный в положении лежа, был значимо выше (на 20%) на 3-м визите в сравнении с контролем.

В литературе подтверждено значение этого индекса в оценке диастолических свойств у пациентов с АГ [4], доказана его связь с ИММЛЖ. Нами также подтверждено его значительное увеличение в состоянии покоя у гипертензивных пациентов основной группы исходно. Так же, как в работе Ю.А.Васюк и соавт. [2], при снижении АД нами отмечено уменьшение ИПМ ЛЖ. Авторы объясняют этот эффект тем, что улучшаются диастолические свойства миокарда. Другим объяснением может быть влияние постнагрузки на фазы сердечного цикла, т.е. самого АД. Клиническую значимость обсуждаемого показателя демонстрирует объемное проспективное исследование с участием 1915 пациентов с АГ, в котором было впервые установлено независимое прогностическое значение на сердечно-сосудистые осложнения и исходы [6]. Наши результаты подтверждают точку зрения авторов о том, что патологические значения индекса могут быть выявлены у пациентов с неизмененными классическими эхокардиографическими параметрами трансмитрального потока.

Особенностью нашей работы было исследование этого параметра сидя, лежа и при выполнении ФН. Нами показано, что совершение ФН и изменение положения тела способны значительно влиять в сторону его увеличения как у здоровых, так и у пациентов с гипертензивным сердцем. Это значит, что при учащении работы данного органа происходит увеличение суммарных фаз сокращения и расслабления относительно продолжительности изгнания крови из ЛЖ. Очень важно и то, что здоровое сердце имеет значительный резерв, и в покое этот параметр составляет всего 34%, а при нагрузке возрастает в 2,5 раза, достигая 87% от длительности изгнания. Следует обратить внимание на то, что резерв прироста этого показателя у пациентов с ГБ снижен исходно и не увеличивается ни при эффективном снижении АД, ни при эффективном замедлении темпа сердечных сокращений, находясь на удивительно стабильном уровне 35–33% при нагрузке 25 Вт и 64–63% при выполнении нагрузки 75 Вт против увеличения на 100 и 150% соответственно в группе контроля. Этот феномен выявлен нами впервые и требует объяснения. С нашей точки зрения, данный параметр характеризует собственные свойства миокарда ЛЖ, преимущественно луситропные, не отрицая вклада недостаточного прироста сократимости вследствие увеличения темпа сердечных сокращений. На ранних стадиях гипертензивного сердца нарушения релаксации и жесткости миокарда вряд ли способны привести к значительному увеличению ДАД в полости ЛЖ, но при выполнении ФН, ускорении ЧСС эти изменения становятся выраженными. Очевидно, гемодинамическая разгрузка способна улучшить фазовые показатели в покое, но не имеет решающего влияния на процессы расслабления миокарда при нагрузках, что может говорить об отсутствии изменения в кинетике ионов кальция, определяющих скорость релаксации миокарда ЛЖ. Результаты нашей работы и данные литературы свидетельствуют о возрастающей клинической ценности ИПМ, спо-

собствуют стимуляции его изучения в динамике, а также поиску новых эффективных маркеров миокардиальной дисфункции.

Выводы

1. Применение препарата периндоприл является эффективным в коррекции АГ как в покое, так и во время ФН у пациентов с ГБ. Эффективность гемодинамической разгрузки под влиянием периндоприла также связана с его способностью урежать темп сердечных сокращений как в покое, так и во всем диапазоне ФН.
2. Добавление ивабрадина к терапии периндоприлом характеризуется эффективным брадикардическим эффектом без нарушения хронотропной активности при ФН у пациентов с ГБ.
3. ИПМ является высокочувствительным параметром, характеризующим глобальные свойства миокарда ЛЖ независимо от наличия диастолической дисфункции у пациентов с ГБ, не имеющих клинических проявлений ХСН. В положении сидя и при ФН характерным является его прирост пропорционально выраженности ФН как у здоровых, так и у больных с ГБ.
4. Гипотензивная терапия и замедление темпа сердечных сокращений под влиянием ивабрадина оказывают нормализующее влияние на ИПМ у пациентов с ГБ, не влияя на его степень прироста в положении сидя и при ФН. Степень прироста ИПМ в ходе выполнения ФН остается величиной, характеризующей собственные динамические свойства гипертрофированного миокарда, не тождественные его луситропной функции.
5. Традиционные доплерографические показатели являются низкочувствительными в выявлении изменений параметров внутрисердечной гемодинамики под воздействием гипотензивной и пульсурежающей терапии у пациентов с АГ при отсутствии выраженной диастолической дисфункции.
6. В ходе кратковременной терапии периндоприлом и ивабрадином выявлена нормализация сосудодвигательной функции сосудистого эндотелия периферических артерий, что создает основу для улучшения параметров сосудистой ригидности в последующем.

Литература/References

1. Власова С.П., Ильченко М.Ю., Казакова Е.Б. и др. Дисфункция эндотелия и артериальная гипертензия. Монография. Под ред. П.А.Лебедева. Самара: Офорт, 2010. / Vlasova S.P., Il'chenko M.Yu., Kazakova E.B. i dr. Disfunktsiia endoteliia i arterial'naia gipertenziia. Monografiia. Pod red. P.A.Lebedeva. Samara: Ofort, 2010. [in Russian]
2. Васюк Ю.А., Хадзегова А.Б., Иванова С.В. Возможности использования индекса производительности миокарда левого желудочка в оценке эффективности лечения артериальной гипертензии. Сердечная недостаточность. 2012; 13 (3): 162–6. / Vasiuk Yu.A., Khadzegova A.B., Ivanova S.V. Vozmozhnosti ispol'zovaniia indeksa proizvoditel'nosti miokarda levogo zheludochka v otsenke effektivnosti lecheniia arterial'noi gipertenzii. Serdechnaia nedostatochnost'. 2012; 13 (3): 162–6. [in Russian]
3. Лебедев П.А., Калакуцкий Л.И., Власова С.П., Горлов А.П. Фотоплетизмография в оценке эластических свойств и реактивности периферических артерий. Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2004; 1: 31–6. / Lebedev P.A., Kalakutskii L.I., Vlasova S.P., Gorlov A.P. Fotopletizmografiia v otsenke elasticheskikh svoistv i reaktivnosti perifericheskikh arterii. Regional'noe krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2004; 1: 31–6. [in Russian]
4. Besli F, Basar C, Ekinozu I, Turker Y. Relationship between Tei index and PEP-derived myocardial performance index in sinus rhythm. Medicine 2015; 94 (29): 1112.
5. Biering-Sorensen T, Mogelvang R., de Knecht VC et al. Cardiac time intervals by tissue Doppler imaging M-mode: normal values and association with established echocardiographic and invasive measures of systolic and diastolic function. PLoS One 2016; 11 (4): 1–14.
6. Biering-Sorensen T, Mogelvang R, Schnohr P, Jensen JS. Cardiac time intervals measured by tissue Doppler imaging M-mode: association with hypertension, left ventricular geometry and future ischemic cardiovascular diseases. J Am Heart Assoc 2016; 5: 1–14.
7. Muller-Werdan U, Stockle G, Werdan K. Advances in the management of heart failure: the role of ivabradine. Vasc Health Risk Management 2016; 12: 453–70.

8. Nagueh F, Smiseth OA, Appleton CP. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging Eur Heart J Cardiovasc Imaging 2015; 16 (3): 233–71.
9. Sreenivasa Rumar ML, Ragaesekher D, Vanajakshamma V, Latheef K. Impact of metabolic syndrome on global left ventricular function. J Saudi Heart Assoc 2014; 26: 145–51.
10. Tei C. New noninvasive index for combined systolic and diastolic function. J Cardiol 1995; 26: 135–6.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванова Ольга Федоровна – аспирант каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ. E-mail: doc_olga@bk.ru

Лебедев Петр Алексеевич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

Введенская Ирина Петровна – канд. мед. наук, ассистент каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

Комарова Марина Валериевна – науч. сотр. лаб. систем анализа и обработки медицинских данных ФГБОУ ВО СамГМУ

Паранина Елена Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. терапии ИПО ФГБОУ ВО СамГМУ

Левокарнитин при синдроме малого выброса у больных с острым инфарктом миокарда, дилатационной кардиомиопатией, миокардитом и эмболией легочной артерии

Н.Ю.Семиголовский^{✉1}, Б.А.Азанов¹, Е.В.Иванова¹, С.Н.Семиголовский²

¹ФГБУЗ «Клиническая больница №122 им. Л.Г.Соколова» ФМБА России. 194291, Россия, Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4;

²ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». 199034, Россия, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7/9

✉ semigolovski@yandex.ru

В работе приводятся литературные и собственные данные по применению левокарнитина у больных с острым инфарктом миокарда (ОИМ), а также пациентов с эмболией легочной артерии, миокардитом и дилатационной кардиомиопатией. Пилотное клиническое исследование отечественного инфузионного препарата Элькар проведено у больных с ОИМ. Критерием включения являлось снижение фракции выброса левого желудочка 40% и ниже, определенной эхокардиографически. Введение Элькара (500–2000 мг) проводилось 53 больным с ОИМ внутривенно 1 раз в сутки в первые 5 дней госпитализации. Контрольную репрезентативную группу составили 24 пациента, не получавших средств метаболической терапии. Показано, что препарат обладает защитным эффектом при ишемии миокарда, дозозависимо повышая его сократительную способность и снижая выход кардиоспецифических ферментов и белков в кровотоке при ОИМ. Отмечен рост фракции выброса левого желудочка и при дилатационной кардиомиопатии, эмболии легочной артерии и миокардите. Таким образом, Элькар является эффективным, доступным и безопасным инотропным препаратом. Рассматриваются также показания к применению препарата и в других областях медицины – в педиатрии, неврологии, кардиохирургии, спортивной медицине.

Ключевые слова: левокарнитин, острый инфаркт миокарда, фракция выброса левого желудочка, синдром малого выброса, дилатационная кардиомиопатия, эмболия легочной артерии, миокардит.

Для цитирования: Семиголовский Н.Ю., Азанов Б.А., Иванова Е.В., Семиголовский С.Н. Левокарнитин при синдроме малого выброса у больных с острым инфарктом миокарда, дилатационной кардиомиопатией, миокардитом и эмболией легочной артерии. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 38–42.

Original Article

Levocarnitine in the syndrome of low cardiac output in patients with acute myocardial infarction, dilated cardiomyopathy, myocarditis and pulmonary embolism

N.Yu.Semigolovskiy^{✉1}, B.A.Azanov¹, E.V.Ivanova¹, S.N.Semigolovskiy²

¹L.G.Sokolov Clinical Hospital №122 of FMBA of Russia. 194291, Russian Federation, Saint Petersburg, pr. Kul'tury, d. 4;

²Saint Petersburg State University. 199034, Russian Federation, Saint Petersburg, Universitetskaya nab., d. 7/9

✉ semigolovski@yandex.ru

Abstract

Literary review and own data are given on use of L-carnitine in patients with acute myocardial infarction, pulmonary embolism, myocarditis and dilated cardiomyopathy. Pilot clinical study of infusion form of L-carnitine Elcar (0.5–2.0 g daily in first 5–7 days) had shown its positive dose-dependent inotropic effect in 53 patients with acute myocardial infarction and low left ventricular ejection fraction (<40%), compared with similar 24 patients, who haven't get any metabolic drugs. Elevation of low left ventricular ejection fraction was noted also in cases of pulmonary embolism, myocarditis and dilated cardiomyopathy. Thus, Elcar is an effective, affordable and safe positive inotropic agent. Article also covers the indications for use of Elcar in other areas of medicine – pediatrics, neurology, cardiosurgery, sports medicine.

Key words: L-carnitine, acute myocardial infarction, ejection fraction of the left ventricle, low cardiac output syndrome, dilated cardiomyopathy, pulmonary embolism, myocarditis.

For citation: Semigolovskiy N.Yu., Azanov B.A., Ivanova E.V., Semigolovskiy S.N. Levocarnitine in the syndrome of low cardiac output in patients with acute myocardial infarction, dilated cardiomyopathy, myocarditis and pulmonary embolism. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 38–42.

Актуальность

Карнитин – биоактивное соединение, которое играет важную роль в выработке энергии в митохондриях, – был открыт Владимиром Сергеевичем Гулевиным и Робертом Петровичем Кримбергсом в России в 1905 г. В 1950-х годах появились первые научные публикации, посвященные его применению в медицине, а в 1970-х были описаны первые заболевания, связанные с карнитиновой недостаточностью. В настоящее время интерес к этому веществу продолжает нарастать. L-форма карнитина (левокарнитин) способствует уменьшению накопления длинноцепочечных жирных кислот в митохондриях и цитоплазме, предупреждая тем самым их цитотоксический эффект, особенно выраженный при ишемии [1]. В условиях ишемии в митохондриях накапливается ацилкоэнзим А, баланс которо-

го со свободным коэнзимом поддерживается именно за счет работы так называемого карнитинового «челнока» [2], транспортирующего ацильные остатки жирных кислот. L-карнитин контролирует и скорость окисления длинноцепочечных жирных кислот, выступая в качестве специфического кофактора, облегчающего их перенос через внутреннюю мембрану митохондрий, и участвует в удалении их избытка из митохондрий, а затем и из цитоплазмы. Содержание L-карнитина у взрослого человека составляет 20–25 г, из которых 97% находится в скелетных мышцах и миокарде, т.е. в тканях, использующих жирные кислоты как главный источник энергии.

Было показано, что уровень карнитина в миокарде падает при ишемической болезни сердца (ИБС), остром инфаркте миокарда (ОИМ) и сердечной недостаточности разного гене-

Таблица 1. Характеристика пациентов по группам исследования

Клинические показатели	Контроль (n=24)	Элькар (n=53)	p
Мужчины, %	66,6	62,3	НД
Средний возраст, лет (диапазон)	64,2±2,0; 40–88	66,1±2,8; 32–94	
Срок ОИМ, сут	1,5±0,2	1,2±0,9	НД
Курение, %	54,2	66,0	НД
Сахарный диабет, %	37,5	34,0	НД
Артериальная гипертензия, %	58,3	70,0	НД
Предшествующий ИМ, %	29,1	34,0	0,05
Предшествующее стентирование коронарных артерий или АКШ, %	8,3	15,1	НД
Стентирование в ходе исследования, %	8,3	11,3	НД
АКШ в ходе исследования	–	–	НД
Показания к АКШ при текущей коронарографии, %	70,8	70,0	НД
ХОБЛ, %	16,6	15,1	НД
Количество факторов риска атеросклероза	3,90±1,07	4,20±1,15	НД
Примечание. НД – статистически недостоверно.			

за [3]. К настоящему времени главным образом за рубежом уже накоплен значительный опыт применения L-карнитина у пациентов с разными формами ИБС и кардиомиопатиями, преимущественно в детской практике [2, 4–6].

Положительный клинический эффект карнитина *при стенокардии* подтвержден в нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, показавших достоверное увеличение толерантности к физической нагрузке и времени до возникновения депрессии ST при проведении нагрузочных проб [7, 8]. Подчеркивается, что антиангинальный и противоишемический эффект L-карнитина не связан с изменением артериального давления и частоты сердечных сокращений [9], а обусловлен, по-видимому, исключительно улучшением метаболизма миокарда и сохранением запасов аденозинтрифосфата в период ишемии.

Немало исследований посвящено и применению левокарнитина *при остром коронарном синдроме* [10–19]. Так, A.Rebuzzi и соавт. [17] обнаружили, что введение L-карнитина в течение 8 ч после начала симптомов уменьшает распространенность ОИМ. В другом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании введение L-карнитина (2 г/сут) к 28-му дню от начала ОИМ обеспечивало достоверно меньшие уровни креатинфосфокиназы (КФК) и фракции МВ КФК, чем на фоне приема плацебо [18]. Ранее еще одно плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование CEDIM выявило возможность воздействия карнитином на процесс расширения левого желудочка (ЛЖ) сердца у 472 больных с ОИМ передней локализации [16]. Плацебо или L-карнитин пациенты получали в течение 24 ч после появления боли в груди в дозе 9 г/сут внутривенно первые 5 дней, а затем перорально в дозе 6 г/сут в течение 12 мес. Исследование показало, что частота случаев увеличения конечного систолического и диастолического объема в группе пациентов, принимавших L-карнитин, оказалась существенно ниже по сравнению с таковой у больных, получавших плацебо. Летальность и частота развития сердечной недостаточности составили 6% для группы больных, принимавших L-карнитин, и 9,6% для группы принимавших плацебо.

Особенно узким местом в лечении больных с острым коронарным синдромом в настоящее время является систолическая дисфункция, именуемая у реанимационных больных чаще синдромом малого выброса. Именно малый выброс и кардиогенный шок являются основными факторами танатогенеза у пациентов с ОИМ и кардиомиопатиями. При этом дефицит доступных и безопасных инотропных препаратов в наши дни является очевидным.

Занимаясь с 2010 г. применением отечественного препарата L-карнитин (Элькар раствор для внутривенного и

внутримышечного введения, компания ПИК-ФАРМА) у реанимационных больных с фракцией выброса (ФВ) ЛЖ<40% [10–12], мы убедились в несомненных положительных инотропных свойствах этого препарата. Одна из наших публикаций 2012 г. [11] обратила на себя внимание профессора Д.М.Аронова, охарактеризовавшего ее как «практически... первое исследование в России, выявившее положительное влияние L-карнитина на миокард при ОИМ» [23]. Положительное влияние L-карнитина на течение острого коронарного синдрома было продемонстрировано и в серии работ М.Г.Глезер и соавт. 2015 г. [13–15].

Целью настоящего исследования явилось изучение в клинике у больных с ОИМ и дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) инотропных свойств препарата Элькар – раствор для внутривенного и внутримышечного введения 100 мг/мл, используемого парентерально коротким курсом в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии.

Материал и методы

Пилотное клиническое исследование, одобренное этическим комитетом Клинической больницы №122 ФМБА России, проведено у 53 больных с ОИМ 1–2-суточной давности в возрасте 32–94 лет (средний возраст 66,1±2,8 года), подписавших информированное согласие. Введение Элькара проводилось им внутривенно 1 раз в сутки по 5–20 мл (500–2000 мг) в 100 мл 0,9% раствора хлорида натрия в первые 5–7 дней госпитализации. Критерием включения являлось снижение ФВ ЛЖ≤40%, определенной в В-режиме по Simpson. Контрольную группу составили 24 больных, отвечавших критерию включения в исследование, в возрасте 40–88 лет (средний возраст 64,2±2,0 года), проходивших лечение по поводу ОИМ в том же отделении и не получавших средств метаболического действия. Изучали также частоту осложнений, летальность, динамику клинических и биохимических показателей (тропонин I, МВ-КФК). В динамике (на 1 и 5–7-е сутки лечения) проводили оценку расчетных эхокардиографических показателей, включая ФВ ЛЖ. Ретроспективно оценивали и сроки пребывания больных в отделении кардиореанимации, как правило, хорошо коррелирующие с эффективностью проводимой терапии. Проведен также корреляционный анализ суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5–7-е сутки заболеваемости ФВ ЛЖ.

Результаты и обсуждение

Как видно из табл. 1, сравниваемые группы больных в нашем исследовании были сопоставимы по половозрастным показателям, срокам ОИМ и его «повторности», частоте со-

Таблица 2. Основные показатели в сравниваемых группах

	Группа контроля (n=24)	Группа Элькара (n=33)	p
<i>ФВ ЛЖ, %</i>			
Исходная	35,8±0,7	34,5±1,9	0,35
5–7-й день	40,1±0,9	47,1±1,4	<0,05
<i>Активность МВ-КФК, Е/л</i>			
Исходная	70,9±11,1	82,5±19,1	0,50
5–7-й день	29,8±3,9	19,1±4,2	<0,05
<i>Тропонин I, нг/мл</i>			
Исходный	11,47±3,65	12,34±3,15	0,64
5–7-й день	6,81±1,45	1,42±0,63	<0,01
Койко-день в отделении реанимации, сут	5,8±0,9	4,7±1,1	0,18
Умерли	2 (8,3%)	2 (3,8%)	

путствующей патологии, хирургических вмешательств на коронарных артериях и количеству факторов риска атеросклероза. У большинства пациентов обеих групп при коронарографии были выявлены показания к аортокоронарному шунтированию (АКШ) – 70,8% и 70,0% соответственно в контрольной группе и у больных, получавших Элькар.

Как показал анализ (табл. 2), средний реанимационный койко-день у больных, получавших Элькар, имел тенденцию к снижению по сравнению с контрольным, а ФВ ЛЖ у них ускоренно нарастала к 5–7-м суткам введения препарата – с 35,5±0,9 до 45,4±1,2 по сравнению с пациентами контрольной группы – с 35,8±0,7 до 40,1±0,9 ($p<0,05$). Выявлен дозозависимый эффект Элькара – положительная достоверная корреляция суммарной дозы препарата, полученной каждым пациентом, с повторно определенной на 5–7-е сутки заболевания ФВ ЛЖ ($r=0,61$, $p<0,05$).

Что касается механизмов фармакологического защитного действия препарата, то по результатам исследования можно предположить наличие у препарата кардиопротективного мембраностабилизирующего действия. Это проявлялось ускоренным снижением средней активности кардиоспецифических ферментов крови – МВ-КФК ($p<0,05$) на 3–5-е сутки заболевания, а также общей КФК ($p<0,05$) и тропонина I ($p<0,01$).

Полученные нами результаты согласуются с литературными данными. В результате обзора уже проведенных за рубежом исследований [4, 8] было установлено, что применение L-карнитина у больных с ИБС приводит к уменьшению выраженности депрессии сегмента ST и нормализации конечно-диастолического давления в ЛЖ сердца. В цитированное выше исследование CEDIM [16] были включены больные, перенесшие ОИМ или операцию АКШ. Более выраженный эффект L-карнитина в виде уменьшения степени дилатации ЛЖ и предупреждения ремоделирования миокарда имел место у больных, перенесших ОИМ. В этой группе также уменьшалась частота развития застойной сердечной недостаточности и летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы. В исследовании CEDIM 2 [19] было также обнаружено снижение ранней летальности больных с ОИМ при введении L-карнитина более чем у 2 тыс. больных с ОИМ передней локализации.

Авторы обзоров по L-карнитину [4, 8] рассматривают возможные механизмы защитного действия препарата и, в частности, обеспечение сохранности органелл и клеточных мембран; нормализацию энергопродукции; снижение концентрации свободных жирных кислот, являющихся субстратом для образования свободных радикалов; снижение под влиянием L-карнитина уровня лактата в миокарде в условиях физической нагрузки. Большое значение имеет предупреждение под влиянием препарата фатальных аритмий, спровоцированных ишемией миокарда и дисметаболическими нарушениями [6].

Во всех случаях при использовании нами инфузий Элькара побочных явлений не зарегистрировано. Его введение хорошо переносилось больными, включая пациентов с сахарным диабетом, что соответствует литературным данным [20]. Неслучайно L-карнитин с успехом используют также при ожирении и в спортивной медицине. Он снижает избыточную массу тела и уменьшает содержание жира в мускулатуре, повышает секрецию и ферментативную активность пищеварительных соков (желудочного и кишечного), улучшает усвоение пищи, отчего используется также при анорексии, гипотрофии и задержке роста у детей [5].

Показаниями к применению L-карнитина у взрослых в настоящее время считаются также ишемический инсульт (в остром и восстановительном периодах), преходящее нарушение мозгового кровообращения, дисциркуляторная энцефалопатия, травматические и токсические поражения головного мозга. В нашем распоряжении в настоящее время имеется и лекарственная форма L-карнитина в виде раствора для приема внутрь Элькар, содержащего 300 мг L-карнитина в 1 мл, что делает возможным продолжение терапии и в амбулаторных условиях.

Ранее нами опубликованы материалы по успешному применению Элькара при синдроме малого сердечного выброса у больных с тромбоэмболией легочной артерии и пациентов с дилатационной кардиомиопатией [10]. В национальном реестре клинических исследований США [21] на 5 июня 2017 г. числятся 199 трайлов по лечению ДКМП, что отражает актуальность этой темы. Однако среди них лишь одно исследование (из Канады) касается применения L-карнитина при ДКМП, связанной с врожденной и приобретенной карнитиновой недостаточностью. Исследование зарегистрировано в 2013 г. и, по данным реестра, до сих пор не завершено.

Показателем наблюдавшийся нами клинический случай течения ДКМП на фоне использования Элькара.

Больной П. 30 лет поступил 29.08.2013 в отделение кардиореанимации по скорой помощи с предположительным диагнозом «острый миокардит» и жалобами на одышку инспираторного характера в покое, кашель с небольшим количеством светлой мокроты, ноющие боли в левой половине грудной клетки. Одышка при нагрузках беспокоит с марта 2013 г. Лечился и обследовался ранее в другом лечебном учреждении, где диагностирован острый миокардит. Принимал лозартан, бисопролол, торасемид, спиронолактон, глюкокортикоиды. Консультировался в специализированном медицинском центре, где, со слов, глюкокортикоиды были отменены, занесен в лист ожидания пересадки сердца. Ухудшение с 27.08.2013 – усилилась одышка, появился кашель с мокротой. При компьютерной томографии с контрастированием от 30.08.2013 исключены пневмония и тромбоэмболия легочной артерии. Диагностирована ДКМП с крайне низкой ФВ ЛЖ (20% по Simp-

son при эхокардиографии – ЭхоКГ от 29.08.2013). В ходе проведенного лечения с использованием дигоксина (вскоре отменен из-за появления желудочковой экстрасистолы), L-карнитина (раствор Элькар 1000 мг внутривенно капельно ежедневно №7), спиронолактона, гепарина достигнуто улучшение самочувствия и состояния. ЭхоКГ спустя 7 дней выявила рост ФВ ЛЖ до 37%.

Примером эффективного использования Элькара при ишемической кардиомиопатии может служить следующий недавний случай.

Больная Б. 71 года госпитализирована в экстренном порядке в отделение кардиореанимации 7.06.17 с жалобами на одышку при минимальной физической нагрузке и в покое в положении лежа, выраженные отеки ног. Отмечает ухудшение самочувствия в течение 2 нед. Перенесенные заболевания: ИБС, постинфарктный кардиосклероз (2000 г.), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА); гипертоническая болезнь 3-й степени; пароксизмальная форма фибрилляции предсердий; хроническая сердечная недостаточность; рак мочевого пузыря (в 2013 г. – оперативное лечение, лучевая терапия); желчнокаменная болезнь; бронхиальная астма.

Принимала торасемид, спиронолактон, ривароксабан, амиодарон, изосорбида динитрат, лозартан, аторвастатин. При обследовании – выраженные явления недостаточности кровообращения, отеки, одышка в покое, пневмония нижней доли правого легкого, дилатация всех камер сердца, без зон нарушения локальной сократимости, резкое снижение ФВ ЛЖ (до 28%), легочная гипертензия 3-й степени (70 мм рт. ст.), митральная и трикуспидальная регургитация 2–3-й степени. По ЭКГ – ритм синусовый, частые предсердные и желудочковые экстрасистолы. Полная блокада левой ножки пучка Гиса. При сцинтиграфии легких данных за повторную ТЭЛА не получено. Проводилась терапия мочегонными (фуросемид, торасемид, спиронолактон), цефтриаксоном, эноксапарином натрия, амиодароном, омега-3, препаратами калия, магния, Элькаром (с инотропной целью). Отмечена положительная динамика

как клинических и инструментальных показателей, включая рост ФВ ЛЖ до 36% и снижение давления в легочной артерии по ЭхоКГ от 13.06.17.

Далее приводим пример обнадеживающего использования Элькара при миокардите.

Больной К. 37 лет поступил 18.03.2017 в отделение кардиореанимации по скорой помощи с жалобами на боли в грудной клетке, усиливающиеся при вдохе, кашель с мокротой беловатого цвета, слабость, одышку, повышение температуры тела до 37,5°C с «познабливанием». Ранее, 4 нед назад, лечился амбулаторно по поводу левосторонней очаговой пневмонии (рентгенопозитивная, с положительной динамикой), получал амоксициллин/клавуланат. Выписан на работу 1 нед назад. Ухудшение: нарастание болей в «груди и ребрах», слабости, потливости, гипертермия в вечерние часы. Ранее активно занимался спортом (футбол, плавание). Эпидемиологический анамнез: туберкулез легких, снят с учета в 1990-х годах. При обследовании диагноз пневмонии подтвержден, выявлен миокардит (нарушения проводимости, незначительное увеличение тропонина, снижение ФВ ЛЖ до 39% в отсутствие зон гипо/акинезии). Получал антибиотики, Элькар, эноксапарин натрия, омега-3, амброксол. При контрольной ЭхоКГ через 5 дней ФВ ЛЖ увеличилась до 67%.

В качестве примера использования Элькара при синдроме малого выброса в рамках эмболии мелких ветвей легочной артерии показателен следующий случай.

Больная Г. 79 лет поступила в отделение кардиореанимации 20.02.2015 по скорой помощи после осмотра травматологом и терапевтом с диагнозами «закрытый чрезвертельный перелом левого бедра со смещением отломков от 19.02.2015» и «ИБС: стенокардия III функционального класса, постинфарктный кардиосклероз (2001 г.), состояние после АКШ от 2001 г. Пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, вне пароксизма (с января 2015 г. по данным кардиотелеметрии – стойкий синусовый ритм). Атриовентрикулярная блокада 1-й степени, гипертоническая болезнь – 3, риск сердечно-сосудистых осложнений – 4.

Сахарный диабет типа 2. Недостаточность кровообращения 2(Б)». Жаловалась на боли в левом тазобедренном суставе и выраженную одышку в покое. Считает себя больной с вечера 19.02.2015, когда упала дома на левый бок. При обследовании выявлено повышение уровня Д-димера (1176 нг/мл при норме до 250 нг/мл) и давления в легочной артерии (68 мм рт. ст.), что вместе с клиникой одышки и перелома заставило подозревать тромбо- либо жировую эмболию легочной артерии. Проводилась терапия гепарином (внутривенно, подкожно и в ультразвуковых ингаляциях), нитратами, спиронолактоном, верапамилом, антибиотиками, метформином, дигоксином (вскоре отменен ввиду желудочковой экстрасистолии), анальгетиками, Элькаром. Отмечена положительная динамика в росте ФВ ЛЖ с 14 до 39%, уменьшении размеров левого предсердия и давления в легочной артерии. По сцинтиграфии от 27.02.2015 отмечено равномерное и достаточное накопление изотопа в ткани обоих легких.

Любопытно, что дефицит L-карнитина, вызываемый хроническим приемом пресловутого мельдония, сопровождается снижением толерантности к физическим нагрузкам в эксперименте [22]. Таким образом, мельдоний не только не может являться допингом в спорте, но и потенциально противопоказан активно тренирующимся лицам. Чего не скажешь про Элькар...

Выводы

Отечественный инфузионный препарат Элькар, являясь безопасным и доступным, оказывает положительное дозозависимое инотропное действие при введении больным с синдромом малого выброса в остром периоде ИМ, при ДКМП и легочной эмболии. Наличие лекарственной формы Элькара для приема внутрь делает возможным лечение препаратом и на амбулаторном этапе.

Литература/References

- Opie LH. Role of carnitine in fatty acid metabolism of normal and ischemic myocardium. *Am Heart J* 1979; 97: 375–88.
- Helton E, Darragh R, Francis P et al. Metabolic aspects of myocardial disease and a role for L-carnitine in the treatment of childhood cardiomyopathy. *Pediatrics* 2001; 105: 1260–70.
- Regitz V, Shug AL, Fleck E. Defective myocardial metabolism in congestive heart failure secondary to dilated cardiomyopathy and to coronary, hypertensive and valvular heart diseases. *Am J Cardiol* 1990; 65: 755–60.
- Асташкин Е.И., Глезер М.Г. Роль L-карнитина в энергетическом обмене кардиомиоцитов и лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы. *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. 2012; 6 (2): 58–65. / Astashkin E.I., Glezer M.G. Role of L-carnitine in energeticheskoy obmene kardiomyotsitov i lechenii zabolevaniy serdечно-sosudistoi sistemy. *Kardiologiya i serdечно-sosudistaya khirurgiya*. 2012; 6 (2): 58–65. [in Russian]
- Леонтьева И.В., Сухоруков В.С. Значение метаболических нарушений в генезе кардиомиопатий и возможности применения L-карнитина для терапевтической коррекции. *Вестн. педиатрической фармакологии и нутрициологии*. 2006; 2: 12–4. / Leont'eva I.V., Sukhorukov V.S. Znacheniye metabolicheskikh narushenii v geneze kardiomyopatii i vozmozhnosti primeneniya L-karnitina dlia terapevticheskoi korektsii. *Vestn. pediatricheskoi farmakologii i nutritsiologii*. 2006; 2: 12–4. [in Russian]
- Lango R, Smolenski R, Narkiewicz M et al. Influence of L-carnitine and its derivatives on myocardial metabolism and function in ischemic heart disease and during cardiopulmonary bypass. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 219.
- Arsenian MA. Carnitine and its derivatives in cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis* 1997; 40 (3): 265–86.
- Ferrari R, Merli E, Cicchitelli G et al. Therapeutic effects of L-carnitine and propionyl-L-carnitine on cardiovascular diseases: a review. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1033: 79–91.
- Bartels GL, Remme WJ, Pillay M et al. Effects of L-propionylcarnitine on ischemia-induced myocardial dysfunction in men with angina pectoris. *Am J Cardiol* 1994; 74 (2): 125–30.
- Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Первый клинический опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных инфарктом миокарда, тромбоэмболией легочной артерии и дилатационной кардиомиопатией. *Материалы VI съезда ассоциации анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада России, СПб., 2011. Эффективная терапия*. 2011; 17 (3): 136–7. / Semigolovskii N.Iu., Vertsin'skii E.K., Azanov B.A. i dr. Pervyy klinicheskii opyt primeneniya infuzionnogo otechestvennogo preparata levokarnitina pri sindrome malogo vybrosa u bol'nykh infarktom miokarda, tromboemboliei legochnoi arterii i dilatatsionnoi kardiomyopatii. *Materialy VI s'ezda assotsiatsii anesteziologov-reanimatologov Severo-Zapada Rossii, SPb., 2011. Efferentnaya terapiya*. 2011; 17 (3): 136–7. [in Russian]
- Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А. и др. Опыт применения инфузионного отечественного препарата левокарнитина при синдроме малого выброса у больных острым инфарктом миокарда. *Бюл. НЦССХ им. А.Н.Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2012; 13 (3): 69. / Semigolovskii N.Iu., Vertsin'skii E.K., Azanov B.A. i dr. Opyt primeneniya infuzionnogo otechestvennogo preparata levokarnitina pri sindrome malogo vybrosa u bol'nykh ostrym infarktom miokarda. *Biul. NTsSSKh im. A.N.Bakuleva RAMN. Serdечно-sosudistye zabolevaniya*. 2012; 13 (3): 69. [in Russian]
- Семиголовский Н.Ю., Верцинский Е.К., Азанов Б.А., Сборщикова А.К. Положительные инотропные свойства инфузионного отечественного препарата левокарнитина у больных острым инфарктом миокарда. *Тезисы VIII Международной научно-практической конференции «Внезапная смерть: от оценки риска к профилактике»*. Бюл. Федерального центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А.Алмазова. 2012; Прил. 2: 21–2. / Semigolovskii N.Iu., Vertsin'skii E.K., Azanov B.A., Sborshchikova A.K. Polozhitel'nye inotropnye svoystva infuzionnogo otechestvennogo preparata levokarnitina u bol'nykh ostrym infarktom miokarda. *Tezisy VIII Mezhdunarodnoi nauchno-prakticheskoi konferentsii «Vnezapnaya smert': ot otsenki riska k profilaktike»*. *Biul. Federal'nogo tsentra serdtsa, krovi i endokrinologii im. V.A.Almazova*. 2012; Pril. 2: 21–2. [in Russian]
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на дисперсию интервала QT у пациентов с острым коронарным синдромом. *Кардиология*. 2015; 3: 4–9. / Glezer M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. Vliyanie L-karnitina na dispersiyu intervala QT u patsientov s ostrym koronarnym sindromom. *Kardiologiya*. 2015; 3: 4–9. [in Russian]
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на ЧСС и QTc у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердце*. 2015; 2: 78–84. / Glezer M.G., Kiseleva A.E., Astashkin E.I. Vliyanie L-karnitina na ChSS i QTc u patsientov s ostrym koronarnym sindromom. *Serdtshe*. 2015; 2: 78–84. [in Russian]
- Глезер М.Г., Киселева А.Е., Прокофьева Е.Б., Асташкин Е.И. Влияние L-карнитина на эхокардиографические показатели у пациентов с острым коронарным синдромом. *Сердечная недостаточность*. 2015; 4: 234–40. / Glezer M.G., Kiseleva A.E., Prokof'eva E.B., Astashkin E.I. Vliyanie L-karnitina na ekhokardiograficheskie pokazateli u patsientov s ostrym koronarnym sindromom. *Serdechnaya nedostatochnost'*. 2015; 4: 234–40. [in Russian]
- Illiceto S, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Effects of L-carnitine administration on left ventricular remodeling after acute anterior myocardial infarction: the L-carnitine eocardiografia digitalizzata infarto miocardico (CEDIM) Trial. *JACC* 1995; 26 (2): 380–7.
- Rebuzzi AG, Schiavoni G, Amico CM et al. Beneficial effect of L-carnitine in the reduction of necrotic area in acute myocardial infarction. *Drugs Exp Clin Res* 1984; 10: 219–23.
- Singh RB, Niaz MA, Agarwal P et al. A randomized, double-blind, placebo controlled trial of L-carnitine in suspected myocardial infarction. *Postgrad Med J* 1996; 72 (843): 45–50.
- Tarantini G, Scutrinio D, Bruzzi P et al. Metabolic treatment with L-carnitine in acute anterior ST segment elevation myocardial infarction: A randomized controlled trial. *Cardiology* 2006; 106 (4): 215–23.
- Rahbar A, Shakerhosseini R, Saadat N et al. Effect of L-carnitine on plasma glycemic and lipidemic profile in patients with type II diabetes mellitus. *Eur J Clin Nutr* 2005; 59 (4): 592–6.
- <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=Dilated+Cardiomyopathy&g>
- Boutibir J, Haegler P, Singh F. Impaired Exercise Performance and Skeletal Muscle Mitochondrial Function in Rats with Secondary Carnitine Deficiency. *Front Physiol* 2016; 7 (345): 1–13.
- Аронов Д.М. Реалии и перспективы применения L-карнитина в кардиологии. *Рос. кардиол. журн*. 2013; 5 (103): 73–80. / Aronov D.M. Realii i perspektivy primeneniya L-karnitina v kardiologii. *Ros. kardiolog. zhurn*. 2013; 5 (103): 73–80. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семиголовский Никита Юрьевич – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г.Соколова». E-mail: semigolovski@yandex.ru

Азанов Борис Андреевич – врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г.Соколова»

Иванова Елена Владимировна – врач отд-ния реанимации и интенсивной терапии ФГБУЗ «КБ №122 им. Л.Г.Соколова»

Семиголовский Савва Никитович – аспирант каф. факультетской хирургии ФГБОУ ВПО СПбГУ

Проблема безопасности применения ацетилсалициловой кислоты в практике кардиолога и терапевта

Л.О.Минушкина✉

ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ. 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1а
✉minushkina@mail.ru

Данный обзор посвящен проблемам безопасности терапии ацетилсалициловой кислотой (АСК). АСК является наиболее часто назначаемым антиагрегантным препаратом с максимально широким кругом показаний. В то же время увеличение риска кровотечений существенно осложняет практику назначения антитромботической терапии. В обзоре рассмотрены основные подходы к профилактике осложнений, безопасность разных форм АСК.

Ключевые слова: антиагрегант, вторичная профилактика, безопасность, кровотечения.

Для цитирования: Минушкина Л.О. Проблема безопасности применения ацетилсалициловой кислоты в практике кардиолога и терапевта. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 43–46.

Review

The problem of the safety application of acetylsalicylic acid in practice of cardiologist and therapeutic

L.O.Minushkina✉

Central State Medical Academy of Administration of the President of Russian Federation. 121359, Russian Federation, Moscow, ul. Marshala Timoshenko, d. 19, str. 1a
✉minushkina@mail.ru

Abstract

This review deals with the problem of safety of acetylsalicylic acid (ASA) therapy. ASA is the most often appointed antiaggregant with a wide range of indications. At the same time, the increased risk of hemorrhage significantly complicates the practice of appointment of the antithrombotic therapy. The review shows the basic approaches in the prevention of complications and safety of different forms of ASA.

Key words: antiaggregant, secondary prevention, safety, hemorrhage.

For citation: Minushkina L.O. The problem of the safety application of acetylsalicylic acid in practice of cardiologist and therapeutic. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 43–46.

Терапия антиагрегантами является основой вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Лечение низкими дозами ацетилсалициловой кислоты – АСК (в монотерапии или в комбинации с другими антиагрегантными препаратами) на сегодняшний день рекомендовано больным со стабильной ишемической болезнью сердца, у пациентов, перенесших острый коронарный синдром с подъемом и без подъема сегмента ST, после реваскуляризации [1–3]. Для части пациентов, имеющих высокий риск развития сердечно-сосудистых событий, рассматривается и применение АСК с целью первичной профилактики [4, 5]. Это делает АСК наиболее часто назначаемым в рутинной практике антиагрегантным препаратом. При опросе пациентов двух семейных клиник Канады оказалось, что лица старше 50 лет в 39% случаев регулярно получают АСК, причем 53% пациентов получают АСК для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и 46% – с целью вторичной профилактики. Частота назначения АСК возрастает с возрастом. В возрастной группе 50–59 лет АСК получают 24% пациентов, в возрасте 70–79 лет – 48%. С возрастом увеличивается пропорция больных, получающих АСК для вторичной профилактики [6].

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

Проблема безопасности терапии антиагрегантами

Сравнительно редким, однако очень тяжелым осложнением антиагрегантной терапии является развитие внутричерепных геморагий (ВЧГ). Риск спонтанных внутричерепных кровоизлияний повышается при использовании любых антиагрегантных и антикоагулянтных препаратов. При этом использование как низких, так и высоких доз АСК повышает риск ВЧГ [7]. Также к факторам риска ВЧГ относятся возраст больных, наличие артериальной гипертензии, наличие ВЧГ в анамнезе, аневризмы, мальформации, васкулиты и другие изменения мозговых сосудов, амилоидная ангиопатия. Эффективное снижение артериального давления может способствовать существенному снижению риска осложнений [8].

Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) свойственны для терапии низкими дозами АСК, так же как и для других нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). При анализе побочных эффектов АСК, применяемой в дозе 75–325 мг/сут, оказалось, что наиболее часто фиксируются симптомы диспепсии (до 30%), эрозии гастродуоденальной зоны (до 60%), пептические язвы (около 7%). Наиболее опасны желудочно-кишечные кровотечения (ЖКК), среднегодовая частота которых составляет до 0,6% [9]. В Датском регистре больных, госпитализированных в связи с ЖКК, были проанализированы факторы риска ЖКК у больных, получающих низкие дозы АСК. Всего были проанализированы данные

27 694 больных, получающих низкие дозы АСК. Из них у 207 были зарегистрированы кровотечения. Стандартизованный риск кровотечений при приеме низких доз АСК увеличивался в 2,6 раза (2,3 у женщин и 2,8 у мужчин). При приеме НПВП риск ЖКК оказался выше – 5,6. Не было существенных различий в частоте кровотечений у больных, получающих АСК в кишечнорастворимой оболочке и без нее [10].

Ульцерогенное действие АСК складывается из прямого повреждающего действия кислоты на слизистую оболочку ЖКТ, проявляющегося в основном при использовании высоких доз АСК, и воздействия на синтез простагландинов. В синтезе простагландинов участвует фермент циклооксигеназа 1-го типа, который и блокируют НПВП, в том числе и АСК. Простагландин E_2 улучшает микроциркуляцию стенки ЖКТ, стимулирует синтез слизи и бикарбонатов, являющихся основным защитным барьером слизистой оболочки, нейтрализующим действие пепсина, желчных кислот и соляной кислоты. В целом при популяционной оценке риска, связанного с приемом НПВП, оказалось, что прием низких доз АСК несет за собой даже несколько меньший риск кровотечений из ЖКТ, чем НПВП [11]. Среди факторов риска ЖКК – наличие таких осложнений, как возраст больных, инфекция *Helicobacter pylori* и сопутствующий прием НПВП, антикоагулянтов или других антиагрегантов. Стратегия профилактики основывается на выделении групп риска появления поражений ЖКК и профилактическом назначении антисекреторных препаратов. Кроме того, в качестве средства профилактики часто рассматривается использование разных форм АСК – с наличием кишечнорастворимой оболочки или буферных, смешанных с антацидами [9].

Профилактика поражений ЖКТ при лечении антиагрегантами

Анализ данных исследования COGENT показал, что применение ингибитора протонной помпы (ИПП) омепразола у больных с высоким риском ЖКК после чрескожных коронарных вмешательств, получающих двойную антитромбоцитарную терапию, позволяет уменьшить риск осложнений и не приводит к уменьшению эффективности антитромботической терапии в отношении основных сердечно-сосудистых событий. Риск всех желудочно-кишечных событий снижается при этом на 53%, а риск основных кардиоваскулярных событий остается при применении омепразола неизменным. Анализ был сделан на протяжении 180 дней наблюдения [12].

В большом метаанализе с включением 10 рандомизированных исследований и 8780 больных было показано, что применение ИПП достоверно уменьшает риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и кровотечений при лечении низкими дозами АСК и другими антитромбоцитарными средствами. При этом риск сердечно-сосудистых событий на фоне применения разных ИПП существенно не изменяется. Преимущества ИПП перед другими антисекреторными препаратами также являются очень значительными [13].

Еще один подход к профилактике ЖКК связан с проведением эрадикации инфекции *H. pylori*.

Риск кровотечений после проведения эрадикационной терапии, даже на фоне продолжения терапии АСК, снижается в 5,52 раза [14]. Таким образом, больным с ЖКК в анамнезе при необходимости проведения антиагрегантной терапии рекомендуется проведение обследования для выявления инфекции *H. pylori* и проведения эрадикационной терапии.

Прием любых дозировок АСК сопровождается увеличением риска поражений ЖКТ, однако повышение риска коррелирует с принимаемой дозой АСК. В одном из исследований проанализировали риск кровотечений у больных,

получавших 75, 150 и 300 мг АСК. Риск осложнений возрастал в 2,3, 3,3 и 3,9 раза соответственно. Риск кровотечений был максимальным в начале приема АСК [15]. В другом исследовании при анализе группы 12 562 больных при проведении анализа безопасности приема разных доз АСК было показано, что только применение дозировок 75–81 мг/сут является более безопасным, чем применение более высоких доз препарата. При этом основной, антиагрегантный эффект мало зависит от применяемой дозы АСК. При исследовании агрегации тромбоцитов у больных со стабильной ишемической болезнью сердца на фоне терапии разными дозами АСК оказалось, что антиагрегантный эффект достоверно не отличается после приема малых доз препарата (75–100 мг) и приема АСК в дозе более 100 мг. Не выявлено и существенных различий в продукции тромбосана A_2 [16]. Это позволяет рекомендовать в рутинной практике назначение АСК в минимально эффективных дозировках, особенно у больных, имеющих высокий риск ЖКК (пациенты на двойной и тройной антитромботической терапии, больные СД, пожилого возраста, больные с хронической болезнью почек). В нашей стране минимальной из дозировок АСК, применяемой для профилактики сердечно-сосудистых заболеваний, является доза 75 мг/сут, содержащаяся, например, в препарате Кардиомагнил («Такеда»).

В качестве средства защиты слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ рассматриваются разные лекарственные формы АСК. К таким формам относятся препараты АСК в кишечнорастворимой оболочке, смешанные с антацидами (буферные) формы. В последние годы разрабатываются и новые лекарственные формы с замедленным высвобождением АСК. Показано, что применение кишечнорастворимых форм АСК не снижает существенно риск эрозивно-язвенных поражений ЖКТ, а растворимые шипучие формы АСК могут этот риск даже повышать. В Датском регистре была проанализирована взаимосвязь терапии буферных и обычных форм АСК с развитием симптомов гастропатии. Оказалось, что существенных различий в частоте симптомов у этих двух форм нет [17].

Использование буферных форм, содержащих невсасывающиеся антациды, существенно снижает повреждающий потенциал в отношении слизистой оболочки желудка, ведет к уменьшению симптомов диспепсии, связанной с приемом препарата, что улучшает комплаентность больных. Новая форма АСК с замедленным постепенным высвобождением препарата оказалась по числу осложнений со стороны ЖКТ достоверно не отличающейся от формы с кишечнорастворимой оболочкой [18].

Безопасность разных форм АСК была проанализирована в большом систематическом анализе базы данных электронных карт больных, выполненном в Японии М. Takada. Всего при анализе данных за 2005–2011 гг. было выявлено более 120 тыс. больных, получавших кишечнорастворимые формы, и почти 20 тыс. больных, получавших буферные формы АСК. У больных, принимавших кишечнорастворимые препараты, оказалась достоверно выше потребность сопутствующего назначения ИПП. Существенно повышался у них риск развития эрозивных, язвенных поражений верхних отделов ЖКТ и ЖКК [19].

В последние годы появилась возможность визуализации слизистой не только верхних отделов ЖКТ, но и тонкого кишечника (цифровая энтероскопия, баллонная энтероскопия). Исследования показали, что в слизистой тонкого кишечника применение низких доз АСК может вызвать появление точечных или полных эрозий, потерю ворсинок слизистой, развитие язвенных поражений, включая большие циркулярные и субциркулярные изъязвления с формированием стриктур. С точки зрения риска формирования поражений тонкого кишечника разные формы АСК могут существенно отличаться. Кишечнорастворимые

формы в нескольких небольших исследованиях оказались более опасными [20].

В японском многоцентровом исследовании проанализировали факторы риска развития эрозивно-язвенных поражений тонкого кишечника при длительном применении низких доз АСК. Проанализировали данные 205 подряд выполненных энтероскопий из 5 центров. У 198 больных были выявлены поражения тонкого кишечника. При многофакторном регрессионном анализе было показано, что к независимым факторам риска развития эрозий тонкого кишечника относятся применение ИПП и прием АСК с кишечнорастворимой оболочкой. Применение других форм АСК было ассоциировано с в 2 раза меньшим риском [21].

В ретроспективном когортном исследовании у группы из 1402 больных оценили безопасность длительного приема низких доз АСК: 701 больной получал АСК, 710 составили группу контроля. Частота кровотечений и эпизодов снижения гемоглобина крови была достоверно выше у больных, получающих АСК. При этом при проведении анализа по группам больных, получающих кишечнорастворимые и буферные формы АСК, оказалось, что частота кровотечений в этих подгруппах одинакова, а снижение гемоглобина более часто фиксируется при использовании АСК с кишечнорастворимой оболочкой [22].

Антиагреганты у больных сахарным диабетом

Отдельной проблемой является применение препаратов АСК у больных сахарным диабетом (СД). Не вызывает сомнений польза от назначения АСК этим больным при наличии ишемической болезни сердца или других форм симптомного атеросклероза разных локализаций. В то же время необходимость антитромбоцитарной терапии у больных СД с целью первичной профилактики неочевидна. С одной стороны, больной с диабетом и хотя бы одним из дополнительных факторов риска (возраст, гипертония, курение,отягощенный семейный анамнез) – это больной с высоким риском сердечно-сосудистых осложнений. С другой – риск ЖКК у больных диабетом очень высок. Кроме того, у больных диабетом из-за изменений слизистой ЖКТ снижается биодоступность препаратов. Таким образом, наличие у больного СД не означает, что АСК должна обязательно быть назначена. У больных с доказанным высоким риском сердечно-сосудистых осложнений перед назначением АСК нужно убедиться в отсутствии факторов риска ЖКК. Если решение о назначении препарата принято, то для улучшения биодоступности препарата не рекомендуется использование кишечнорастворимых форм [23].

АСК адсорбируется из желудка путем пассивной диффузии в негидролизованном виде. Условием этого является сохраненная кислая среда желудка, обеспечивающая низкую скорость гидролиза АСК. Это обеспечивает биодоступность АСК около 50%. При использовании кишечнорастворимых форм АСК, из которых АСК высвобождается в тонком кишечнике, биодоступность может снижаться за счет гидролиза АСК с участием кишечных гидролаз и щелочной среды кишечника. Следствием этого является сниженная блокада образования тромбосана A_2 при использовании кишечнорастворимых форм по сравнению с обычными. Снижение биодоступности препарата может привести к формированию феномена псевдорезистентности, риск которого особенно высок именно у больных СД.

Примером такой псевдорезистентности могут быть данные, полученные в небольшом исследовании Н.В.Ломакина и соавт., когда у больных СД на фоне приема кишечнорастворимого препарата Тромбо АСС ни у одного больного не было достигнуто снижения синтеза тромбосана, а при использовании Кардиомагнала больные оказались чувствительны к лечению АСК [24]. Еще в одном неболь-

шом исследовании у 40 больных СД было показано, что частота отсутствия ответа на прием АСК составила 15,8%, 8,1% и 52,8% при использовании обычной формы, формы с постепенным высвобождением АСК и кишечнорастворимой формы соответственно [25].

Нужно отметить, что современные буферные формы АСК, такие как Кардиомагнал, содержат достаточно небольшие количества антацида, не влияющие существенно на биодоступность АСК. Для того чтобы сделать терапию АСК более безопасной, должны использоваться наименьшие возможные дозы АСК (75–100 мг). При этом для профилактики ЖКК можно использовать ИПП. Терапию АСК лучше не сочетать при этом с другими препаратами, способными вызвать поражение ЖКТ или кровотечения – НПВП, глюкокортикоидами и пр.

При развитии поражений ЖКТ стратегия ведения больных может оказаться разной в зависимости от показаний к проведению антитромботической терапии и факторов, провоцирующих развитие осложнений. При поражении верхних отделов ЖКТ, связанных с приемом антиагрегантов в случае вторичной профилактики, когда польза от назначения антитромботического лечения несомненна, после остановки кровотечения и назначения ИПП терапия антиагрегантами должна быть продолжена. В случае назначения АСК с целью первичной профилактики и развития ЖКК антиагрегантная терапия должна быть отменена – геморрагические риски в этом случае превышают потенциальную эффективность лечения. В случае диагностирования инфекции *H. pylori* проведение успешной эрадикации может позволить сократить длительность антисекреторной терапии, даже при продолжении терапии антиагрегантами. Необходимым условием профилактики рецидивов осложнений является отмена терапии НПВП. При неспровоцированных кровотечениях может быть показана очень длительная терапия блокаторами секреции [26]. С точки зрения большей безопасности терапии имеют значение хороший контроль за артериальным давлением, использование наименьших эффективных доз АСК и применение ИПП для профилактики поражений ЖКТ у больных высокого риска.

Литература/References

1. Roffi M, Patrono C, Collet JP et al; Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2016; 37 (3): 267–315. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv320. PubMed PMID: 26320110
2. Steg PG, James SK, Atar D et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with --segment elevation. Eur Heart J 2012; 33 (20): 2569–619.
3. Kolh P, Windecker S. ESC/EACTS myocardial revascularization guidelines 2014. Eur Heart J 2014; 35 (46): 3235–6. DOI: 10.1093/eurheartj/ehu422
4. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K et al; Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension and the European Society of Cardiology. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. Blood Press 2014; 23 (1): 3–16.
5. Wenger NK. Prevention of cardiovascular disease: highlights for the clinician of the 2013 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines. Clin Cardiol 2014; 37 (4): 239–51. 10.1136/bmj.b2584. PubMed PMID: 19584409
6. Kolber M, Sharif N, Marceau R, Szafran O. Family practice patients' use of acetylsalicylic acid for cardiovascular disease prevention Can Fam Physician 2013; 59: 55–61.
7. Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet 1999; 353: 2179–84.
8. Woo D, Haverbusch M, Sekar P et al. Effect of untreated hypertension on hemorrhagic stroke. Stroke 2004; 35: 1703–8.
9. Hsu PI, Tsai TJ. Epidemiology of Upper Gastrointestinal Damage Associated with Low-Dose Aspirin. Curr Pharm Des 2015; 21 (35): 5049–55.

10. Sørensen HT, Mellemkjaer L, Blot WJ et al. Risk of upper gastrointestinal bleeding associated with use of low-dose aspirin. *Am J Gastroenterol* 2000; 95 (9): 2218–24.
11. Yaguchi T, Yokoyama H, Nakamura H et al. Evaluation of the development of gastroduodenal lesions in patients treated with low-dose aspirin or non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Yakugaku Zasshi* 2011; 131 (7): 1085–94.
12. Vaduganathan M, Cannon CP, Cryer BL et al; COGENT Investigators. Efficacy and Safety of Proton-Pump Inhibitors in High-Risk Cardiovascular Subsets of the COGENT Trial. *Am J Med* 2016; 129 (9): 1002–5. DOI: 10.1016/j.amjmed.2016.03.042
13. Mo C, Sun G, Lu ML et al. Proton pump inhibitors in prevention of low-dose aspirin-associated upper gastrointestinal injuries. *World J Gastroenterol* 2015; 21 (17): 5382–92.
14. Chan FK, Ching JY, Suen BY et al. Effects of *Helicobacter pylori* infection on long-term risk of peptic ulcer bleeding in low-dose aspirin users. *Gastroenterology* 2013; 144 (3): 528–35.
15. Weil J, Colin-Jones D, Langman M et al. Prophylactic aspirin and risk of peptic ulcer bleeding. *BMJ* 1995; 310 (6983): 827–30.
16. Henry P, Vermillet A, Boval B et al. 24-hour time-dependent aspirin efficacy in patients with stable coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2011; 105 (2): 336–44.
17. Jaspers Focks J, Tielemans MM, van Rossum LG et al. Gastrointestinal symptoms in low-dose aspirin users: a comparison between plain and buffered aspirin. *Neth Heart J* 2014; 22 (3): 107–12.
18. Patrick J, Johnson A, Dillaha L, Pennell AT. Safety and tolerability of extended-release acetylsalicylic acid capsules: a summary of double-blind comparative studies. *Future Cardiol* 2016; 12 (6): 627–38.
19. Takada M, Fujimoto M, Hosomi K. Difference in risk of gastrointestinal complications between users of enteric-coated and buffered low-dose aspirin. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2014; 52 (3): 181–91.
20. Endo H, Sakai E, Kato T et al. Small bowel injury in low-dose aspirin users. *J Gastroenterol* 2015; 50 (4): 378–86.
21. Endo H, Sakai E, Taniguchi L et al. Risk factors for small-bowel mucosal breaks in chronic low-dose aspirin users: data from a prospective multicenter capsule endoscopy registry. *Gastrointest Endosc* 2014; 80 (5): 826–34.
22. Hirata Y, Kataoka H, Shimura T et al. Incidence of gastrointestinal bleeding in patients with cardiovascular disease: buffered aspirin versus enteric-coated aspirin. *Scand J Gastroenterol*. 2011 Jul;46(7-8):803-9
23. Capodanno D, Angiolillo DJ. Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation* 2016; 134 (20): 1579–94.
24. Бурячкова Л.И., Ломакин Н.В., Русанова А.В., Вершинина М.Г. Резистентность к ацетилсалициловой кислоте: причины и следствие. *Сердце*. 2016; 5: 379–88. / Buriachkovskaja L.I., Lomakin N.V., Rusanova A.V., Vershinina M.G. Rezistentnost' k atsetil-salitsilovoi kislote: prichiny i sledstvie. *Serdtshe*. 2016; 5: 379–88. [in Russian]
25. Bhatt DL, Grosser T, Dong JF et al. Enteric Coating and Aspirin Nonresponsiveness in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69 (6): 603–12. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.11.050
26. Cryer B, Mahaffey KW. Gastrointestinal ulcers, role of aspirin, and clinical outcomes: pathobiology, diagnosis, and treatment. *J Multidiscip Healthc* 2014; 7: 137–46.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Эффекты замены двойной антитромбоцитарной терапии у больных с инфарктом миокарда

Е.В.Тавлуева^{✉1,2}, А.В.Алексеев², О.В.Груздева¹, О.Л.Барбараш¹

¹ФГБНУ «Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний». 650002, Россия, Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6;

²ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараша». 650002, Россия, Кемерово, Сосновский бульвар, д. 6

✉tavlev1@mail.ru

Цель исследования – изучение связи между уровнем агрегации тромбоцитов и провоспалительных цитокинов у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне приема клопидогрела и при замене клопидогрела на тикагрелор.

Материалы и методы. В исследование были включены 80 пациентов с ИМпST. На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу аспирина (250 мг) и клопидогрела (600 мг). Через 24 ч пациенты 1-й группы продолжали получать клопидогрел 75 мг/сут. Пациенты 2-й группы переводились с клопидогрела на тикагрелор без нагрузочной дозы и получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки. Оценивалась агрегация тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ) 1,25 и 2,5 мкг/мл, концентрация интерлейкина-6 (ИЛ-6) и С-реактивного белка (СРБ) до замены препарата и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор.

Результаты. На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор агрегация тромбоцитов в группе тикагрелора была достоверно ниже по сравнению с агрегацией тромбоцитов в группе клопидогрела (клопидогрел: 45,61 [32,7; 56]%, тикагрелор: 30,3 [13,3; 41,6]%, $p=0,00$). Уровень СРБ на 7-е сутки после замены препаратов в группе клопидогрела был достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора: 25,3 (4,6; 46,4) мг/л и 17,5 (4,6; 20,9) мг/л, соответственно ($p=0,04$). Концентрация ИЛ-6 на 7-е сутки после замены препаратов в группе клопидогрела также была достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора: 7,03 (2,7; 11,3) пг/мл и 2,8 (1,8; 4,2) пг/мл соответственно ($p=0,01$).

Заключение. На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор у больных с ИМпST уровень СРБ и ИЛ-6 оказался достоверно выше в группе пациентов с более выраженной агрегацией тромбоцитов.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, замена клопидогрела на тикагрелор, интерлейкин-6, С-реактивный белок.

Для цитирования: Тавлуева Е.В., Алексеев А.В., Груздева О.В., Барбараш О.Л. Эффекты замены двойной антитромбоцитарной терапии у больных с инфарктом миокарда. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 47–52.

Original Article

Effects of switching of dual antiplatelet therapy in STEMI patients

E.V.Tavlyueva^{✉1,2}, A.V.Alekseenko², O.V.Gruzdeva¹, O.L.Barbarash¹

¹Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy bul'var, d. 6;

²Kemerovo Cardiology Centre. 650002, Russian Federation, Kemerovo, Sosnovy bul'var, d. 6

✉tavlev1@mail.ru

Abstract

Purpose. To assess of the relationship between the level of the platelet aggregation and of interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in STEMI patients receiving clopidogrel or switching therapies to ticagrelor.

Methods. The study enrolled 80 patients with STEMI. At the ambulance all patients received a loading dose of aspirin (250 mg) and clopidogrel (600 mg). After 24 hours patients were received with maintenance dose of aspirin (100 mg) and of clopidogrel 75 mg/ticagrelor 90 mg twice a day. ADP-induced platelet aggregation (1.25 and 2.5 mgr/ml), levels of IL-6 and CRP in blood plasma were assessed before switching therapies to ticagrelor and on the 7th day after switching therapies to ticagrelor.

Results. On the 7th day after switching therapies to ticagrelor, platelet aggregation was significantly lower in patients on ticagrelor than in patients on clopidogrel (C: 45.61 [32.7; 56]%, T: 30.3 [13.3; 41.6]%, $p=0.001$). The level of CRP on the 7th day in the clopidogrel group was significantly higher than the level of CRP on the 7th day in the ticagrelor group: 25.3 (4.6; 46.4) mg/l and 17.5 (4.6; 20.9) mg/l, respectively ($p=0.04$). The level of IL-6 on the 7th day in the clopidogrel group was significantly higher than the level of IL-6 on the 7th day in the ticagrelor group: 7.03 (2.7; 11.3) pg/ml, and 2.8 (1.8; 4.2) pg/ml, respectively ($p=0.01$).

Conclusion. On the 7th day after switching therapies to ticagrelor in STEMI patients levels of inflammatory markers (IL-6, CRP) were significantly higher in the group where ADP-induced platelet aggregation was higher.

Key words: STEMI, switching therapies to ticagrelor, interleukin-6, C-reactive protein.

For citation: Tavlyueva E.V., Alekseenko A.V., Gruzdeva O.V., Barbarash O.L. Effects of switching of dual antiplatelet therapy in STEMI patients. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 47–52.

Введение

Лидирующей причиной смертности населения во всем мире по-прежнему является сердечно-сосудистая патология, несмотря на высокий уровень развития кардиологии за последние десятилетия. Активация тромбоцитов играет ключевую роль в патогенезе острого коронарного синдрома (ОКС), в связи с чем назначение двойной антитромбоцитарной терапии в настоящее время признано обязательным у больных с ОКС как при использовании чрескоронарного вмешательства, так и при консервативной тактике ведения [1, 2].

Новым антиагрегантным препаратом является тикагрелор – обратимый антагонист P2Y₁₂-рецепторов прямого действия. Тикагрелор характеризуется более быстрым началом терапевтического действия и обеспечивает более выраженное и стойкое ингибирование активации тромбоцитов по сравнению с клопидогрелом. И восстановление функции тромбоцитов после отмены тикагрелора происходит быстрее по сравнению с клопидогрелом [3]. Наличие более привлекательных фармакологических свойств тикагрелора по сравнению с клопидогрелом послужили основными причинами организации крупномасштабного

Таблица 1. Основные клинико-anamnestические характеристики пациентов с ИМпСТ			
Признаки	Группа клопидогрела (n=31)	Группа тикагрелора (n=49)	p
Возраст, лет (Me: 25; 75)	54,3 (50,1; 62,4)	56,1 (48,6; 64,1)	0,65
Женщины, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
СД 2, n (%)	1 (3,2)	6 (12,2)	0,16
Тропонин Т, нг/мл	0,71 (0; 1,3)	0,42 (0; 0,65)	0,09
ИМТ (Me: 25; 75)	27,2 (24,5; 31)	28,4 (24,1; 32,1)	0,89
ИМ в анамнезе, n (%)	7 (22,5)	5 (10,2)	0,11
Застойная СН в анамнезе, n (%)	12 (38,7)	15 (30,6)	0,45
ОНМК в анамнезе, n (%)	1 (3,2)	0	–
Уровень гемоглобина, г/л (Me: 25; 75)	139,6 (127; 151,5)	143,1 (136; 154)	0,38
СКФ, мл/мин/1,73 м ² (Me: 25; 75)	58 (49,9; 67,6)	61,4 (48,1; 74,5)	0,1
Ранее выполненное ЧКВ, n (%)	2 (6,5)	4 (8,2)	0,57
Ранее выполненное КШ, n (%)	0	0	–
Ранее выявленные стенозы периферических артерий >50%, n (%)	0	0	–
Наличие ХОБЛ, n (%)	4 (12,9)	2 (4,1)	0,15
Язвенная болезнь, n (%)	9 (29)	7 (14)	0,09
Тропонин Т, нг/мл (Me: 25; 75)	0,71 (0; 1,3)	0,42 (0; 0,65)	0,09
Уровень глюкозы при госпитализации, ммоль/л, (Me: 25; 75)	7,14 (6,1; 8,1)	6,47 (5,2; 7,5)	0,56
Локализация ИМ:			
передний	10 (32,3)	20 (40,8)	0,27
задний	19 (61,3)	26 (53)	0,31
циркулярный, n (%)	2 (6,5)	3 (6,2)	0,64
ФВ ЛЖ при госпитализации, (Me: 25; 75), %	48,18 (41; 57)	52,78 (46; 62)	0,11
Острая сердечная недостаточность, Killip II, n (%)	5 (16,1)	1 (2)	0,058
Нарушения ритма и проводимости, n (%)	13 (41,9)	11 (22,4)	0,055
Формирование острой аневризмы ЛЖ (по данным ЭхоКГ), n (%)	2 (6,4)	1 (2)	0,33
Примечание. СД 2 – сахарный диабет типа 2, ИМТ – индекс массы тела, СКФ – скорость клубочковой фильтрации, ОНМК – острое нарушение мозгового кровообращения, ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких, ФВ ЛЖ – фракция выброса левого желудочка, ЭхоКГ – эхокардиография.			

Таблица 2. Сопутствующая терапия на этапе госпитализации			
Признаки	Группа клопидогрела (n=31)	Группа тикагрелора (n=49)	p
β-АБ, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
ИАПФ, n (%)	27 (87)	48 (97,9)	0,07
Антагонисты рецепторов ангиотензина II, n (%)	1 (3,2)	1 (2)	0,62
Статины, n (%)	31 (100)	49 (100)	1,0
Нитраты, n (%)	2 (6,5)	5 (10,2)	0,44
Диуретики, n (%)	8 (25,8)	–	–
Антагонисты альдостероновых рецепторов, n (%)	3 (9,7)	10 (20,4)	0,17
Блокаторы кальциевых каналов, n (%)	6 (19,3)	29 (59,2)	0,000*
Антиаритмические препараты, n (%)	4 (12,9)	3 (6,1)	0,25
Примечание: ИАПФ – ингибитор ангиотензинпревращающего фермента.			

исследования PLATO (Platelet inhibition and patient outcomes), в котором сравнивались эффективность и безопасность применения тикагрелора и клопидогрела у больных с ОКС [4].

Существуют доказательства того, что тромбоциты, как тучные клетки или нейтрофилы, служат источником ряда веществ, которые могут опосредовать или регулировать воспалительные реакции. Более того, в местах воспаления обнаруживаются вещества, активирующие тромбоциты. Например, у кроликов тромбоциты не только способствуют некоторым острым воспалительным реакциям, но и принимают участие в реакциях замедленного типа, таких как реакция Артюса и сывороточная болезнь. Клеточно-опосредованные иммунные реакции (например, реакция «трансплантат против хозяина») также осуществляются с участием тромбоцитов. Тромбоцитарные тромбы являются

характерным признаком в зоне отторжения трансплантата [5].

В последние годы все большее внимание исследователей привлекает роль воспаления в патогенезе атеросклероза. В плазме крови больных сердечно-сосудистыми заболеваниями, прежде всего, ишемической болезнью сердца (ИБС), по сравнению со здоровыми лицами выявлено повышение неспецифических маркеров воспаления – интерлейкинов (ИЛ) 1, 4, 6, -10, фактора некроза опухоли α, фибриногена, С-реактивного белка (СРБ). Показано, что повышение уровня СРБ может быть маркером неблагоприятного прогноза не только у пациентов с острым инфарктом миокарда (ИМ), но и у пациентов с хроническими формами заболевания, а также у практически здоровых лиц [6].

В связи с этим целью настоящего исследования являлось изучение связи между уровнем агрегации тромбоцитов и

Таблица 3. Нормальные показатели агрегатограммы	
Индуктор	Показатели агрегации тромбоцитов, max %
АДФ 1,25 мкг/мл	20–40
АДФ 2,5 мкг/мл	40–60
Примечание. Max % – максимальное светопропускание, выраженное в процентах.	

Таблица 4. ИАТ на фоне приема клопидогрела и тикагрелора			
Время исследования агрегации	Показатели агрегации тромбоцитов, max %		p
	Группа клопидогрела	Группа тикагрелора	
АДФ-индуцированная 1,25 мкг/мл агрегация			
До замены препаратов	41,2 (21,7; 70,9)	40,6 (17,2; 62,5)	0,86
На 7-е сутки после замены препаратов	34,8 (23; 47,9)	20,45 (11,8; 28,4)	0,00*
АДФ-индуцированная 2,5 мкг/мл агрегация			
До замены препаратов	50,53 (41,2; 59,1)	39,35 (28,9; 46,8)	0,19
На 7-е сутки после замены препаратов	45,61 (32,7; 56)	30,3 (13,3; 41,6)	0,00*
*p<0,05.			

Таблица 5. Уровень СРБ и ИЛ-6 в сыворотке крови до замены клопидогрела на тикагрелор и на 7-е сутки после замены препаратов					
Время исследования агрегации	Группа клопидогрела		Группа тикагрелора		p
	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	СРБ, мг/л	ИЛ-6, пг/мл	
	1	2	3	4	
До замены препаратов	12,9 (2,9; 20,7)	3,7 (3,35; 8,83)	12,8 (4,1; 18,8)	3,2 (2,1; 5,5)	1-3 0,82 2-4 0,27
На 7-е сутки после замены препаратов	25,3 (4,6; 46,4)	7,03 (2,7; 11,3)	17,5 (4,6; 20,9)	2,8 (1,8; 4,2)	1-3 0,04 2-4 0,01
p	0,01	0,09	0,11	0,51	

уровнем провоспалительных маркеров (ИЛ-6 и СРБ) у больных с инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST (ИМпST) на фоне приема клопидогрела и при замене клопидогрела на тикагрелор.

Материалы и методы

В исследование включены 80 пациентов с ИМпST, госпитализированных в ГБУЗ «КОККД им. акад. Л.С.Барбараша». Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом. Рандомизация проводилась методом случайной выборки.

Критерии включения: установленный согласно критериям Российского кардиологического общества (2014 г.) диагноз ИМпST давностью до 12 ч от начала заболевания; подписанное больным информированное согласие для участия в исследовании.

Критерии исключения: сопутствующие отягощающие состояния (онкологические заболевания, наличие терминальной почечной, гепатоцеллюлярной недостаточности, острые инфекционные заболевания или обострение хронических заболеваний, психические заболевания), имеющиеся в наличии кровотечения, тромбоцитопатии, анемии средней и тяжелой степени; ИМ, развившийся во время плановой реваскуляризации – чрескожного коронарного вмешательства (ЧКВ) или коронарного шунтирования (КШ); планируемое в течение года КШ; проведенная на догоспитальном этапе тромболитическая терапия; тяжесть острой сердечной недостаточности (СН) на уровне Killip III–IV; отказ пациента от участия в исследовании; ИМ без проведенной реваскуляризации; необходимость тройной антитромбоцитарной терапии.

На этапе скорой медицинской помощи все пациенты получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты (250 мг) и клопидогрела (600 мг). При госпитализации пациентам выполнялась экстренная коронароангиография и стентирование голометаллическим стентом инфаркт-зависимой ар-

терии. Через 12–24 ч госпитализации больные распределялись на две группы методом случайной выборки. Пациенты 1-й группы получали поддерживающую дозу клопидогрела 75 мг в сутки (n=39). Пациенты 2-й группы получали поддерживающую дозу тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки (n=41). Перевод с клопидогрела на тикагрелор осуществлялся без нагрузочной дозы. Все больные получали поддерживающую дозу ацетилсалициловой кислоты 100 мг в сутки. Основные клинико-анамнестические характеристики обследованных пациентов с ИМпST представлены в табл. 1.

Кроме двойной антитромбоцитарной терапии все пациенты принимали терапию, представленную в табл. 2. Как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора большинство пациентов получали β-адреноблокаторы (β-АБ), статины и др. Достоверных различий по частоте приема сопутствующих препаратов в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было.

Для исследования агрегации тромбоцитов использовались тест-системы Helena Laboratories (Великобритания). Оценивалась агрегация тромбоцитов в обогащенной тромбоцитами плазме с индукторами аденозиндифосфата (АДФ) 1,25 и 2,5 мкг/мл до замены препарата и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сутки госпитализации). Тромбоциты живут максимум 10–12 дней, средняя продолжительность жизни тромбоцита составляет 7 сут, т.е. только через 7 сут происходит полное обновление тромбоцитов, заблокированных клопидогрелом [7], в связи с этим и был выбран указанный срок определения концентрации цитокинов. Нормальные показатели для агрегации тромбоцитов определяли на выборке условно здоровых добровольцев (табл. 3).

Концентрацию ИЛ-6 и СРБ определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем фирмы Biomerica (США) перед сменой антитромбоцитарных препаратов и на 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор (8-е сутки госпитализации). Использо-

лись уникальные моноклональные антитела к определенной антигенной детерминанте молекулы СРБ. Нормальными считались показатели для ИЛ-6 < 4,1 пг/мл, для СРБ < 0,5 мг/л.

Работа выполнена в соответствии с Хельсинкской декларацией. Для статистической обработки использовался стандартный пакет прикладных программ Statistica 6.0. Для принятия решения о виде распределения использовался критерий Шапиро–Уилка. Две независимые группы по количественному признаку сравнивались с помощью U-критерия Манна–Уитни или метода Колмогорова–Смирнова. При оценке статистической значимости различий качественных показателей строились таблицы сопряженности с последующим расчетом для двух независимых групп критерия χ^2 Пирсона. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха – Me (Q25; Q75). Уровень статистической значимости показателей был определен как $p < 0,05$.

Результаты

В настоящей работе при исследовании агрегации тромбоцитов до замены клопидогрела на тикагрелор (1-е сутки ИМ) значимых различий гипоагрегационного эффекта в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было. На 7-е сутки после замены препаратов АДФ-индуцированная (1,25 мкг/мл, 2,5 мкг/мл) агрегация тромбоцитов (ИАТ) в группе тикагрелора была достоверно ниже по сравнению с соответствующим показателем в группе клопидогрела (табл. 4).

При исследовании уровня провоспалительных маркеров (СРБ и ИЛ-6) у пациентов с ИМпСТ до замены антитромбоцитарных препаратов значимых различий в группах выявлено не было (табл. 5).

На 7-е сутки после замены препаратов у пациентов с ИМпСТ уровень СРБ как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора повысился. Однако увеличение уровня СРБ в группе клопидогрела было достоверным ($p = 0,01$), в то время как увеличение СРБ в группе тикагрелора было незначимым ($p = 0,11$). Уровень СРБ на 7-е сутки после замены препаратов в группе клопидогрела был достоверно выше по сравнению с группой тикагрелора ($p = 0,04$).

На 7-е сутки после замены препаратов у больных с ИМпСТ уровень ИЛ-6 в группе тикагрелора остался в пределах нормативных значений. В группе клопидогрела уровень ИЛ-6 увеличился в 2 раза от исходного, однако разница не достигла достоверных значений ($p = 0,09$). Кроме того, в группе клопидогрела на 7-е сутки после замены препаратов уровень ИЛ-6 достоверно был выше по сравнению с группой тикагрелора ($p = 0,01$).

Обсуждение

В настоящем исследовании ИАТ на 7-е сутки после замены препаратов (8-е сутки течения ИМпСТ) достоверно ниже в группе пациентов, которые были переведены на тикагрелор, по сравнению с пациентами, которые продолжали принимать клопидогрел.

Аналогичные данные получены в исследовании RESPOND, где изучался антитромбоцитарный эффект тикагрелора у пациентов, связанный со сменой антиагрегантной терапии [8]. Пациенты со стабильной ИБС распределялись в когорты: не отвечающих и отвечающих на прием клопидогрела. Было показано, что в когорте пациентов, нечувствительных к клопидогрелу, ингибирование ИАТ было более высоким во всех временных точках в группе тикагрелора и было максимальным в течение 1–2 ч после приема нагрузочной дозы препарата ($p < 0,05$). У пациентов со стабильной ИБС, ответивших на терапию клопидогрелом, смена терапии с клопидогрела на тикагрелор сопровождалась абсолютным снижением ИАТ на 26,4%. Повышение ингибирования ИАТ развилось после приема 1-й дозы тикагрелора после отмены клопидогрела.

В проспективном рандомизированном трехцентровом исследовании D.Alexopoulos и соавт. изучали степень ингибирования функции тромбоцитов у больных с ИМпСТ [9]. Пациенты ($n = 74$) были рандомизированы в группы нагрузочной дозы тикагрелора (180 мг однократно) и нагрузочной дозы клопидогрела (600 мг однократно с последующим приемом через 2 ч тикагрелора в дозе 180 мг). В последующем в обеих группах через 12 ± 6 ч после приема нагрузочной дозы препаратов продолжался прием тикагрелора 90 мг 2 раза в сутки. Все пациенты также получали нагрузочную дозу ацетилсалициловой кислоты 325 мг в день госпитализации с последующим приемом по 100 мг в сутки. Через 2 ч от начала терапии реактивность тромбоцитов была ниже в группе нагрузочной дозы тикагрелора в сравнении с группой смены терапии (сумма квадратов межгрупповой разницы составила -105,7, 95% доверительный интервал от -140,6 до -70,8; $p < 0,001$). В последующем функция тромбоцитов была сопоставимой в группах сравнения.

При замене клопидогрела на тикагрелор мы не стали использовать нагрузочную дозу тикагрелора, основываясь на ранее проведенных исследованиях.

Так, в исследовании SHIFT-OVER изучалось, сопровождается ли прием нагрузочной дозы тикагрелора дополнительным снижением функции тромбоцитов при смене терапии с клопидогрела на тикагрелор у пациентов с ОКС, получающих ацетилсалициловую кислоту [10]. Суммарно 50 пациентов были рандомизированы в группы отсутствия нагрузочной дозы тикагрелора (тикагрелор 90 мг 2 раза в сутки) и нагрузочной дозы тикагрелора (тикагрелор 180 мг однократно, затем 90 мг 2 раза в сутки). Исходно агрегация тромбоцитов, измеренная с помощью импедансной агрегометрии, не отличалась в группах сравнения ($34,4 \pm 12,9$ ЕД в группе отсутствия нагрузочной дозы тикагрелора и $41,7 \pm 20$ ЕД в группе нагрузочной дозы тикагрелора, $p = 0,26$). После приема 1-й дозы тикагрелора остаточная агрегация тромбоцитов значительно снизилась в обеих группах (на $16,8 \pm 11$ ЕД в группе отсутствия нагрузочной дозы тикагрелора и на $23,6 \pm 19,9$ ЕД в группе нагрузочной дозы тикагрелора, в обоих случаях $p < 0,001$ для сравнения с исходным уровнем). Однако через 2 ч после смены терапии с клопидогрела на тикагрелор не было получено межгрупповых различий по показателям агрегации тромбоцитов ($17,6 \pm 7,2$ ЕД и $18,1 \pm 6$ ЕД, соответственно, $p = 0,28$).

В настоящем исследовании выявлена четкая связь степени агрегации тромбоцитов и уровня провоспалительных маркеров (ИЛ-6 и СРБ) в госпитальном периоде у больных с ИМпСТ. На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор как степень ингибирования тромбоцитов, так и уровень провоспалительных маркеров были достоверно ниже по сравнению с группой пациентов, которые продолжали принимать клопидогрел.

Существует все больше доказательств, подтверждающих роль тромбоцитов при атеросклерозе. Так, M.Preusch и соавт. впервые выявили стабилизирующее действие тикагрелора на атеросклеротическую бляшку на модели мышей и ингибирование апоптоза *in vitro* [11].

М.Oh и соавт. показали, что у пациентов с ОКС и атеросклерозом каротидных артерий ($n = 50$) через 6 мес приема двойной антитромбоцитарной терапии уровни липопротеидов низкой плотности и СРБ достоверно снизились как в группе клопидогрела, так и в группе тикагрелора ($p < 0,01$). Используя позиционно-эмиссионную томографию и F-фтордезоксиглюкозу, авторы также продемонстрировали достоверное снижение процессов воспаления в атеросклеротических бляшках каротидных артерий через 6 мес приема клопидогрела и тикагрелора ($p < 0,01$). При этом достоверных различий в группах клопидогрела и тикагрелора выявлено не было [12].

На здоровых добровольцах М.Томас и соавт. показали на экспериментальной модели сепсиса, что на фоне приема тикагрелора достоверно снижается уровень провоспалительных маркеров (ИЛ-8 и др.) и повышается уровень противовоспалительного маркера ИЛ-10. При электронной микроскопии в группе тикагрелора также были выявлены протромботические изменения в фибриновом тромбе [13].

Клинический эффект антагонистов рецепторов P2Y₁₂ не может быть ограничен только ингибированием тромбоцитов. Потенциальные дополнительные эффекты включают снижение провоспалительной роли активированных тромбоцитов и эффектов, связанных с ингибированием рецепторов P2Y₁₂ на других клетках помимо тромбоцитов. Антагонисты рецепторов P2Y₁₂ различаются по способу действия (пролекарство – клопидогрел и препарат прямого действия – тикагрелор), необратимая и обратимая связь с рецепторами P2Y₁₂. Эти ключевые отличия могут обеспечить различный потенциал, когда речь идет о дополнительных эффектах [14] и объяснить снижение общей смертности в группе тикагрелора, доказанное исследование PLATO.

Вывод

На 7-е сутки после замены клопидогрела на тикагрелор у больных с ИМпST уровень СРБ и ИЛ-6 достоверно ниже в группе пациентов с более выраженным гипоагрегационным эффектом тромбоцитов.

Конфликта интересов нет.

Литература/References

- 2014 ASC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. The task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2014; 35: 2541–619.
- Roffi M, Patrono C, Collet J-P et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016; 37: 267–315.
- Franchi F, Angiolillo DJ. Novel antiplatelet agents in acute coronary syndrome. *Nat Rev Cardiol* 2015; 12: 30–47.
- Lindholt D, Varenhorst Ch, Cfinnon Ch et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patient with non-ST-elevation acute coronary syndrome with or without revascularization: results from the PLATO trial. *Eur Heart J* 2014; 35: 2083–93.
- Руководство по иммунофармакологии. Пер. с англ. Под ред. М.М.Дейла, Дж.К.Формена. М.: Медицина, 1998. / *Rukovodstvo po immunofarmakologii*. Per. s angl. Pod red. M.M.Deila, Dzh.K.Formena. M.: Meditsina, 1998. [in Russian]
- Сумин А.Н., Осокина А.В., Федорова Н.В. и др. Уровень маркеров субклинического воспаления у больных ИБС с предрасположенностью к психологическому дистрессу. Цитокины и воспаление. 2015; 14 (3): 53–9. / Sumin A.N., Osokina A.V., Fedorova N.V. i dr. Uroven' markerov subklinicheskogo vospalenia u bol'nykh IBS s predraspolozhennost'iu k psikhologicheskomu distressu. Tsitokiny i vospalenie. 2015; 14 (3): 53–9. [in Russian]
- Данилов И.П. Тромбоциты: новый взгляд на их роль в организме. Медицинские новости. 2008; 9: 17–9. / Danilov I.P. Trombotsity: novyi vzgliad na ikh rol' v organizme. Meditsinskie novosti. 2008; 9: 17–9. [in Russian]
- Gurbel PA, Bliden KP, Butler K et al. Response to ticagrelor in clopidogrel nonresponders and responders and effect of switching therapies: the RESPOND Study. *Circulation* 2010; 121: 1188–99.
- Alexopoulos D, Kontoprias K, Gkizas V et al. Ticagrelor vs clopidogrel followed by ticagrelor re-loading in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: A randomized, pharmacodynamics comparison. *Platelets* 2016; 27 (5): 420–6.
- Caiazzo G, De Rosa S, Torella D et al. Administration of a loading dose has no additive effect on platelet aggregation during the switch from ongoing clopidogrel treatment to ticagrelor in patients with acute coronary syndrome (SHIFT-OVER). *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 7: 104–12.
- Preusch MR, Rusnak J, Staudacher K et al. Ticagrelor promotes atherosclerotic plaque stability in a mouse model of advanced atherosclerosis. *Drug Des Devel Ther* 2016; 10: 2691–9.
- Oh M, Lee CW, Lee HS et al. Similar impact of clopidogrel or ticagrelor on carotid atherosclerotic plaque inflammation. *Clin Cardiol* 2016; 39 (11): 646–52.
- Thomas MR, Outerbridge SN, Aijan RA et al. Platelet P2Y₁₂ inhibitors reduce systemic inflammation and its prothrombotic effects in an experimental human model. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2015; 35 (12): 2562–70.
- Nylander S, Schulz R. Effects of P2Y₁₂ receptor antagonists beyond platelet inhibition-comparison of ticagrelor with thienopyridines. *Br J Pharmacol* 2016; 173 (7): 1163–78.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Тавлуева Евгения Валерьевна – д-р мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии мультифокального атеросклероза, ФГБНУ НИИ КПССЗ; зав. отд-нием неотложной кардиологии ГБУЗ «КОККД им. акад. Л.С.Барбараша». E-mail: tavlev1@mail.ru

Алексеев Алексей Владимирович – врач-кардиолог отд-ния неотложной кардиологии №1, ГБУЗ «КОККД им. акад. Л.С.Барбараша». E-mail: a_kem.2009@mail.ru

Груздева Ольга Викторовна – д-р мед. наук, зав. лаб. исследований гомеостаза, ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: o_gruzdeva@mail.ru

Барбараш Ольга Леонидовна – чл.-кор. РАН, д-р мед. наук, проф., дир. ФГБНУ НИИ КПССЗ. E-mail: OLB61@mail.ru

Возможности дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов у пациентов с тромбоз-ассоциированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы

В.С.Никифоров, М.Д.Лунина[✉], Н.С.Балясина

ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России. 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

[✉]marina.lunina@szgmu.ru

Тромбоз является общим патогенетическим механизмом, лежащим в основе ишемической болезни сердца, ишемического инсульта и венозной тромбоэмболии. Ультразвуковое дуплексное сканирование играет важную роль в диагностической оценке потенциальных сердечно-сосудистых источников тромбоза. Известно, что спонтанное эхоконтрастирование (СЭК) в левом предсердии или левом желудочке связано с повышенным риском тромбоэмболии. Принципы, применимые к оценке СЭК в камерах сердца, могут быть использованы для исследования СЭК в брахиоцефальных сосудах.

Ключевые слова: ультразвуковое дуплексное сканирование, тромбоз-ассоциированные заболевания, сердечно-сосудистая патология, спонтанное эхоконтрастирование.

Для цитирования: Никифоров В.С., Лунина М.Д., Балясина Н.С. Возможности дуплексного сканирования брахиоцефальных сосудов у пациентов с тромбоз-ассоциированными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 53–58.

Review. Technical note

Possibilities of duplex scanning of brachiocephalic vessels at patients from diseases associated with thrombosis in cardiovascular pathology cases

V.S.Nikiforov, M.D.Lunina[✉], N.S.Balyasina

I.I.Mechnikov State Northwestern Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation. 191015, Russian Federation, Saint Petersburg, ul. Kirochnaya, d. 41

[✉]marina.lunina@szgmu.ru

Abstract

Thrombosis is a common pathology underlying ischemic heart disease, ischemic stroke, and venous thromboembolism. Ultrasound duplex scanning is an important part in the diagnostic evaluation looking for potential cardiovascular sources of thrombosis. Spontaneous echo contrast (SEC) in the left atrium or left ventricle is known to be associated with a higher risk of thromboembolism from the heart. The principles applicable to the assessment of the SEC in the chambers of the heart can be used to study by the SEC in brachiocephalic vessels.

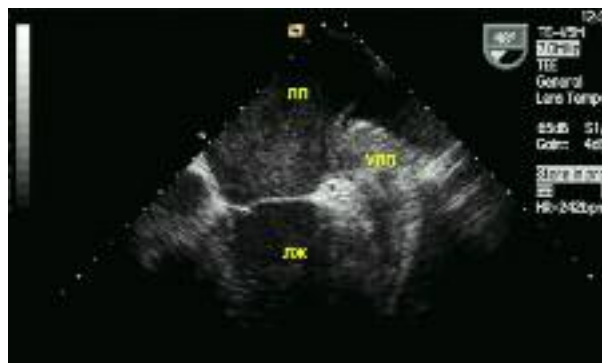
Key words: ultrasound duplex scanning, diseases associated with thrombosis, cardiovascular pathology, spontaneous echo contrast.

For citation: Nikiforov V.S., Lunina M.D., Balyasina N.S. Possibilities of duplex scanning of brachiocephalic vessels at patients from diseases associated with thrombosis in cardiovascular pathology cases. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 53–58.

Согласно современной концепции гетерогенности ишемического инсульта (ИИ) тромбоз-ассоциированные заболевания сердечно-сосудистой системы служат потенциальными источниками развития цереброваскулярных осложнений [1–3]. Основными подтипами ИИ являются атеротромбоэмболический, кардиоэмболический, лакунарный и гемодинамический инсульты по типу гемореологической микроокклюзии [4]. Атеротромботический ИИ чаще встречается при атеросклеротическом поражении крупных и средних по калибру артерий, таких как дуга аорты и ее брахиоцефальные ветви. По крайней мере 20% ИИ патогенетически обусловлено атеротромботической макроангиопатией [5]. Ведущее значение в патогенезе кардиocereбральной тромбоэмболии имеет фибрилляция предсердий (ФП) различной этиологии, особенно неклапанная ФП [6]. Вариативным кардиотромботическим риском обладают приобретенные пороки аортального и митрального клапана, постинфарктные изменения (дискинезия/акинезия стенки, аневризма левого желудочка – ЛЖ), дилатационная кардиомиопатия, дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок, миксома левого предсердия (ЛП) [5–7]. Парадоксальная тромбоэмболия возможна в результате право-левого шунтирования вслед-

ствие дефектов межпредсердной перегородки (открытое овальное окно, аневризма) [7]. Венозные тромбоэмболические осложнения, такие как тромбоз глубоких вен, тромбоз подкожных вен и тромбоэмболия легочных артерий, в случае парадоксальной эмболии приводят к ИИ и являются одними из наиболее частых экстрацеребральных осложнений у пациентов с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК). Причиной инсульта в 0,5–1% случаев могут быть тромбозы церебральных венозных синусов, возникающие преимущественно на фоне нарушения гемодинамики и тромбофилических состояний [8–10].

Активация процесса тромбообразования происходит при наличии предрасполагающих факторов триады Вирхова, таких как повреждение сосудистой стенки, замедление кровотока и наличие повышенной предрасположенности организма к свертыванию крови. В XXI в. эндотелиальная дисфункция, отражающая поражение сосудистой стенки, занимает одно из ведущих мест в формировании артериальных, венозных тромбозов и тромбозов микроциркуляторного русла [11]. Эндотелиальная дисфункция характерна как для пациентов с артериальными, так и с венозными тромботическими осложнениями. Так, L.Signori и соавт. выявили, что у пациентов со стабильной стенокардией и

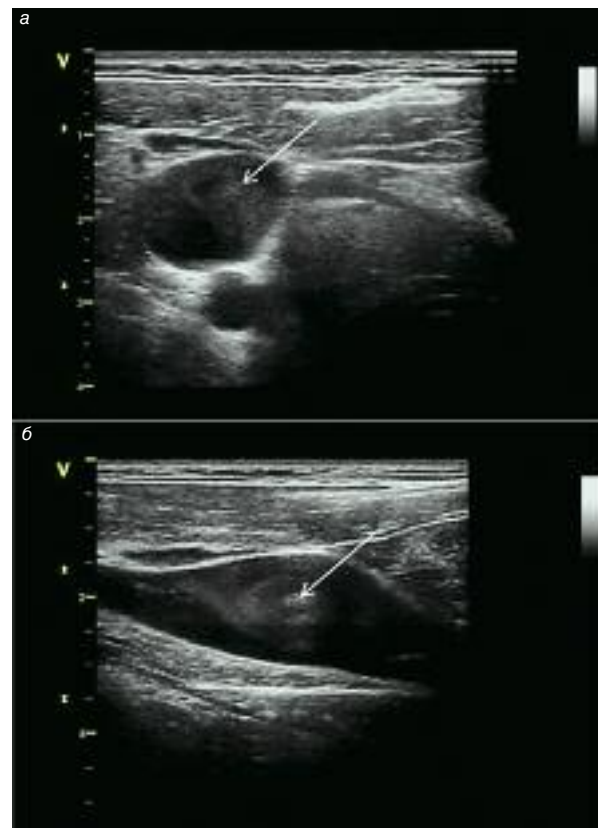
Рис. 1. Феномен СЭК в полостях ЛП и УЛП при чреспищеводной эхокардиографии.

замедлением коронарного кровотока, по данным коронароангиографии, венозная дисфункция эндотелия может способствовать микрососудистому спазму коронарных артерий, увеличивая риск развития сердечно-сосудистых осложнений [12]. Морфологическое и/или функциональное нарушение целостности сосудистой стенки запускает комплекс последовательных, дополняющих друг друга реакций, приводящих к активации и адгезии тромбоцитов в зоне повреждения, формированию тромбоцитарной пробки (первичный гемостаз), практически одновременному образованию фибрина (вторичный гемостаз) на фоне каскадных реакций с участием факторов свертывания крови [13]. В настоящее время большое внимание уделяется изучению состояния тромбоцитарной готовности, которое включает в себя клинические признаки претромбоза, высокий уровень маркеров внутрисосудистого свертывания крови и выявляемую лабораторно гиперкоагуляцию [14]. Для выявления риска повышенного тромбообразования используются лабораторные скрининговые тесты, включающие определение количества тромбоцитов, активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время (индекс, международное нормализованное отношение), уровень фибриногена и D-димера, скрининговый тест на волчаночный антикоагулянт.

Гемодинамическим сопровождением процесса тромбообразования служат замедление кровотока в камерах сердца на фоне локальной или глобальной акинезии или дискинезии миокарда, стагнация крови в ушке ЛП (УЛП), формирование низкоскоростных потоков в венах нижних конечностей, трансформация ламинарного кровотока в турбулентный при стенозировании коронарных или брахиоцефальных артерий (БЦА), изменение реологических свойств крови [15, 16].

Наряду с учетом традиционных факторов риска развития инсульта, таких как артериальная гипертензия, возраст, курение, сахарный диабет, гиперхолестеринемия, злоупотребление алкоголем, актуальной является проблема поиска альтернативных методов диагностики предвестников цереброваскулярных осложнений, в основе которых лежит процесс тромбообразования [17]. Развитие ультразвуковых методик, таких как трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, позволяет выявлять предикторы кардиотромботических инсультов даже при отсутствии тромба в полости ЛП или УЛП [18, 19]. Одним из таких предикторов является феномен спонтанного эхоконтрастирования (СЭК). СЭК представляет собой динамический «дымообразный» эхофеномен с паттерном заивернения кровотока, регистрируемый в камерах сердца (рис. 1) и крупных сосудах (рис. 2).

Феномен СЭК в ЛП связан с фибриноген-опосредованной агрегацией эритроцитов, приводящей к формированию «монетных столбиков» при недостаточном уровне ак-

Рис. 2. Феномен СЭК во внутренней яремной вене, В-режим (стрелка): а – поперечное сечение; б – продольное сечение.

тивности антикоагулянтного звена системы свертывания крови [20]. Для оценки степени выраженности СЭК в ЛП и УЛП используют классификацию, разработанную в 1994 г. D.Fatkin и соавт. [21, 22]. Согласно накопленным фактам СЭК служит маркером воспалительного состояния, предшествующего тромбообразованию и возможной эмболии у пациентов с ФП, митральным стенозом, кардиомиопатиями, постинфарктным кардиосклерозом, крупными верхушечными аневризмами, нарушением сократительной способности миокарда и снижением фракции выброса ЛЖ. Рядом авторов была продемонстрирована статистически значимая взаимосвязь выраженности СЭК в ЛП и УЛП с более высоким значением шкалы CHA2DC2-VASc ($p < 0,001$), повышением уровня D-димера, особенно при наличии тромба в ЛП. Также обнаружено, что феномен СЭК связан с предрасположенностью к образованию тромбов в нижних конечностях и склонностью к «немой» легочной тромбоэмболии, а интенсивность СЭК в ЛП снижается на фоне лечения неклапанной ФП новым пероральным антикоагулянтом дабигатраном [23–25].

Следует отметить, что феномен СЭК визуализируется и в крупных артериях. По данным исследования С.Каумаз и соавт., локальный феномен СЭК чаще выявляется в нисходящей аорте у пациентов старшей возрастной группы на фоне атеросклеротического поражения, увеличенного диаметра и сниженной скорости кровотока [26]. Значимость обнаружения СЭК в грудном отделе аорты при чреспищеводной эхокардиографии отметили E.Steinberg и соавт., в исследовании которых СЭК было независимым прогностическим фактором ускоренного прогрессирования заболеваний коронарных артерий ($p < 0,005$) и риска сердечной смерти ($p < 0,001$) у пациентов в течение года наблюдения, особенно при снижении фракции выброса ЛЖ $< 50\%$ и наличии сахарного диабета [27]. В работе F.Velho и соавт. была указана прямая корреляционная связь наличия СЭК в грудном отделе аорты по данным чреспищеводной эхокардиографии с наличием тромбов в ЛП и УЛП.

водной эхокардиографии с перенесенным ИИ в течение ближайших 30 дней ($p < 0,001$) у пациентов старше 60 лет, курильщиков, с сопутствующей артериальной гипертензией, дислипидемией [28]. С учетом приведенных выше сведений феномен СЭК в ЛП и УЛП можно рассматривать как маркер повышенного риска тромботических осложнений при заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

Помимо эхокардиографического исследования дуплексное сканирование (ДС) брахиоцефальных сосудов входит в первую линию ультразвуковых методик, используемых для скрининга и диагностики возможных причин тромбоэмболии в амбулаторной практике [29]. В диагностических отделениях ДС выполняется в соответствии со стандартными протоколами в В-режиме со спектральным анализом кровотока и цветовым доплеровским картированием, в режимах недоплеровской визуализации кровотока, тканевой гармоник. Достоверным преимуществом ДС является возможность выявления ранних субклинических признаков атеросклероза, оценки размера, морфологической структуры и осложнений атеросклеротической бляшки (АСБ), выраженности стеноза и степени его прогрессирования, оценки гемодинамической значимости стенотического и/или окклюзионного поражения сосудов [29, 30].

Субклинический атеросклероз представляет собой начальную форму хронического прогрессирующего воспалительного процесса, сопровождающегося утолщением комплекса интима-медиа (КИМ) с последующим прогрессированием атеросклеротического процесса от эндотелиальной дисфункции до ремоделирования артерии с формированием стеноза [31, 32] (рис. 3).

Следует отметить, что утолщение КИМ может быть обусловлено не только атеросклеротическим процессом, вариативность толщины КИМ связана с возрастом, полом и расовой принадлежностью пациента. Измерение толщины КИМ, проводимое при ДС, сопряжено с изменчивостью методологии измерения, подвержено ошибке оператора и является скрининговым маркером для стратификации сердечно-сосудистого риска у лиц, имеющих промежуточный риск или несколько факторов развития сердечно-сосудистых заболеваний.

В настоящее время степень стеноза БЦА и анатомо-морфологические характеристики АСБ рассматриваются в качестве значимых предикторов сердечно-сосудистых осложнений, в том числе тромбоз-ассоциированных [33]. Кроме расчета степени стеноза, при ДС вычисляется атеросклеротическая нагруженность АСБ, включающая в себя количество бляшек, суммарный процент стеноза, суммарную площадь АСБ по данным 3D-ультразвукового исследования. Несмотря на то что степень стеноза БЦА является хорошо установленным фактором риска ИИ, в последние годы отмечается важность оценки морфологических особенностей АСБ [29]. ДС позволяет идентифицировать нестабильные АСБ, имеющие высокий риск тромбогенных осложнений. Концепция нестабильности АСБ в каротидных артериях была выдвинута на основе клинических и патологоанатомических исследований, в которых были выявлены признаки нестабильности АСБ в коронарных артериях и показано, что даже низкая степень стеноза может сопровождаться разрывом АСБ [34, 35]. Увеличение липидного ядра, образование поверхностного пристеночного, или мурального, тромба, кровоизлияние во внутренние структуры АСБ характеризует нестабильное состояние бляшки [36]. Ультразвуковыми признаками нестабильности служит выявление при ДС гомогенной низкой эхогенности АСБ или гетерогенной АСБ с преобладанием зон низкой эхогенности, прилежащих к просвету артерии [37]. Гипоэхогенность бляшки представляет собой наиболее изученный маркер ее нестабильности. По данным A.Gupta и соавт., у пациентов с преимущественно гипоэхогенными АСБ риск ипсилатерального инсульта увеличивается при-

Рис. 3. Ультразвуковые признаки субклинического атеросклероза, В-режим, продольное сечение: а – АСБ в бифуркации общей сонной артерии, стеноз менее 50%; б – утолщение КИМ до 1,2 мм в левой общей сонной артерии.



мерно в 2,3 раза [35]. В наблюдении A.Porretta и соавт. продемонстрировано, что увеличение эхоплотности АСБ связано с более низкой степенью прогрессирования стеноза и высокой вероятностью сохранения просвета сосуда [38]. В настоящее время ультразвуковое исследование БЦА с введением специального контрастного препарата применяется для оценки неоваскуляризации и состояния поверхности АСБ [33]. Нарушение целостности АСБ может приводить к формированию свободной флотирующей тромбов в каротидных артериях, представляющих собой гипоэхогенные или гетерогенные с преобладанием гипоэхогенного компонента образования [39, 40]. Наряду с атеросклерозом факторами риска атеротромбоза являются антифосфолипидный синдром, железодефицитная анемия, злокачественные заболевания, воспалительные васкулопатии, хирургические операции и травмы и др. [41]. Методом ДС также выявляют ультразвуковые признаки неатеросклеротических процессов, в определенных ситуациях приводящих к развитию ОНМК: васкулитов, ангиопатий, сосудистых деформаций, аневризм, артерио-венозных фистул и мальформаций, венозных тромбозов.

На современном этапе принципы ультразвуковой оценки феномена СЭК в ЛП и УЛП применяются для оценки СЭК в магистральных артериях шеи и во внутренних яремных венах [42, 43]. Н.Онозука и соавт. выявили, что выраженное СЭК в бифуркации общей сонной артерии чаще наблюдается у пациентов с ОНМК атеротромботиче-

ского генеза, при наличии нестабильных АСБ и более выраженной степени стеноза каротидных артерий [43]. В ряде работ факт визуализации феномена СЭК в бифуркациях общих сонных артерий после каротидной эндартерэктомии авторы рассматривают как предиктор церебральной тромбоэмболии, рекомендуя проводить последующие контрольные ультразвуковые исследования раз в неделю в стационаре, далее каждые 1–2 мес, на фоне антикоагулянтной терапии [42]. Н.Акиута и соавт. наблюдали феномен «мягкого» СЭК после лечения острого тромбоза внутренней сонной артерии дабигатраном [44]. Н.Нсу и соавт. для оценки выраженности СЭК в яремных венах предложили полукольцевидную классификацию, основанную не только на выраженности СЭК, но и на степени заполнения просвета вены: 0-я степень – отсутствие СЭК, 1-я – слабое движение экзогенных частиц, занимающее менее 50% просвета сосуда, 2-я – плотное линейное движение, занимающее менее 50% просвета сосуда, или слабое движение, занимающее более 50% просвета сосуда, 3-я – плотное линейное движение, занимающее более 50% просвета сосуда, 4-я степень – плотный медленный поток в виде водоворота, занимающий весь просвет [45].

Н.Нсу и соавт. была выдвинута гипотеза о том, что феномен СЭК во внутренней яремной вене может являться клиническим показателем системного воспаления и тромбообразования, поскольку авторами была выявлена корреляция между выраженностью СЭК и повышенным уровнем С-реактивного белка, определяемого высокочувствительным методом ($p=0,001$), плазменным уровнем фибриногена ($p<0,001$), снижением пиковой скорости потока в внутренней яремной вене ($p=0,031$) и наличием ИИ ($p=0,017$) [45]. Дальнейшие исследования подтвердили, что выраженность СЭК во внутренней яремной вене у пациентов с ИИ имела прямую корреляционную связь с уровнем фибриногена в плазме крови ($p=0,022$), гемоглобина ($p=0,008$) и со снижением пиковой линейной скорости во внутренней яремной вене ($p<0,001$) [46].

Таким образом, для выявления тромбоз-ассоциированных состояний при заболеваниях сердечно-сосудистой системы возможности традиционного ДС магистральных сосудов шеи не ограничиваются только исследованием атеросклеротического процесса и гемодинамических параметров. Ультразвуковое дуплексное исследование может использоваться в качестве долабораторной диагностики маркеров тромботического риска в брахиоцефальных сосудах.

Литература/References

1. Фонякин А.В., Гераскина Л.А. Профилактика ишемического инсульта. Рекомендации по антитромботической терапии. Под ред. З.А.Суслиной. М.: ИМА-пресс, 2014. / Fonjakin A.V., Geraskina L.A. Profilaktika ishemicheskogo insulta. Rekomendatsii po antitromboticheskoj terapii. Pod red. Z.A.Suslinoi. M.: IMA-press, 2014. [in Russian]
2. Широков Е.А. Первичная профилактика ишемического инсульта: антитромботическая терапия. РМЖ. 2014; 22 (10): 718–21. / Shirokov E.A. Pervichnaia profilaktika ishemicheskogo insulta: antitromboticheskaia terapiia. RMZh. 2014; 22 (10): 718–21. [in Russian]
3. Никифоров В.С., Свистов А.С. Эхокардиографическая диагностика потенциальных источников тромбоэмболий. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. Инсульт (Прил.). 2007; 107: 249. / Nikiforov V.S., Svistov A.S. Ekhokardiograficheskaia diagnostika potentsial'nykh istochnikov tromboembolii. Zhurn. neurologii i psikiatrii im. S.S.Korsakova. Insult' (Pril.). 2007; 107: 249. [in Russian]
4. Вознюк И.А., Савелло В.Е., Шумакова Т.А. Неотложная клиническая нейрорадиология. Инсульт. СПб.: Фолиант, 2016. / Vozniuk I.A., Savello V.E., Shumakova T.A. Neotlozhnaia klinicheskaja neiroradiologija. Insult. SPb.: Foliant, 2016. [in Russian]
5. Аблякимов Р.Э., Ануфриев П.Л., Танашян М.М. Патогенетические подтипы инсульта и критерии их диагностики у больных с ишемической болезнью сердца и церебральным атеросклерозом (клинико-морфологическое исследование). Анналы неврологии. 2016; 10 (4): 5–10. / Ablyakimov R.E., Anufriev P.L., Tanashian M.M. Patogeneticheskie podtipy insulta i kriterii ikh diagnostiki u bol'nykh s ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa i tserebral'ny'm aterosklerozom (kliniko-morfologicheskoe issledovanie). Annaly neurologii. 2016; 10 (4): 5–10. [in Russian]
6. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D et al. ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. Eur Heart J 2016; 37 (38): 2893–962.
7. Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR et al. Guidelines for the Prevention of Stroke in Patients with Stroke and Transient Ischemic Attack. A Guideline for Healthcare Professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 2014; 45 (7): 2160–236.
8. Максимова М.Ю., Домашенко М.А., Брюхов В.В. Трудности диагностики тромбоза мозговых вен и венозных синусов. РМЖ. 2015; 23 (24): 1476–82. / Maksimova M.Yu., Domashenko M.A., Briukhov V.V. Trudnosti diagnostiki tromboza mozgovykh ven i venoznykh sinusov. RMZh. 2015; 23 (24): 1476–82. [in Russian]
9. Васильев И.А., Ступак В.В., Черных В.А. и др. Патогенетические аспекты нарушения венозного кровообращения головного мозга. Междунар. журн. прикл. и фундамент. исследований. 2014; (9–3): 23–26. / Vasil'ev I.A., Stupak V.V., Chernykh V.A. i dr. Patogeneticheskie aspekty narusheniia venoznogo krovoobrashcheniia golovnogo mozga. Mezhdunar. zhurn. prikl. i fund. issledovani. 2014; (9–3): 23–26. [in Russian]
10. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий (ВТЭО). Флебология. 2015; 9 (4–2): 1–52. / Rossiiskie klinicheskie rekomendatsii po diagnostike, lecheniiu i profilaktike venoznykh tromboembolicheskikh oslozhnenii (VTEO). Flebologija. 2015; 9 (4–2): 1–52. [in Russian]
11. Филиппов А.Е., Ханджян А.М., Солодухин К.А. и др. Дисфункция эндотелия и факторы риска при ишемической болезни сердца. Клиническая медицина. 2006; 84 (2): 28–32. / Filippov A.E., Khandzhian A.M., Solodukhin K.A. i dr. Disfunktsiia endotelii i faktory riska pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. Klin. meditsina. 2006; 84 (2): 28–32. [in Russian]
12. Signorini LU, de Quadros AS, Sbruzzi G et al. Endothelial function in patients with slow coronary flow and normal coronary angiography. Clinics (Sao Paulo) 2012; 67 (6): 677–80.
13. Ройтман Е.В. Know-how лабораторной диагностики состояния системы свертывания крови. Рос. журн. детской гематологии и онкологии. 2015; (1): 27–50. / Roitman E.V. Know-how laboratornoi diagnostiki sostoiianiia sistemy svertyvaniia krovi. Ros. zhurn. detskoi gematologii i onkologii. 2015; (1): 27–50. [in Russian]
14. Момот А.П., Тараненко И.А., Цывкина Л.П. Состояние тромботической готовности – возможности современной диагностики и перспективы. Мед. алфавит. Современ. лаборатория. 2013; 1: 20–3. / Momot A.P., Taranenko I.A., Tsyvkina L.P. Sostoianie tromboticheskoi gotovnosti – vozmozhnosti sovremennoi diagnostiki i perspektivy. Med. alfavit. Sovrem. laboratoria. 2013; 1: 20–3. [in Russian]
15. Никифоров В.С. Реология крови в процессе терапии больных ишемической болезнью сердца. Регионарн. кровообращение и микроциркуляция. 2002; 1 (1): 60–5. / Nikiforov V.S. Reologija krovi v protsesse terapii bol'nykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa. Regionarn. krovoobrashchenie i mikrotsirkulatsiia. 2002; 1 (1): 60–5. [in Russian]
16. Никифоров В.С. Реологические свойства крови и состояние центральной и периферической гемодинамики у больных ишемической болезнью сердца в процессе консервативного и оперативного лечения. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2000. / Nikiforov V.S. Reologicheskie svoistva krovi i sostoianie tsentral'noi i perifericheskoi gemodinamiki u bol'nykh ishemicheskoi bolezn'iu serdtsa v protsesse konservativnogo i operativnogo lecheniia. Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. SPb., 2000. [in Russian]
17. Никифоров В.С. Вязкость крови как мишень терапевтического воздействия при сердечно-сосудистой патологии. Фарматека. 2015; 13 (306): 59–63. / Nikiforov V.S. Viazkost' krovi kak misha' terapevricheskogo vozdeistviia pri serdechno-sosudistoj patologii. Farmateka. 2015; 13 (306): 59–63. [in Russian]
18. Bernhardt P, Schmidt H, Hammerstingl C et al. Patients with atrial fibrillation and dense spontaneous echo contrast at high risk a prospective and serial follow-up over 12 months with transesophageal echocardiography and cerebral magnetic resonance imaging. J Am Coll Cardiol 2005; 45 (11): 1807–12.
19. Kupczynska K, Kasprzak JD, Michalski B et al. Prognostic significance of spontaneous echocardiographic contrast detected by transthoracic and transesophageal echocardiography in the era of harmonic imaging. Arch Med Sci 2013; 9 (5): 808–14.
20. Saric M, Armour AC, Arnaout MS et al. Guidelines for the use of echocardiography in the evaluation of a cardiac source of embolism. J Am Soc Echocardiogr 2016; 29 (1): 1–42.
21. 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 (6): 2509–13.
22. 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 (2): 307–16.
23. Wan H, Wu S, Yang Y et al. Plasma fibrin D-dimer and the risk of left atrial thrombus: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017; 12 (2): e0172272.
24. Belen E, Ozal E, Pusuroglu H. Association of the CHA2DS2-VASc score with left atrial spontaneous echo contrast: a cross-sectional study of patients with rheumatic mitral stenosis in sinus rhythm. Heart Vessels 2016; 31 (9): 1537–43.

25. Watanabe T, Shinoda Y, Ikeoka K et al. Dabigatran exhibits low intensity of left atrial spontaneous echo contrast in patients with nonvalvular atrial fibrillation as compared with warfarin. *Heart Vessels* 2017; 32 (3): 326–32.
26. Kaymaz C, Ozdemir N, Kirma C et al. Spontaneous echo contrast in the descending aorta in patients without aortic dissection: associated clinical and echocardiographic characteristics. *Int J Cardiol* 2003; 90 (2–3): 147–52.
27. Steinberg EH, Madmon L, Wesolowsky H et al. Prognostic significance of spontaneous echo contrast in the thoracic aorta: relation with accelerated clinical progression of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30 (1): 71–5.
28. Velho FJ, Dotta F, Scherer L et al. Association between the effect of spontaneous contrast in the thoracic aorta and recent ischemic stroke determined by transesophageal echocardiography. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82 (1): 52–6.
29. *Manual of Neurosonology*. Ed. by Laszlo Csiba and Claudio Baracchini. Cambridge University Press, 2016.
30. Вальдуга Х.М., Шрайбер С.И., Рель И.Э., Клинебил Р. Нейросонология и нейровизуализация при инсульте. М.: МЕДпресс-информ. 2012. / Val'dueza Kh.M., Shraiber S.I., Rel' I-E., Klingebil' R. Neurosonologiya i neurovizualizatsiya pri insul'te. M.: MEDpress-inform. 2012. [in Russian]
31. Бутина Е.К., Бочкарева Е.В. Значение субклинического атеросклероза сонных артерий для первичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний. Обзор основных международных исследований. Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2016; 12 (5): 558–66. / Butina E.K., Bochkareva E.V. Znachenie subklinicheskogo ateroskleroza sonnykh arteriy dlia pervichnoi profilaktiki serdechno-sosudistykh zabolevanii. Obzor osnovnykh mezhdunarodnykh issledovaniy. Ratsion. farmakoterapiya v kardiologii. 2016; 12 (5): 558–66. [in Russian]
32. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. *Cerebrovasc Dis* 2012; 34 (4): 290–6.
33. Ho SS. Current status of carotid ultrasound in atherosclerosis. *Quant Imaging Med Surg* 2016; 6 (3): 285–96.
34. Лысова Н.Л., Трусов О.А., Щеголев А.И., Мишнев О.Д. Патологическая анатомия нестабильной атеросклеротической бляшки при ишемической болезни сердца. *Арх. патологии*. 2007; 69 (4): 22–5. / Lysova N.L., Trusov O.A., Shchegolev A.I., Mishnev O.D. Patologicheskaya anatomiya nestabil'noi ateroskleroticheskoi blyashki pri ishemicheskoi bolezni serdtsa. *Arkh. patologii*. 2007; 69 (4): 22–5. [in Russian]
35. Gupta A, Kesavabhotla K, Baradaran H et al. Plaque echolucency and stroke risk in asymptomatic carotid stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 2015; 46 (1): 91–7.
36. Skagen K, Skjelland M, Zamani M, Russell D. Unstable carotid artery plaque: new insights and controversies in diagnostics and treatment. *Croat Med J* 2016; 57 (4): 311–20.
37. Brinjikji W, Huston J, Rabinstein AA et al. Contemporary carotid imaging: from degree of stenosis to plaque vulnerability. *J Neurosurg* 2016; 2016 (1): 27–42.
38. Porretta AP, Bianda N, Di Valentino M et al. A combined "in vivo" noninvasive evaluation of carotid plaques using ultrasonography and high-resolution magnetic resonance – new insight into plaque burden and vulnerability. *Vasa* 2016; 45 (6): 471–77.
39. Howard DP, van Lammeren GW, Rothwell PM et al. Symptomatic carotid atherosclerotic disease: correlations between plaque composition and ipsilateral stroke risk. *Stroke* 2015; 46 (1): 182–9.
40. Rafailidis V, Chrysogonidis I, Tegos T et al. Imaging of the ulcerated carotid atherosclerotic plaque: a review of the literature. *Insights Imaging* 2017; 8 (2): 213–25.
41. Roy M, Roy AK, DeSanto JR, Abdelsalam M. Free floating thrombus in carotid artery in a patient with recurrent strokes. *Case Rep Med* 2017; 2017: 4932567.
42. Kawabori M, Yoshimoto T, Ito M et al. Spontaneous echo contrast and thrombus formation at the carotid bifurcation after carotid endarterectomy. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012; 52 (12): 885–91.
43. Onozuka H, Muraki M, Mikami T et al. Prevalence and clinical importance of spontaneous echo contrast within the carotid artery in patients with ischemic cerebrovascular disease. *J Ultrasound Med* 2007; 26 (2): 169–77.
44. Akiyama H, Hoshino M, Shimizu T, Hasegawa Y. Resolution of internal carotid arterial thrombus by the thrombolytic action of dabigatran: A first case report. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (14): e3215.
45. Hsu HY, Chung CP, Chen SY et al. Spontaneous echo contrast in internal jugular veins: a probable indicator for systemic inflammation and a prothrombotic state. *Ultrasound Med Biol* 2012; 38 (6): 926–32.
46. Hsu HY, Lee YS, Ou MC et al. Severity of spontaneous echo contrast in the jugular vein associated with ischemic stroke. *Ultrasound Med Biol* 2014; 40 (7): 1427–33.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Никифоров Виктор Сергеевич – д-р мед. наук, проф. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: viktor.nikiforov@szgmu.ru

Лунина Марина Дмитриевна – канд. мед. наук, доц. каф. функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: marina.lunina@szgmu.ru

Балясина Наталья Станиславовна – врач отделения функциональной диагностики ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И.Мечникова». E-mail: natalya.balyasina@szgmu.ru

Значение блокаторов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности

А.А.Кириченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Негативная роль вторичного альдостеронизма при хронической сердечной недостаточности (ХСН) известна давно, но высокий уровень альдостерона связывался исключительно с задержкой жидкости в организме и электролитным дисбалансом. За последние десятилетия накопились данные о влиянии гиперальдостеронизма при ХСН на развитие фиброза миокарда, периваскулярного воспаления, дисфункции эндотелия, стимуляцию апоптоза кардиомиоцитов, прогрессирующее ухудшение функции сердца, развитие жизнеугрожающих аритмий. Исследования с дополнительным назначением при ХСН антагонистов альдостерона выявили достоверное снижение риска внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования ХСН, а также частоты госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам. Согласно современным рекомендациям, начиная со II функционального класса целесообразно применение тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензиновой системы (ингибитора ангиотензинпревращающего фермента или блокатора рецепторов ангиотензина) с β -адреноблокатором и антагонистом рецепторов альдостерона. Такая схема ведения больного с ХСН позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз.

Ключевые слова: блокаторы минералокортикоидных рецепторов, альдостерон, спиронолактон, эплеренон, хроническая сердечная недостаточность.

Для цитирования: Кириченко А.А. Значение блокаторов минералокортикоидных рецепторов в лечении хронической сердечной недостаточности. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 59–63.

Review

The mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of chronic heart failure

А.А.Kirichenko✉

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

✉andrey.apollonovich@yandex.ru

Abstract

The negative role of secondary aldosteronism associated with CHF is known for a long time. But the high level of aldosterone concentration is exclusively associated with water retention and electrolyte imbalance. Over the past decade we have accumulated data concerning the impact of hyperaldosteronism associated with CHF on the development of cardiac fibrosis, perivascular inflammation, endothelial dysfunction, stimulation of apoptosis and cardiomyocytes, progressive impairment of heart function, the development of life-threatening arrhythmias. The studies concerning the additional appointment of aldosterone antagonists in patients with CHF have revealed the significant reduction in the risk of sudden cardiac death and death from the progression of CHF, as well as the frequency of cardiovascular hospitalizations. According to the current recommendations, starting from the functional class II it is advisable to use a triple neurohormonal blockade – the combination of renin-angiotensin system blockers (IAPF) and beta blockers and aldosterone receptor antagonist. Such a scheme of managing the patient with CHF can improve not only the quality of life of serious patients, but also prognosis.

Key words: mineralocorticoid receptor blockers, aldosterone, spironolactone, eplerenone, chronic heart failure.

For citation: Kirichenko A.A. The mineralocorticoid receptor blockers in the treatment of chronic heart failure. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 59–63.

В практике каждого терапевта встречаются пациенты с синдромом хронической сердечной недостаточности (ХСН), для которого характерны клинические проявления перегрузки объемом (одышка, застойные хрипы, периферические отеки) и признаки неадекватной перфузии тканей (холодный акроцианоз, легкая утомляемость, низкая толерантность к физической нагрузке), возникающие в результате нарушения структуры или функции сердца.

При лечении больного с ХСН врачу приходится решать несколько задач: направленные на ближайший результат – устранение (или уменьшение) клинических симптомов болезни (например, одышки, отеков) – и не менее важные стратегические – замедление прогрессирования болезни и улучшение прогноза.

Исследования сегодняшних дней указывают на необходимость как можно более раннего вмешательства, направленного на факторы риска, ведущие к развитию ХСН и ее необратимому прогрессированию.

Многочисленные исследования доказали значимость повышения нейрогормональной активности, в первую очередь ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, в развитии и прогрессировании ХСН. Важным звеном этой системы является альдостерон – один из самых мощных минералокортикоидных гормонов, синтезируемых в корковом слое надпочечников (наряду с кортизоном и тестостероном), основной функцией которого является регуляция уровней K^+ и Na^+ с целью поддержания постоянства жидкости в организме.

Секреция альдостерона регулируется уровнем активации ренин-ангиотензиновой системы и синтеза ангиотензина II или уровнем калия плазмы крови.

Изначально антагонисты альдостерона применяли только в качестве калийсберегающих мочегонных средств для предупреждения гипокалиемии, вызванной применением тиазидных и петлевых диуретиков. За последние десятилетия накопились данные о влиянии альдостерона на целый ряд других органов и систем, что привело к эволюции

представлений о его роли в патогенезе ХСН и, как следствие, показаний к применению его антагонистов.

Рецепторы альдостерона, или минералокортикоидные рецепторы (МКР), обнаружены во многих тканях – эпителии почечных канальцев, кишечнике, эндотелии и гладкомышечных клетках сосудов, сердце, легких, нервной системе.

К классическим эффектам активации МКР относится прежде всего влияние на водно-электролитный баланс – стимуляция реабсорбции натрия и воды и экскреции калия. Эти эффекты опосредуются через рецепторы, расположенные в эпителии почечных канальцев, относящиеся к семейству ядерных рецепторов. Активация их при воздействии альдостерона имеет две фазы: I – экспрессия сигнальных пептидов (ранняя фаза) и II – экспрессия непосредственно ионных каналов (поздняя фаза). Продолжительность ранней фазы – 1–6, поздней – 6–24 ч [1].

Однако при инфузии альдостерона наблюдается значительно более быстрое развитие эффекта – повышение периферического сосудистого сопротивления и увеличение сердечного выброса наблюдаются уже через 3–6 мин. Такой быстрый эффект связывают с существованием мембранных (неядерных) МКР. Воздействие альдостерона на этот тип рецепторов приводит к активации «быстрых» кальциевых каналов и экспрессии протеинкиназы C [2]. Быстрые эффекты альдостерона не блокируются классическим антагонистом альдостерона спиронолактоном, но чувствительны к селективному блоктору альдостерона RU-28318 [3]. По-видимому, именно эти «быстрые» рецепторы альдостерона являются основными его эффекторами в кардиомиоцитах, эндотелиальных и гладкомышечных клетках сосудов, фибробластах, моноцитах. С их стимуляцией может быть связан ряд важных для формирования сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) эффектов альдостерона. Так, показано, что стимуляция альдостероном гипертрофии и фиброза миокарда не связана с его влиянием на уровень артериального давления, а определяется прямой стимуляцией рецепторов кардиомиоцитов [4]. При этом блокада МКР вызывает уменьшение массы миокарда левого желудочка (ЛЖ), улучшает его сократительную функцию, а также приводит к параллельному уменьшению уровня мозгового натрийуретического пептида [5]. При лечении спиронолактоном отмечено уменьшение продукции коллагена в сердечной мышце больных с СН [6]. Терапия антагонистами альдостерона приводит к изменению вариабельности сердечного ритма, снижает ее и предупреждает утреннее увеличение числа сердечных сокращений у этой группы больных [7].

Негативная роль вторичного альдостеронизма при ХСН была известна достаточно давно. Но долгое время высокий уровень минералокортикоидного гормона альдостерона связывался исключительно с задержкой жидкости в организме и электролитным дисбалансом (задержкой натрия и потерей калия). Исследования 1990-х годов и начала XXI в. доказали, что негативная роль гиперальдостеронизма при ХСН связана также с развитием фиброза миокарда, периваскулярного воспаления, дисфункции эндотелия, процессами ремоделирования, индуцированием оксидативного стресса, стимуляцией апоптоза кардиомиоцитов, прогрессирующим ухудшением функции сердца, риском жизнеугрожающих аритмий [8, 9].

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) уже много лет успешно применяются для лечения ХСН. Считалось, что их действие обеспечивает достаточное подавление активности альдостерона. Однако выявлено, что почти у 40% пациентов, длительно принимающих ИАПФ, сохраняется повышение уровня альдостерона [10]. У пациентов, получавших одновременно ИАПФ и БРА, наблюдался достоверно более низкий уровень альдостерона на

17-й неделе лечения, но к 43-й неделе лечения его уровень вновь оказался высоким [11]. Этот феномен получил название «эффект ускользания альдостерона». Предполагается, что этот феномен может быть обусловлен реактивацией ангиотензина II в ходе длительной терапии ИАПФ [12] или синтезом альдостерона клетками эндотелия и гладкомышечными клетками сердца и кровеносных сосудов, который не подавляется ИАПФ и БРА [13]. Вне зависимости от механизма, приводящего к его развитию, эффект ускользания альдостерона может ослаблять эффективность ИАПФ и БРА, что влечет за собой ухудшение прогноза пациентов с ХСН.

Недостаточная способность ИАПФ (даже в максимальных дозах) контролировать активность альдостерона при длительном применении у больных с ХСН явилась основанием для комбинации ИАПФ с другими нейрогормональными модуляторами, вначале – совместного применения ИАПФ и β -адреноблокаторов (β -АБ), учитывая их способность достаточно эффективно подавлять секрецию ренина в почках и более надежно контролировать активность основных компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Однако невозможность эффективной блокады синтеза альдостерона посредством даже комбинации ИАПФ с β -АБ поставила вопрос о целесообразности применения малых доз антагонистов МКР (АМКР) в качестве 3-го нейрогормонального модулятора в терапии больного с ХСН.

Первым большим клиническим исследованием, в котором оценивались эффективность и безопасность АМКР спиронолактона у 1663 больных с тяжелой ХСН (III и IV класс по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации – NYHA) и фракцией выброса (ФВ) ЛЖ $\leq 35\%$, было рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) [14]. Большая часть больных принимали ИАПФ, петлевые диуретики и дигоксин, 10% в обеих группах получали терапию β -АБ. Через 24 мес наблюдения было выявлено, что смертность в группе спиронолактона на 30% ниже, чем в группе плацебо. Различие оказалось высокодостоверным ($p < 0,001$). Значительно более низкими в группе антагонистов рецепторов альдостерона оказались риск внезапной сердечной смерти и смерти от прогрессирования ХСН, а также частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам.

Следующее важное исследование EPHEUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study) было направлено на изучение эффективности эплеренона у пациентов с ХСН, развившейся после инфаркта миокарда – ИМ [15]. В исследование включили 6632 пациента, которые поровну были рандомизированы в группы эплеренона и плацебо. Основными критериями включения служили ИМ в анамнезе, ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, появившиеся симптомы ХСН в течение 3–14 дней после острого ИМ. Все пациенты получали адекватную терапию, а также при наличии показаний им проводилась коронарная реваскуляризация. Исследование было прекращено после регистрации 1012 смертельных исходов. За период наблюдения 16 мес в группе эплеренона сердечно-сосудистая смертность оказалась ниже на 13% ($p = 0,005$), чем в группе плацебо. Значительно ниже была и частота внезапной сердечной смерти. Частота госпитализаций по сердечно-сосудистым причинам была также ниже в группе антагонистов рецепторов альдостерона.

Высокое содержание альдостерона в моче и плазме у больных с острым ИМ выявляется уже в первые часы, достигая максимума к 3-му дню, и сохраняется на высоком уровне более чем у 1/2 пациентов при выписке из стационара [16]. «Быстрые эффекты» альдостерона очень важны для постинфарктного ремоделирования сердца. Высокие уровни альдостерона могут рассматриваться как предикторы выживаемости пациентов после острого ИМ. Так, у

больных с высоким (≥ 141 пг/мл) уровнем альдостерона в крови риск смерти после ИМ в 2 раза выше, чем у пациентов с низким его содержанием ($< 83,2$ пг/мл) [17].

Дополнительный анализ результатов EPHESUS показал, что уже на 30-й день после рандомизации в группе эплеренона смертность от всех причин была ниже на 31% ($p=0,004$), а сердечно-сосудистая смертность – на 32% ($p=0,003$) [18].

Анализ эффективности эплеренона, выполненный Ch.Adamopoulos и соавт., с учетом сроков назначения препарата больному: менее 7 дней (раннее назначение) или более 7 дней (позднее назначение) [19] – показал, что достоверное снижение риска смерти от всех причин (на 31%), смерти от ССЗ/госпитализации по поводу ССЗ (на 24%) и внезапной сердечной смерти (на 34%) происходило только при назначении эплеренона в ранние сроки (от 3 до 7 дней) после развития ИМ.

Эплеренон оказывал положительное действие на прогноз у пациентов с СН после ИМ вне зависимости от выполнения чрескожного коронарного вмешательства и наличия или отсутствия элевации сегмента ST [20, 21]. Таким образом, больным после ИМ показано раннее назначение не только ИАПФ и β -АБ, но и АМКР, поскольку устранение негативных эффектов альдостерона в сердце сопровождается блокадой процессов постинфарктного ремоделирования, снижением уровня натрийуретических пептидов – маркеров неблагоприятного прогноза при СН.

Целью исследования EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure) было оценить оправданность применения АМКР у пациентов с умеренными симптомами ХСН [22]. В исследование включены 2737 пациентов с ХСН II класса по NYHA и ФВ ЛЖ $< 35\%$, которые были поровну рандомизированы в группы эплеренона 25 мг и плацебо 1 раз в сутки. Все пациенты получали терапию β -АБ, ИАПФ или БРА в максимально переносимых дозировках. Средний период наблюдения составил 21 мес. Выявлено, что частота достижения комбинированной первичной конечной точки (смертность от сердечно-сосудистых причин или госпитализация из-за ХСН) была достоверно ниже в группе эплеренона, чем в группе плацебо: 18,3 и 25,9% соответственно ($p<0,001$). Сердечно-сосудистая смертность в группе эплеренона и группы сравнения составила 10,8 и 13,5% соответственно ($p=0,01$). Таким образом, прием эплеренона у пациентов с умеренной ХСН также приводит к улучшению прогноза.

В последнее десятилетие большую значимость стали придавать проблеме диастолической сердечной недостаточности или ХСН с сохранной ФВ ЛЖ.

В исследовании Aldo-DHF (Aldosterone Receptor Blockade in Diastolic Heart Failure) оценивалась способность спиронолактона повышать толерантность к физической нагрузке, уменьшать выраженность симптоматики и улучшать качество жизни у пациентов с ХСН и ФВ ЛЖ $> 50\%$ [23]. В этой работе не удалось получить доказательств достоверного изменения этих показателей на фоне назначения АМКР, однако отмечено, что по данным эхокардиографии диастолическая функция в группе исследуемого препарата значимо улучшалась.

В 2013 г. завершилось крупное исследование TOPCAT (Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure

with an Aldosterone antagonist), в которое включены более 3 тыс. пациентов из США, России и Южной Америки, рандомизированные поровну в группы спиронолактона и плацебо [24], частота достижения комбинированной первичной конечной точки, включавшей в себя сердечно-сосудистую смерть, госпитализации вследствие ХСН и жизнеугрожающие нарушения ритма, в группе исследуемого препарата не отличалась от таковой в группе плацебо. Однако частота госпитализаций на фоне приема АМКР достоверно снижалась ($p=0,04$), что может косвенно свидетельствовать об уменьшении выраженности симптоматики ХСН.

Продолжающийся анализ полученных в этих исследованиях данных, возможно, позволит оценить целесообразность применения АМКР у пациентов с ХСН с сохранной ФВ.

Несмотря на очевидное положительное влияние на прогноз, наличие у АМКР побочных эффектов нередко ограничивает их назначение пациентам с ХСН.

К классу АМКР, доступных в Российской Федерации, относятся 2 основных препарата: спиронолактон и эплеренон.

Спиронолактон представляет собой неселективный конкурентный АМКР, который структурно сходен с прогестероном. Спиронолактон действует как агонист прогестероновых рецепторов и, кроме того, – как антагонист андрогеновых рецепторов и слабый антагонист кортикостероидных рецепторов. Такое действие спиронолактона на рецепторы обуславливает спектр его побочных эффектов, включая гиперкалиемию, гипонатриемию, гинекомастию, импотенцию, нарушение менструального цикла, гирсутизм и снижение либидо.

Эплеренон – производное спиронолактона, считается селективным АМКР с ограниченной перекрестной реактивностью для андрогенных и прогестероновых рецепторов и поэтому не оказывает многих клинически значимых побочных эффектов, связанных с влиянием на половую сферу, которые отмечаются при использовании спиронолактона.

В наибольшей степени беспокоит практических врачей возможность развития гиперкалиемии. Частота развития гиперкалиемии в ходе выполнения крупных клинических исследований и в общей практике варьирует от 2 до 12%: в исследовании RALES тяжелая гиперкалиемия развилась у 2% пациентов, EPHESUS – тяжелая гиперкалиемия достоверно чаще наблюдалась в группе эплеренона, чем в группе плацебо (5,5% против 3,9%, $p=0,002$), EMPHASIS-HF – частота возникновения гиперкалиемии (уровень калия более 5,5 ммоль/л) была достоверно выше в группе эплеренона (11,8% против 7,2% в группе плацебо, $p<0,001$), однако значимых различий между группами в отношении выраженного повышения уровня калия (более 6 ммоль/л) выявлено не было (2,5 и 1,9% соответственно, $p=0,29$), несмотря на то что у 1/3 пациентов расчетный уровень скорости клубочковой фильтрации составлял менее 60 мл/мин/1,73 м².

Важный вывод, вытекающий из результатов клинических исследований, – гиперкалиемия, развивающаяся в ответ на терапию АМКР, является предсказуемой и управляемой. Риск развития тяжелой гиперкалиемии (концентрация калия в крови 6,0 ммоль/л и более) можно уменьшить за счет титрования доз, периодической оценки уровня калия в крови и функции почек, а также, по возможности, избегая применения сопутствующей терапии, которая может способствовать развитию гиперкалиемии (например, дополнительное использование препаратов калия, других калийсберегающих диуретиков и нестероидных противовоспалительных препаратов). Кроме того, следует помнить о необходимости тщательного наблюдения за уровнем электролитов в крови при сочетанном приеме АМКР и ИАПФ или БРА.

Кроме того, на фоне приема АМКР могут наблюдаться другие электролитные нарушения, такие как гипонатриемия и гиперхлоремический метаболический ацидоз. Также может иметь место обратимое уменьшение скорости клубочковой фильтрации [25].

Неселективные АМКР характеризуются побочными эффектами, связанными с их антиандрогенным действием.

Вторым по значимости неблагоприятным эффектом спиронолактона является развитие гинекомастии и боль в грудных железах, которые в исследовании RALES отмечены у 10% пациентов, а в контрольной группе – у 1%. Эти симптомы на фоне приема спиронолактона напрямую зависят от дозы, и при применении высоких доз (≥ 150 мг/сут) их частота может достигать 50% [26].

Эплеренон обладает меньшим сродством к рецепторам прогестерона (менее 1%) и андрогеновым рецепторам (ме-

нее 0,1%), что во многом объясняет его лучшую переносимость и меньшую частоту развития эндокринологических осложнений (в виде гинекомастии и импотенции у мужчин или дисменореи у женщин – 0,7% против 1% в группе плацебо, по данным исследований EPHESUS и EMPHASIS-HF). **Заключение**

Согласно современным рекомендациям по лечению ХСН, начиная со II функционального класса рекомендуется применение именно тройной нейрогормональной блокады – комбинации блокатора ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (ИАПФ или БРА) с β -АБ и АМКР. Такая схема ведения больного с ХСН (включая назначение по показаниям диуретиков и сердечных гликозидов) позволяет улучшить не только качество жизни тяжелых больных, но и прогноз. По терапевтической эффективности спиронолактон и эплеренон (доступные в нашей аптечной оригинальный препарат и воспроизведенный Эспиро, Польша) считаются эквивалентными. В клинической практике эплеренон предпочтительнее вследствие лучшей его переносимости из-за меньшего количества побочных эффектов.

Литература/References

1. Helman SI, Liu X, Baldwin K et al. Time-dependent stimulation by aldosterone of blocker-sensitive ENaCs in A6 epithelia. *Am J Physiol Cell Physiol* 1998; 274: C947–C957.
2. Booth E, Johnson JP, Stockand JD. Aldosterone. *Adv Physiol Educ* 2002; 26: 8–23.
3. Falkenstein E, Tillmann HC, Christ M et al. Multiple actions of steroid hormones – a focus on rapid, nongenomic effects. *Pharmacol Rev* 2000; 52: 513–56.
4. Sato A, Funder JW. High glucose stimulates aldosterone-induced hypertrophy via type I mineralocorticoid receptors in neonatal rat cardiomyocytes. *Endocrinol* 1996; 137: 4145–53.
5. Tsutamoto T, Wadwa A, Maeda K et al. Effect of spironolactone on Plasma brain natriuretic peptide and left ventricular remodeling in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1228–33.
6. Zannad F, Alla F, Dousset B et al. Limitation of excessive extracellular matrix turnover may contribute to survival benefit of spironolactone therapy in patients with congestive heart failure. Insights from the randomized aldactone evaluated study (Rales). *Circulation* 2000; 102: 2700–6.
7. McFadden R, Barr C, Struthers A. Aldosterone blockade reduces vascular collagen turnover, improves heart rate variability and reduces early morning rise in heart rate in heart failure patients. *Cardiovasc Res* 1997; 35: 30–4.
8. Weber KT, Brilla CG. Pathological hypertrophy and cardiac interstitium: fibrosis and renin-angiotensin-aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849–65.
9. Mano A, Tatsumi T, Shiraishi J et al. Aldosterone directly induces myocyte apoptosis through calcineurin-dependent pathways. *Circulation* 2004; 110: 317–23.
10. MacFadyen RJ, Lee AF, Morton JJ et al. How often are angiotensin II and aldosterone concentrations raised during chronic ACE inhibitor treatment in cardiac failure? *Heart* 1999; 82: 57–61.
11. McKelvie RS, Yusuf S, Pericak D et al. Comparison of candesartan, enalapril, and their combination in congestive heart failure: randomized evaluation of strategies for left ventricular dysfunction (RESOLVD) pilot study. The RESOLVD Pilot Study Investigators. *Circulation* 1999; 100: 1056–64.
12. Tang WH, Vagelos RH, Yee YG et al. Neurohormonal and clinical responses to high-versus low-dose enalapril therapy in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 70–8.
13. Weber KT. Aldosterone in congestive heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1689–97.
14. Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–17.
15. Pitt B, Remme W, Zannad F et al; Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348: 1309–21.
16. Сытник Н.В., Кокорин В.А., Люсов В.А. и др. Активность РААС и САС у больных в отдаленные сроки после первичного инфаркта миокарда. *Рос. кардиол. журн.* 2009; 4: 17–22.
17. Palmer BR, Pilbrow AP, Frampton CM et al. Plasma aldosterone levels during hospitalization are predictive of survival post-myocardial infarction. *Eur Heart J* 2008; 29: 2489–96.
18. Pitt B, White H, Nicolau J et al; EPHEUS Investigators. Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricu-

- lar systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 425–31.
19. Adamopoulos Ch, Ahmed A, Fay R et al; the EPHEsus Investigators. Timing of eplerenone initiation and outcomes in patients with heart failure after acute myocardial infarction complicated by left ventricular systolic dysfunction: insights from the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 1099–105.
 20. Iqbal J, Fay R, Adlam D et al. Effect of eplerenone in percutaneous coronary intervention-treated post-myocardial infarction patients with left ventricular systolic dysfunction: a sub-analysis of the EPHEsus trial. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 685–91.
 21. Carillo S, Zhang Y, Fay R et al. Heart failure with systolic dysfunction complicating acute myocardial infarction – differential outcomes but similar eplerenone efficacy by ST-segment or non-ST-segment elevation: a post hoc substudy of the EPHEsus trial. *Arch Cardiovasc Dis* 2014; 107: 149–57.
 22. Zannad F, McMurray JJ, Krum H et al; EMPHASIS-HF Study Group. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
 23. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG et al. Aldo-DHF Investigators. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *JAMA* 2013; 309: 781–91.
 24. Pfeffer MA, McKinnlay S, Pitt B et al; TOPCAT Investigators. Treatment Of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT). Abstracts of the American Heart Association Scientific Sessions 2013; November 16–20, 2013; Dallas, Texas.
 25. Sica DA. The risks and benefits of therapy with aldosterone receptor antagonist therapy. *Curr Drug Saf* 2007; 2: 71–7.
 26. Jeunemaitre X, Chatellier G, Kreft-Jais C et al. Efficacy and tolerance of spironolactone in essential hypertension. *Am J Cardiol* 1987; 60: 820–5.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Современные возможности применения торасемида в клинической практике

Г.А.Батищева, О.А.Мубаракшина[✉], М.Н.Сомова, А.С.Евстигнеева

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

[✉]mubarakshina@mail.ru

Представитель нового поколения петлевых диуретиков торасемид демонстрирует высокую эффективность и высокий профиль безопасности при лечении пациентов с сердечной недостаточностью и артериальной гипертензией. Препарат не только оказывает влияние на симптомы, но и вмешивается в патогенез сердечно-сосудистого континуума, улучшает качество жизни и прогноз кардиологических пациентов. Подтвержденная в клинических исследованиях эффективность и хорошая переносимость позволяют широко рекомендовать отечественный препарат торасемида Тригрим® в терапии пациентов с артериальной гипертензией, отечным синдромом, в том числе на фоне хронической сердечной недостаточности.

Ключевые слова: диуретики, хроническая сердечная недостаточность, торасемид, Тригрим®.

Для цитирования: Батищева Г.А., Мубаракшина О.А., Сомова М.Н., Евстигнеева А.С. Современные возможности применения торасемида в клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 64–67.

Review

Modern possibilities of torasemide application in clinical practice

Г.А.Батищева, О.А.Мубаракшина[✉], М.Н.Сомова, А.С.Евстигнеева

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

[✉]mubarakshina@mail.ru

Abstract

Toraseamide is a representative of a new generation of loop diuretics, which shows high efficacy and safety in the treatment of patients with heart failure and arterial hypertension. This drug does not only affect the symptoms, but also intervenes in the pathogenesis of cardiovascular disease continuum, improves the quality of life and the prognosis of cardiac patients. The clinical studies showed the efficacy and good tolerability of Trigrim® (local drug toraseamide) which could be widely recommend in the treatment of patients with arterial hypertension, edema syndrome, and in presence of chronic heart failure.

Key words: diuretics, chronic heart failure, toraseamide, Trigrim®.

For citation: Batishcheva G.A., Mubarakshina O.A., Somova M.N., Evstigneeva A.S. Modern possibilities of toraseamide application in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 64–67.

Применение средств с мочегонным действием берет начало в XVIII в., когда W.Withering описал диуретический эффект растения наперстянка [1]. Долгое время это был практически единственный метод борьбы с отечным синдромом на фоне сердечной недостаточности, заболевания печени и почек. В начале XX в. появились ртутные диуретики [2], в 1956 г. – тиазидные, а затем, в 1959 г., и петлевые мочегонные средства [3].

Диуретики (мочегонные средства) и в настоящее время продолжают оставаться одной из базовых групп лекарств в терапии сердечной недостаточности, артериальной гипертензии (АГ), отечного синдрома при заболеваниях печени и почек. К этой группе препаратов относятся соединения разной химической структуры, обладающие общим свойством увеличивать объем выводимой из организма жидкости и электролитов, а также уменьшать содержание жидкости в тканях организма. Усиление мочеотделения связано со специфическим действием диуретиков на почки. Оно заключается, прежде всего, в торможении реабсорбции ионов натрия в почечных канальцах, что сопровождается уменьшением реабсорбции воды. Определенную, но менее значимую роль играет усиление фильтрации в клубочках [4].

Мочегонные средства подразделяются на следующие основные группы: ингибиторы карбоангидразы, петлевые, тиазидные и тиазидоподобные, калийсберегающие, осмотические диуретики.

Диуретики оказывают разное по силе и продолжительности влияние на мочеобразование, что зависит от их физико-химических свойств, механизма действия и его локализации в разных участках нефрона [4, 5].

Наиболее мощными по силе мочегонного эффекта являются петлевые диуретики. К этой группе относятся следующие препараты: фуросемид, этакриновая кислота, торасемид. По химической структуре они представляют собой производные сульфамойлантраниловой и дихлорфеноксисукусной кислот. Петлевые диуретики подавляют активность специального Na⁺Cl⁻К⁺-транспортера в клетках канальцев на протяжении толстого участка восходящего колена петли Генле, что нарушает реабсорбцию ионов Na⁺, K⁺, Cl⁻, вследствие чего существенно увеличиваются натрийурез, калийурез и экскреция воды, в меньшей степени возрастает кальцийурез и магнийурез [5].

Петлевые диуретики короткого действия (фуросемид, этакриновая кислота) при назначении 1 раз в день приводят к выраженному диуретическому эффекту, значительному повышению экскреции натрия и воды, что продолжается около 4–6 ч и сменяется задержкой Na и воды в остальное время суток [5]. В течение 1–2 ч после приема возникают императивные позывы на мочеиспускание, отмечается ортостатическая гипотензия на пике активности препарата, все это вызывает нарушение качества жизни пациентов и может существенно снижать приверженность лечению [6, 7].

Кроме того, было показано, что резкое повышение экскреции натрия может провоцировать развитие воспаления и фиброза в клетках почечных канальцев. В исследовании на крысах продемонстрировано, что пикообразное повышение секреции натрия приводит к повышению содержания биомаркеров воспаления и фиброза (трансформирующий фактор роста β_1 , RANTES, ангиотензин II) в клетках почечных канальцев [8].

Наличие целого ряда нежелательных эффектов фуросемида и этакриновой кислоты диктовало необходимость создания нового препарата этой группы, лишенного упомянутых недостатков.

В 1980 г. на фармацевтическом рынке появляется новый петлевой диуретик – торасемид. Препарат отличается по химической структуре от фуросемида, относится к классу сульфанилпиридинов, как и все петлевые салуретики, тормозит ренальную реабсорбцию ионов натрия и хлора в восходящей части петли Генле. В то же время торасемид в отличие от предыдущих препаратов обладает способностью положительно влиять на активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [7].

Важным преимуществом торасемида является высокая, стабильная, не зависящая от приема пищи биодоступность при пероральном применении, которая составляет более 80% и превосходит таковую у фуросемида. Биотрансформация торасемида происходит в печени с образованием нескольких метаболитов. При этом лишь 25% торасемида выводится с мочой в неизмененном виде, в то время как при приеме фуросемида эта цифра составляет около 60–65%. Выведение торасемида практически не зависит от функции почек, а период полувыведения фуросемида у больных почечной недостаточностью увеличивается. Этот факт имеет клиническое значение, так как при выраженном застое крови по большому кругу кровообращения функция почек обычно ухудшается.

Эффект торасемида, как и других петлевых диуретиков, начинается быстро, но пролонгируется по времени. Доза торасемида 10–20 мг эквивалентна 40 мг фуросемида. Высокая и предсказуемая биодоступность определяет надежность диуретического действия торасемида и позволяет успешно применять препарат перорально даже в случаях тяжелых форм хронической сердечной недостаточности (ХСН) [6, 7]. Важной особенностью торасемида является уменьшение риска рикошетной гиперактивации нейрогормональной системы. Вместе с тем однократный прием торасемида в сутки повышает на 13% приверженность пациентов лечению согласно данным исследования в сравнении с терапией фуросемидом [9].

В ряде экспериментальных и клинических исследований 1990–2000-х годов было показано наличие у торасемида «плейотропных» свойств. В частности, он угнетает эффекты ангиотензина II – вазоконстрикцию и стимуляцию синтеза альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечни-

ков [10], может блокировать рецепторы альдостерона [11].

Способность торасемида вступать в связь с рецепторами ангиотензина II связана со структурным сходством молекулы с новыми нететразолиновыми антагонистами рецепторов ангиотензина II. Блокада рецепторов ангиотензина II приводит к уменьшению активности РААС и способствует торможению апоптоза [12].

В масштабном постмаркетинговом нерандомизированном исследовании TORIC (TORasemide In Congestive heart failure) сравнивали эффективность и профиль безопасности торасемида 10 мг/сут и фуросемида 40 мг/сут, а также других диуретиков у 1377 больных с ХСН II–III функционального класса (ФК). Результаты исследования свидетельствуют о более высокой клинической эффективности и луч-

шем профиле безопасности торасемида по сравнению с фуросемидом. Торасемид достоверно превзошел фуросемид как по способности улучшать клинико-функциональное состояние, так и по влиянию на смертность больных ХСН, хотя в данном исследовании это и не было запланированной конечной точкой [13].

Еще в одном рандомизированном открытом 6-месячном исследовании [11] сопоставили эффективность торасемида и фуросемида у 50 больных с ХСН II–III ФК, у которых не было эффективного ответа на лечение фуросемидом в низкой дозе и ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ). Торасемид в основной группе был использован в дозе 4–8 мг/сут, в то время как в группе сравнения пациенты продолжали прием фуросемида в прежней дозе

(20–40 мг/сут). В результате терапии торасемидом в течение 6 мес отмечалось уменьшение конечного диастолического размера и индекса массы миокарда левого желудочка, улучшение параметров его наполнения в диастолу, а также снижение концентрации альдостерона и натрийуретического пептида в плазме крови. В группе, получавшей фуросемид, схожие изменения отсутствовали, что подтверждает способность торасемида вмешиваться в работу РААС.

В открытом исследовании были сопоставлены результаты терапии в течение года торасемидом и фуросемидом у больных с ХСН [14]. Частота госпитализаций по поводу сердечной недостаточности была на 20% ниже в группе больных, получавших торасемид. Применение торасемида сопровождалось более выраженным снижением индексов одышки и утомляемости, при этом достоверная разница между группами была выявлена только при оценке утомляемости через 2, 8 и 12 мес. Упомянутые результаты были подтверждены при ретроспективном анализе годового опыта применения торасемида и фуросемида в Германии и Швейцарии более чем у 1200 больных с ХСН [15]. В обеих странах частота госпитализаций при лечении торасемидом была ниже, чем при применении фуросемида. Сокращение среднего числа дней пребывания в стационаре пациентов, принимавших торасемид, позволило уменьшить общие затраты на лечение больных примерно в 2 раза. В проспективном рандомизированном исследовании K.Muller и соавт. [16] сопоставили влияние торасемида и фуросемида на качество жизни и частоту госпитализаций у 237 больных с ХСН. Терапия торасемидом обеспечивала более значительное улучшение качества жизни больных, хотя частота госпитализаций по поводу ХСН достоверно не отличалась между группами.

В настоящее время проводится многоцентровое рандомизированное открытое исследование IV фазы TORNADO, целью которого является сравнение влияния торасемида и фуросемида на биохимические параметры гемодинамической и нейрогормональной компенсации, ремоделирование миокарда, клинические исходы и качество жизни у пациентов с ХСН. Исследование включает 120 пациентов с сердечной недостаточностью в ФК II–IV NYHA (New York Heart Association – Нью-Йоркская ассоциация кардиологов), получающих оптимальную терапию сердечной недостаточности, с показаниями к применению петлевых диуретиков. Предварительные результаты демонстрируют благоприятное воздействие торасемида по сравнению с фуросемидом по влиянию на число госпитализаций пациентов с ХСН и смертность [17].

Торасемид оценивался в сравнении с фуросемидом по влиянию на течение ХСН у пациентов с дилатационной кардиомиопатией и частоту развития аритмий. Через 3 мес после окончания лечения сердечная функция в обеих группах улучшилась, частота и тяжесть аритмий в обеих группах были снижены. Однако торасемид показал более эффективное по сравнению с фуросемидом влияние на сократимость миокарда и предупреждение развития нарушений ритма сердца [18].

Торасемид обладает антигипертензивными свойствами, которые обусловлены снижением общего периферического сопротивления за счет нормализации нарушенного электролитного баланса и в основном – снижения содержания кальция в клетках мышечного слоя артерий [19].

Антигипертензивный эффект торасемида подтвержден в нескольких плацебо-контролируемых исследованиях [20, 21]. В исследовании [21] проводилось длительное (48 нед) наблюдение за больными АГ, принимавшими торасемид. Пациенты были разбиты на две группы: «низких доз» — исходная доза 2,5 мг/сут, при неэффективности доза удваивалась; «высоких доз» — исходная доза 5 мг/сут, которая также при необходимости удваивалась. В процессе наблюдений

различия в величине антигипертензивного эффекта в двух группах отсутствовали. На основании данного и некоторых других сравнительных исследований [22, 23] можно сделать вывод, что доза торасемида 2,5 мг/сут для лечения АГ является оптимальной. У больных мягкой и умеренной АГ эта доза эффективна в 60–70% случаев, что сопоставимо с эффективностью наиболее часто назначаемых антигипертензивных препаратов.

Торасемид подтвердил свою антигипертензивную активность в нескольких исследованиях. Препаратами сравнения выступали диуретики и калийсберегающие комбинации. Торасемид не вызывает выраженного пикового снижения артериального давления, эффект развивается медленнее, чем у тиазидных диуретиков. Мягкий антигипертензивный эффект торасемида особенно важен у пожилых пациентов, у которых тиазидные диуретики могут вызывать выраженные ортостатические реакции. При лечении АГ препарат можно успешно комбинировать с ИАПФ и β-адреноблокаторами [24].

В России торасемид зарегистрирован под названием Тригрим® (фармацевтическая компания АО «Акрихин»), выпускается в таблетках по 2,5, 5 и 10 мг. Основные показания к применению Тригрима: отечный синдром разного генеза, включая ХСН, и АГ. В исследовании СТАРТ [25] у больных АГ 1–2-й степени сравнили эффективность препаратов Тригрим® и Арифон Ретард при применении в течение 12 нед (максимальная доза торасемида составляла 5 мг/сут, а индапамида ретард – 1,5 мг/сут). В исследовании приняли участие 60 больных АГ 1–2-й степени. Итоговая эффективность была сопоставима в обеих группах, однако у пациентов, получавших Тригрим®, целевой уровень систолического и диастолического артериального давления достигался быстрее. В обеих группах не было отмечено отрицательного влияния фармакотерапии на электролитный баланс, липидный и углеводный обмен. Результаты, по мнению авторов исследования, позволяют рекомендовать Тригрим® для более широкого использования в составе комбинированной терапии АГ, а также у пациентов с изолированной систолической АГ и у пожилых [25]. Начальная доза составляет, как правило, 5 мг 1 раз в сутки. При отсутствии адекватного снижения артериального давления в течение 4–6 нед дозу увеличивают до 10 мг 1 раз в сутки. При необходимости в схему лечения можно добавлять антигипертензивный препарат другой группы.

Таким образом, торасемид является препаратом нового поколения петлевых диуретиков. Особенности фармакокинетики торасемида обеспечивают постепенное возрастание концентрации препарата в крови, медленное развитие диуретического и антигипертензивного эффектов. Торасемид по сравнению с салуретиками быстрого короткого действия вызывает меньшее количество мочеиспусканий и urgentных позывов, не провоцирует пиковый диурез и рикошетную задержку натрия, меньше ограничивает повседневную активность пациента. Торасемид характеризуется наиболее высоким профилем безопасности среди прочих петлевых диуретиков. В частности, по сравнению с фуросемидом, торасемид обладает меньшим риском развития электролитных и метаболических нарушений, не снижает качество жизни пациентов. В то же время он превосходит фуросемид по эффективности лечения пациентов с ХСН, вызывает стабильный антигипертензивный эффект даже при применении в низких дозах, снижает частоту и продолжительность госпитализаций, улучшает прогноз пациентов с АГ и сердечной недостаточностью.

Литература/References

1. Withering W. An account of the fox-glove and some of its medical uses; with practical remarks of dropsy and other diseases. Birmingham, 1885.
2. Hutchen DE, Mehta D, Romano A. Diuretic action of furosemide. Arch Intern Med 1965; 115: 542.

3. Saxl P, Heiling R. Über die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilberinjektionen. *Wein Klin Wochenschr* 1920; 33: 943.
4. Roush GC, Kaur R, Ernst ME. Diuretics: a review and update. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2014; 19 (1): 5–13.
5. Метелица В.И. Справочник по клинической фармакологии сердечно-сосудистых лекарственных средств. М.: ММА, 2005. / Metelitsa V.I. Spravochnik po klinicheskoi farmakologii serdechno-sosudistykh lekarstvennykh sredstv. M.: MIA, 2005. [in Russian]
6. Мареев В.Ю., Выгодин В.А., Беленков Ю.Н. Диуретическая терапия Эффективными дозами пероральных диуретиков торасемида (диувера) и фуросемида в лечении больных с обострением Хронической Сердечной Недостаточности (ДУЭЛЬ – ХСН). *Сердечная недостаточность*. 2011; 12 (3): 3–10. / Mareev V.Iu., Vygodin V.A., Belenkov Iu.N. Diureticheskaja terapija Effektivnymi dozami peroral'nykh diuretikov torasemida (diuvera) i furosemida v lechenii bol'nykh s obostreniem Khronicheskoi Serdechnoi Nedostatochnosti (DUEL' – KhSN). *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2011; 12 (3): 3–10. [in Russian]
7. Преображенский Д.В., Некрасова Н.И., Талызина И.В., Патараия С.А. Торасемид – петлевой диуретик нового поколения: особенности фармакологии и клиническая эффективность при сердечной недостаточности. *Сердечная недостаточность*. 2010; 11 (5): 294–300. / Preobrazhenskii D.V., Nekrasova N.I., Talyzina I.V., Pataraia S.A. Torasemid – petlevoi diuretik novogo pokoleniia: osobennosti farmakologii i klinicheskaja effektivnost' pri serdechnoi nedostatochnosti. *Serdechnaja nedostatochnost'*. 2010; 11 (5): 294–300. [in Russian]
8. Rosón M, Cavallero S, Della Penna S et al. Acute sodium overload produces renal tubulointerstitial inflammation in normal rats. *Kidney Int* 2006; 70 (8): 1439–46.
9. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296–10.
10. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63 (3): L45–50.
11. Yamato M, Sasaki T, Honda K et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circulat J* 2003; 67 (Suppl. 5): 384–90.
12. Goodfriend TL, Ball DL, Oelkers W et al. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci* 1998; 63 (3): L45–50.
13. Cosin J, Diez J. and TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4 (Suppl. 4): 507–13.
14. Murray M, Deer M, Ferguson J et al. Open-label randomized trial of torsemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am J Med* 2001; 111 (Suppl. 7): 513–20.
15. 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 (Suppl. 37): 1467–75.
16. 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 (Suppl. 6): 793–801.
17. Balsam P, Ozierański K, Tyminińska A et al. The impact of torasemide on haemodynamic and neurohormonal stress, and cardiac remodelling in heart failure - TORNADO: a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2017; 18 (1): 36.
18. Han LN, Guo SL, Lin XM et al. Torasemide reduces dilated cardiomyopathy, complication of arrhythmia, and progression to heart failure. *Genet Mol Res* 2014; 13 (3): 7262–74.
19. Knauf H, Mutschler E, Velazquez H, Giebisch G. Tora semide significantly reduces thiazide-induced potassium and magnesium loss despite supra-additive natriuresis. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65: 465–72.
20. Porcellati C, Verdecchia P, Schillaci G et al. La torasemide, nuovo diuretico dell'ansa, nell trattamento dell'ipertensione arteriosa: Studio con trola in doppla cecita. *Bas Razion Terapia* 1990; 20: 407–10.
21. 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*. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990; 8: 169–81.
22. 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*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993; p. 279–82.
23. 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*. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag, 1990; 8: 211–20.
24. Теблов К.И., Евдокимова А.Г., Ложкина М.В., Евдокимов В.В. Современные возможности оптимизации лечения больных АГ и ХСН при применении торасемида. *РМЖ*. 2013; 27: 1388. / Tebloev K.I., Evdokimova A.G., Lozhkina M.V., Evdokimov V.V. Sovremennye vozmozhnosti optimizatsii lecheniia bol'nykh AG i KhSN pri primenении torasemida. *RMZh*. 2013; 27: 1388. [in Russian]
25. Свиричев Ю.В., Звартау Н.Э., Коростовцева Л.С. и др. Сравнительная оценка эффективности и безопасности Тригрима и Арифона Ретард у больных с артериальной гипертензией в слепом рандомизированном исследовании в параллельных группах (исследование СТАРТ). *Сердце*. 2014; 13 (6): 389–95. / Sviriaev Iu.V., Zvartau N.E., Korostovtseva L.S. i dr. Sravnitel'naja otsenka effektivnosti i bezopasnosti Trigrima i Arifona Retard u bol'nykh s arTerial'noi gipertoniei v slepom randomizirovannom issledovanii v parallel'nykh gruppakh (issledovanie START). *Serdts*. 2014; 13 (6): 389–95. [in Russian]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

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

Сомова Марина Николаевна – канд. мед. наук, доц. каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко». E-mail: somova_marina@inbox.ru

Евстигнеева Анастасия Сергеевна – клин. ординатор каф. клинической фармакологии ФГБОУ ВО «ВГМУ им. Н.Н.Бурденко»

Ивабрадин в клинической практике

А.В.Сыров✉

ГБУЗ «Консультативно-диагностический центр №6» Департамента здравоохранения г. Москвы. 127474, Россия, Москва, Керамический пр., д. 496
✉syрман2002_1@yahoo.com

В статье дана оценка клинических свойств ивабрадина. Уникальность препарата заключается в блокировании тока ионных If-каналов синусового узла. Это приводит к урежению синусового ритма и не влияет на уровень артериального давления, сократимость миокарда и периферическое сопротивление сосудов. Разобраны клинические ситуации, при которых эффективно применение ивабрадина.

Ключевые слова: ивабрадин, синусовая тахикардия, урежение синусового ритма.

Для цитирования: Сыров А.В. Ивабрадин в клинической практике. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 68–71.

Case Report

Ivabradine in clinical practice

A.V.Syrov✉

Advisory-Diagnostic Center №6 of the Department of Health of Moscow. 127474, Russian Federation, Moscow, Keramicheskii pr., d. 496
✉syрман2002_1@yahoo.com

Abstract

The article assesses the clinical properties of ivabradine. The uniqueness of the drug consists in blocking ion flow through the If channel of the sinus node. This leads to a decrease in the sinus rhythm, without affecting the level of arterial pressure, myocardial contractility and peripheral vascular resistance. Clinical situations have been disassembled in which ivabradine is effectively used.

Key words: ivabradine, sinus tachycardia, reduction heart rate.

For citation: Syrov A.V. Ivabradine in clinical practice. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 68–71.

Ивабрадин – уникальный препарат, сравнительно недавно появившийся в арсенале кардиологов. Он был впервые одобрен в 2005 г. Европейским агентством по лекарственным средствам в качестве антиангинального средства, а позже – для лечения пациентов с сердечной недостаточностью (СН). Препарат обладает избирательной активностью, блокирующей ток ионных If-каналов в синусовом узле, снижая частоту сердечных сокращений (ЧСС) без влияния на уровень артериального давления (АД). If-ток, открытый в 1980-х годах Д.Ди Франческо, задает ритм и приводит к спонтанной диастолической деполяризации – механизму, лежащему в основе автоматической деятельности сердца, т.е. функционирования синусового узла.

Ивабрадин, таким образом, подавляет активность синусового узла, что клинически проявляется в урежении ЧСС. Препарат не влияет на уровень АД, сократимость миокарда и периферическое сопротивление сосудов. Учитывая уникальный механизм действия, он имеет много потенциальных возможностей для клинического применения, в частности, в качестве альтернативы традиционным препаратам, снижающим частоту сердечного ритма – β-адреноблокаторам (β-АБ) и блокаторам кальциевых каналов. Препарат назначается в дозе 2,5–7,5 мг 2 раза в день после еды.

Применение ивабрадина при разных заболеваниях и состояниях

Сердечная недостаточность

Ивабрадин улучшает прогноз и качество жизни пациентов с СН, что показано в исследовании SHIFT [1, 2], которое включало 6558 пациентов с систолической СН и ЧСС≥70 уд/мин. Средний возраст пациентов составил 60 лет, фракция выброса левого желудочка 28,7%, ЧСС 84 уд/мин; 50% пациентов имели СН III функционального класса по Нью-Йоркской кардиологической ассоциации. Пациенты получали базовую терапию СН: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента или блокаторы рецепторов ангиотензина – 90%, β-АБ – 87%, антагонисты альдостерона – 63%, диуретики – 85% и ивабрадин или плацебо.

Результаты показали достоверное уменьшение сердечно-сосудистой смертности на 17% ($p=0,0166$), частоты госпитализаций в связи с СН – на 30% ($p<0,0001$), общей смертности – на 17% ($p=0,0109$). Наилучшие результаты были получены у пациентов с исходным ЧСС≥75 уд/мин. Это стало основанием для включения препарата в рекомендации по лечению СН у пациентов с фракцией выброса меньше 35% и ЧСС≥75 уд/мин, несмотря на применение β-АБ [3, 4].

Ишемическая болезнь сердца

Эффективность ивабрадина у пациентов с ишемической болезнью сердца изучалась в исследовании BEAUTIFUL (10 917 пациентов, 88% перенесли ранее инфаркт миокарда, 51% – коронарную реваскуляризацию) [5]. Добавление ивабрадина к оптимальной терапии у пациентов с ЧСС≥70 уд/мин приводило к достоверному снижению риска госпитализации в связи острыми коронарными событиями (нефатальный и фатальный инфаркт миокарда) на 36% ($p=0,001$), реваскуляризации – на 30% ($p=0,016$). Достоверной разницы в смертности отмечено не было.

В исследовании ASSOCIATE [6] в течение 4 мес сравнивали пациентов со стабильной стенокардией, получавших атенолол + ивабрадин или атенолол + плацебо. Оценка производилась в 2 группах с ЧСС в покое 65 уд/мин и менее ($n=436$) и более 65 уд/мин ($n=418$). Применение ивабрадина приводило к повышению переносимости физических нагрузок в обеих группах пациентов.

В исследовании SIGNIFY [7] были включены 19 102 пациента со стабильной ишемической болезнью сердца: 73% перенесли ранее инфаркт миокарда, 68% – реваскуляризацию. Оценивали влияние ивабрадина на риск развития сердечно-сосудистой смерти и нефатального инфаркта миокарда. Достоверной разницы по этим показателям получено не было. Однако было отмечено увеличение частоты фибрилляции предсердий на 71% (508 случаев при применении ивабрадина и 362 – плацебо) [8]. Кроме того, у 5,4% пациентов, получавших ивабрадин, отмечено появление фотопсий (преходящих изменений яркости).

Идиопатическая синусовая тахикардия [9]

Идиопатическая синусовая тахикардия (ИСТ), или синусовая тахикардия неясного генеза, – клинический синдром, при котором не удается выявить явные причины высокой ЧСС и зачастую имеются связанные с тахикардией жалобы, заставляющие пациента обратиться к врачу (чувство сердцебиения, одышка, выраженная слабость и усталость, плохая переносимость физической нагрузки, головокружение, парестезии, нарушения со стороны вегетативной нервной системы). При ИСТ ЧСС в покое превышает 100 уд/мин и резко увеличивается при физической нагрузке. ИСТ является диагнозом исключения. Дифференциальный диагноз в первую очередь необходимо проводить с синдромом постуральной ортостатической тахикардии. Если тахикардия связана с переходом из горизонтального положения тела в вертикальное, наиболее вероятен диагноз синдрома постуральной ортостатической тахикардии [10, 11].

Прогноз при ИСТ благоприятный. Возможно, одной из причин доброкачественного прогноза является то, что при суточном мониторировании обычно отмечаются эпизоды урежения ЧСС в дневное и особенно в ночное время. ИСТ обычно не приводит к развитию кардиомиопатии, индуцированной тахикардией. Лечение заключается в психологической поддержке пациентов и разъяснении сути заболевания. Для медикаментозного лечения назначаются небольшие дозы β -АБ или ивабрадин, которые позволяют снизить ЧСС и добиться улучшения симптоматики. Однако применение β -АБ часто приводит к значимому снижению АД и усилению утомляемости [9]. Эффективное применение ивабрадина при синусовой тахикардии, тяжело переносимой пациентами, описано в нескольких небольших рандомизированных исследованиях [12–15].

Клинический случай 1. Пациентка И., 21 год, обратилась с жалобами на частые ощущения сердцебиения, особенно в ночное время, плохую переносимость физических нагрузок и слабость в течение нескольких лет. При осмотре: удовлетворительное состояние. Отеков, одышки нет. Тоны сердца средней звучности, шумов нет, ЧСС 108 уд/мин в покое. АД 90/60 мм рт. ст. – обычное для пациентки. На электрокардиограмме (ЭКГ) – синусовая тахикардия с ЧСС 102 уд/мин (рис. 1).

При обследовании: клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови, гормоны щитовидной железы, эхокардиография – патологии не выявлено. При суточном мониторировании ЭКГ ЧСС 84–156 уд/мин. Пароксизмальных нарушений сердечного ритма нет. Пациентке был назначен ивабрадин в дозе 5 мг 2 раза в сутки. При повторном осмотре через 2 нед: выраженное улучшение самочувствия. Сердцебиение не беспокоит, уменьшилась слабость. При осмотре – ЧСС 80 уд/мин, дыхательная аритмия, АД 100/60 мм рт. ст. На ЭКГ синусовая, дыхательная аритмия с ЧСС 72–98 уд/мин (рис. 2).

Синусовая тахикардия при бронхолегочных заболеваниях [16]

Учащенный пульс при бронхолегочных заболеваниях значительно ухудшает самочувствие пациентов. Применение верапамила часто не дает необходимого урежения ЧСС. В этой ситуации замена верапамила на ивабрадин позволяет достигнуть целевого ЧСС. Если на фоне монотерапии ивабрадином сохраняется тахикардия, возможно совместное применение верапамила и ивабрадина, что приводит к усилению эффекта. Однако такая комбинация должна применяться с осторожностью в связи с риском развития брадикардии. Наш опыт применения ивабрадина при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) и бронхиальной астме составляет 19 пациентов. Наблюдение показало хорошую переносимость препарата,

Рис. 1. ИСТ у пациентки 21 года.

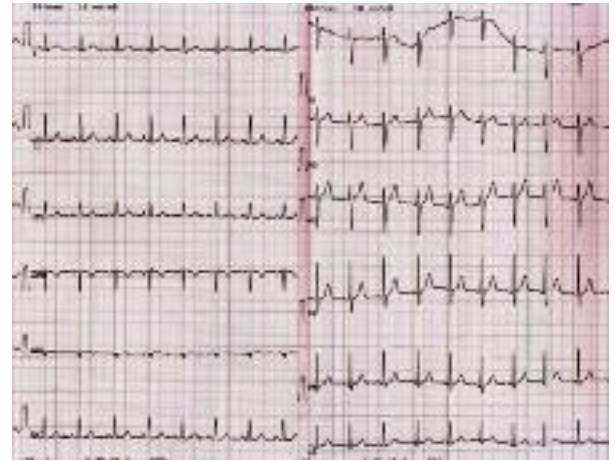
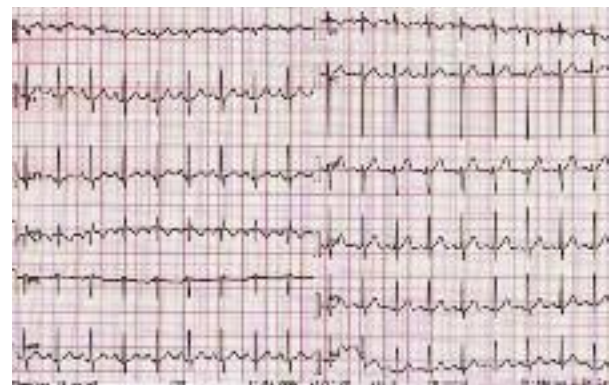


Рис. 2. Урежение ЧСС у пациентки с ИСТ на фоне лечения ивабрадином.



Рис. 3. Синусовая тахикардия, неполная блокада правой ножки пучка Гиса у пациента с ХОБЛ.



улучшение самочувствия на фоне урежения ЧСС и отсутствие влияния препарата на показатели функции внешнего дыхания.

Клинический случай 2. Пациент К., 69 лет, с тяжелым течением ХОБЛ и выраженной дыхательной недостаточностью. При осмотре – жалобы на одышку, сердцебиение, слабость. Частота дыхания 24 в 1 мин. Выдох резко затруднен. ЧСС 114 уд/мин, АД 120/60 мм рт. ст. Выраженные изменения по данным функции внешнего дыхания: индекс Тиффно – отношение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду к форсированной жизненной емкости легких – 38%, объем форсированного выдоха за 1-ю секунду – 54%. На ЭКГ – синусовая тахикардия 100 уд/мин (рис. 3).

Рис. 4. Урежение ЧСС у пациента с ХОБЛ на фоне приема ивабрадина.

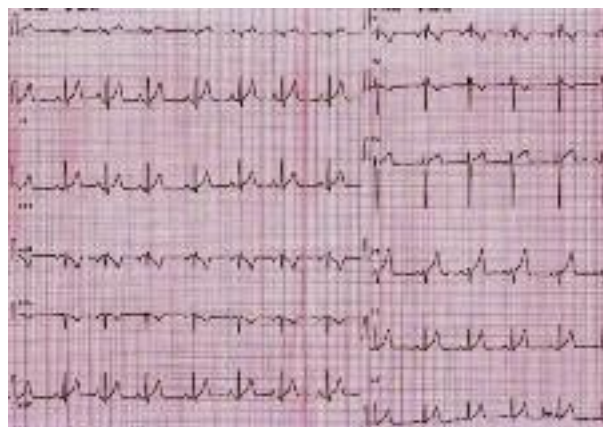


Рис. 5. Синусовая тахикардия у пациентки 49 лет, перенесшей тиреоидэктомию и принимающей тироксин.



Рис. 6. Урежение синусового ритма у пациентки с медикаментозным гипертиреозом на фоне лечения ивабрадином.



Получает плановое лечение, назначенное пульмонологом, и верапамил 240 мг/сут. На фоне приема верапамила сохраняется выраженная тахикардия, тягостно переносимая пациентом. При увеличении дозы препарата отмечаются выраженное снижение АД и усиление запоров. У пациента был отменен верапамил и назначен ивабрадин в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки. При повторном осмотре пациент отмечает исчезновение сердцебиения, нормализацию АД и стула. На ЭКГ – выраженное урежение ЧСС (рис. 4).

Синусовая тахикардия при дисфункции щитовидной железы

Одним из самых частых симптомов при гипертиреозе является синусовая тахикардия. Препаратами выбора являются

β-АБ, а при невозможности их использования – блокаторы кальциевых каналов (верапамил, дилтиазем). Клинических исследований применения ивабрадина при дисфункции щитовидной железы и синусовой тахикардии нет. Однако опубликованы данные лабораторного исследования, позволяющие ожидать клинических эффектов у этих пациентов [17]. Тахикардия может возникать и при лечении послеоперационного гипотиреоза, в частности после тиреоидэктомии по поводу рака щитовидной железы. Для профилактики рецидива рака назначаются увеличенные дозы тироксина с поддержанием тиреотропного гормона ниже нормального уровня. Приводим наш опыт лечения такой пациентки, когда не было возможности назначить β-АБ и блокаторы кальциевых каналов из-за гипотонии.

Клинический случай 3. Пациентка М., 49 лет, 3 года назад перенесла тиреоидэктомию по поводу папиллярного рака щитовидной железы. Принимает 137,5 мкг тироксина в сутки. Тиреотропный гормон 0,02 мкМед/мл. Жалобы на сердцебиение, плохую переносимость физических нагрузок, слабость, пониженное АД. Ранее попытки применения бисопролола, метопролола и верапамила приводили к резкому снижению АД и ухудшению состояния.

При осмотре: частота дыхания 16 в 1 мин, ЧСС 98 уд/мин, АД 90/60 мм рт. ст. По эхокардиографии – фракция выброса левого желудочка 59%. Дилатации камер сердца нет. На ЭКГ – синусовая тахикардия (рис. 5).

Для коррекции тахикардии назначены ивабрадин 5 мг 2 раза в сутки, успокаивающие средства. При повторном осмотре через месяц – улучшение самочувствие, сердцебиение и слабость не беспокоят, улучшилась переносимость физических нагрузок. При измерении дома пульс в состоянии покоя меньше 80 уд/мин. При осмотре: ЧСС 78 уд/мин, АД 100/60 мм рт. ст. На ЭКГ – урежение синусового ритма (рис. 6).

Урежение сердечного ритма перед мультиспиральной компьютерной томографией коронарных артерий [18, 19]

Контрастная ангиография с помощью мультиспиральной компьютерной томографии дает хороший результат при частоте пульса меньше 70 уд/мин. Обычно снижение ЧСС достигается с помощью β-АБ. У некоторых пациентов с тяжелой СН, гипотонией или тяжелой формой астмы прием β-АБ может быть опасным. Прием ивабрадина в такой ситуации эффективен и безопасен, что было подтверждено в 2 небольших исследованиях P.Pichler и соавт., A.Guaricci и соавт. Наш собственный опыт подтверждает, что однократное назначение ивабрадина в дозе 5–7,5 мг утром перед исследованием позволяет добиться целевого ЧСС во время проведения мультиспиральной компьютерной томографии.

Заключение

Учитывая уникальный механизм действия ивабрадина, существует много потенциальных применений этого препарата. Он официально одобрен для лечения СН и стенокардии. Кроме того, препарат может применяться при целом ряде заболеваний и состояний, сопровождающихся синусовой тахикардией, что подтверждается клиническим опытом и результатами небольших исследований. Более крупные клинические исследования могли бы подтвердить эффективность и безопасность и расширить показания для применения ивабрадина в клинической практике.

Литература/References

1. Bocchi EA, Böhm M, Borer JS et al on behalf of SHIFT investigators. Effect of combining ivabradine and b-blockers: Focus on the use of carvedilol in the SHIFT population. *Cardiology* 2015; 131: 218–24.
2. Swedberg K, Komajda M, Böhm M et al on behalf of the SHIFT investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2010; 376: 875–85.

3. Di Franco A, Sarullo FM, Salerno Y et al. Beta-blockers and ivabradine in chronic heart failure: from clinical trials to clinical practice. *Am J Cardiovasc Drugs* 2014; 14: 101–10.
4. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B et al. 2016 ACC/AHA/HFSA focused update on new pharmacological therapy for heart failure: an update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2016. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.05.011
5. Fox K, Ford I, Steg G et al, for the BEAUTIFUL investigators. Ivabradine for patients with stable coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372 (9641): 807–16.
6. Tardif JC, Ponikowski P, Kahan T, for the ASSOCIATE study investigators. Efficacy of the If current inhibitor ivabradine in patients with chronic stable angina receiving beta-blocker therapy: a 4-month, randomized, placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2009; 30 (5): 540–8.
7. Fox K, Ford I, Steg PG et al, for the SIGNIFY investigators. Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med* 2014; 371 (12): 1091–9.
8. Martin R, Pogoryelova O, Santibáñez Koreg M et al. Atrial fibrillation associated with ivabradine treatment: meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2014; 100: 1506–10.
9. Сыров А.В., Стуров Н.В. Идиопатическая синусовая тахикардия. Трудный пациент. 2015; 7: 21–4. / Syrov A.V., Sturov N.V. Idiopaticeskaja sinusovaia takhikardiia. Trudnyi patsient. 2015; 7: 21–4. [in Russian]
10. Hersi AS. Potentially new indication of ivabradine: treatment of a patient with postural orthostatic tachycardia syndrome. *Open Cardiovasc Med* 2010; 4: 166–7.
11. Raj SR. Postural tachycardia syndrome (POTS). *Circulation* 2013; 127: 2336–42.
12. Benezet-Mazuecos J, Rubio JM, Farre J et al. Long-term outcomes of ivabradine in inappropriate sinus tachycardia patients: appropriate efficacy or inappropriate patients. *PACE* 2013; 36: 830–6.
13. Calo L, Rebecchi M, Sette A et al. Efficacy of ivabradine administration in patients affected by inappropriate sinus tachycardia. *Heart Rhythm* 2010; 7: 1318–23.
14. Cappato R, Castelvécchio S, Ricci C et al. Clinical efficacy of ivabradine in patients with inappropriate sinus tachycardia: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover evaluation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1323–9.
15. Retegui G, Quintero M, Ruiz-Borrell M, Revello A. Ivabradine as a treatment option for inappropriate sinus tachycardia. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62: 576–88.
16. Babu K, Gadzik F, Holgate S. Absence of respiratory effects with ivabradine in patients with asthma. *BJ of Clin Pharm* 2008; 66: 96–101.
17. Kim BH, Cho KI, Kim SM et al. Heart rate reduction with ivabradine prevents thyroid hormone-induced cardiac remodeling in rat. *Heart Vessels* 2013; 28 (4): 524–35.
18. Celik O, Atasoy MM, Ertürk M et al. Single dose ivabradine versus intravenous metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography (CCTA) in patients receiving long-term calcium channel-blocker therapy. *Acta Radiol* 2014; 55: 676–81.
19. Pichler P, Pichler-Cetin E, Vertesich M et al. Ivabradine versus metoprolol for heart rate reduction before coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2012; 109: 169–73.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

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

Школа диабета как элемент терапии сахарного диабета

Интервью с А.Ю.Майоровым

Для цитирования: Школа диабета как элемент терапии сахарного диабета. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 72–74.

Viewpoint

School of diabetes as an element of DM therapy

Interview with A.Yu.Mayorov

For citation: School of diabetes as an element of DM therapy. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 72–74.



Одним из самых актуальных вопросов при лечении хронических заболеваний остается вопрос просвещения пациента. Успех терапии во многом зависит от его образа жизни, информированности о заболевании и возможных осложнениях, заинтересованности в лечении. О важности обучения пациентов с сахарным диабетом (СД), во многом определяющем качество лечения, мы поговорили с доктором медицинских наук, президентом ОООИ «Российская диабетическая ассоциация», заведующим отделом прогнозирования и инноваций диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России Александром Юрьевичем Майоровым.

– Александр Юрьевич, каковы, по Вашему мнению, возможности терапевтов при ведении пациентов с предиабетом и диабетом?

– Сразу нужно отметить, что ведение таких пациентов врачами-терапевтами – не нонсес, а скорее нормальная практика. Во всем мире именно врачи общей практики лечат больных с СД типа 2. От Советского Союза мы унаследовали другую систему, при которой пациент с любым типом СД должен наблюдаться у эндокринолога. Но в связи с тем, что число больных СД типа 2 резко выросло, а число эндокринологов – нет, ведение многих пациентов с СД стало частью обязанностей терапевтов. Естественно, качество лечения и его эффективность во многом зависят от уровня образованности терапевта и готовности искать пути повышения заинтересованности пациента в положительном результате. Многие врачи работу с больными СД ограничивают выпиской рецептов. Тем временем, обладая надлежащими знаниями, заинтересованный терапевт даже в условиях высокой загруженности может сделать значительно больше, особенно если найдет общий язык со своим пациентом и сможет мотивировать его. И поэтому очень важно повышать грамотность врачей-терапевтов в вопросах эндокринологии, искать пути оптимального ведения больных, в том числе на административном уровне. ЭНЦ в свое время реализовал пилотный проект подготовки терапевтов в области лечения СД типа 2, и он был очень успешным. Подготовленные с самых современных позиций и не отягощенные грузом закоренелых устоев и сложившихся традиций, они начали лечить лучше и эффективнее многих эндокринологов. Поэтому, конечно, обучение терапевтов дает прекрасный результат.

Начнем с того, что пациенты с первыми симптомами заболевания, выявленными случайно, например, при диспансеризации, уже нуждаются во внимании врача, как минимум – разъяснительной беседе и дальнейшем плановом наблюдении. Буквально недавно мы встречались по поводу организации проекта по раннему выявлению СД с нашими коллегами по профилактической медицине, которые рассказали о том, как много пациентов с впервые выявленным на диспансеризации СД или предиабетом так и не доходят по этому поводу до врача – терапевта или эндокринолога. Это объясняется просто – повышение глюкозы крови очень долгое время никак не влияет на самочувствие пациентов, а если нет симптомов – нет и какой-либо заинтересованности следовать, скорее всего, достаточно формальным советам врача по поводу измененных анализов крови и как-либо менять свою жизнь. Поэтому первое, что необходимо делать врачу общей практики, – правильно информировать больного, верно ставить и четко обозначать диагноз, потому что очень часто от пациентов можно услышать следующую фразу: «Мне врач ска-

зал, что у меня немножко повышен сахар крови, надо соблюдать диету, не есть сладкое». Нет такого диагноза – «немножко повышенный сахар крови», либо это предиабет, либо уже диабет, и должны быть даны четкие соответствующие разъяснения и вполне определенные рекомендации. Формальный подход приводит к самоуспокоенности пациента, и – как следствие – сохранению привычного образа жизни. Через 2–3 года обеспокоенный пациент приходит на прием со значительно ухудшившимися анализами, в состоянии декомпенсации углеводного обмена и переходом заболевания на более тяжелую стадию.

Мировой опыт уже доказал, что лечение СД должно начинаться как можно раньше. Если человек будет длительные годы жить с высоким уровнем глюкозы в крови, не контролировать процесс, то могут запуститься реакции метаболической памяти, изменить которые впоследствии может не получиться.

Таким образом, выписывание таблеток – не основное, что может сделать терапевт для пациента. Не менее важной является просветительская работа.

– Тот промежуток времени, который терапевт может позволить себе уделить больному, чрезвычайно мал. Успеть и выписать таблетки, и поговорить с пациентом, и тем более научить его чему-то врач не сможет.

– Согласен, обычно так и происходит. И все-таки рассмотрим эту ситуацию глазами пациента. После постановки диагноза он приходит к врачу, например, раз в месяц за рецептом, а в остальное время остается один на один с собой, мало что понимая. Он не обучен рычагам воздействия на свою болезнь. Такой подход к лечению в большинстве случаев не приводит к желаемому результату. Поэтому во всем мире самым главным в лечении СД является обучение пациентов. В нашей стране с 1989 г. начала формироваться система так называемых школ диабета. До этого пациент раз в год проходил стационарное наблюдение, во время которого ему подбирали «оптимальное» лечение. Потом мы осознали, что такой подход недопустим. Кроме того, появились средства самоконтроля глюкозы, и необходимость обучения стала очевидной. Мы разработали множество специальных структурированных программ, дифференцированных по типу диабета, виду лечения. К сожалению, в последнее время внимания обучению стало уделяться гораздо меньше, более того, программы по обучению больных перестают финансироваться.

– Но это кажется нелогичным, ведь на лечение осложнений уходит гораздо больше средств.

– Да, это абсолютно нелогично, и во всем мире понимают, что профилактика дешевле лечения осложнений. В структуре расхо-

дов на СД расходы непосредственно на сахароснижающие препараты, средства самоконтроля глюкозы крови, обучение – это просто минимум, все основные расходы уходят фактически на лечение осложнений. Но несмотря на очевидность этого факта, средств на профилактическую медсестру – главный участник лечебного процесса, она обучает пациента, она, по сути, патронирует его на протяжении его жизни. До сих пор в нашей стране специально подготовленных медсестер никогда не было, может быть, поэтому это решение кажется парадоксальным. Медсестры в эндокринологии в основном выполняли роль исполнителей указаний врача (раздавали таблетки, производили забор крови, делали инъекции и т.д.), а обучающим процессом никогда не занимались. Сегодня же в ЭНЦ создается программа специализированной подготовки медсестер, чтобы они сами смогли проводить обучение больных.

– Есть ли выход из такой ситуации?

– Есть очень перспективный путь, давно и успешно применяемый в других странах, – обучение больных медицинскими сестрами, которые, в свою очередь, также прошли обучение. Во всем мире диabetологическая медсестра – главный участник лечебного процесса, она обучает пациента, она, по сути, патронирует его на протяжении его жизни. До сих пор в нашей стране специально подготовленных медсестер никогда не было, может быть, поэтому это решение кажется парадоксальным. Медсестры в эндокринологии в основном выполняли роль исполнителей указаний врача (раздавали таблетки, производили забор крови, делали инъекции и т.д.), а обучающим процессом никогда не занимались. Сегодня же в ЭНЦ создается программа специализированной подготовки медсестер, чтобы они сами смогли проводить обучение больных.

– Александр Юрьевич, что входит в понятие обучения?

– В 1998 г. Всемирная организация здравоохранения выпустила документ «Терапевтическое обучение больных». В нем речь идет о целом ряде хронических заболеваний, в том числе и СД. В этом документе обучение пациентов позиционируется как метод лечения, равноправный с фармакотерапией и хирургией. К сожалению, в нашей стране такой статус у обучения еще не сформирован. Терапевтическое обучение включает не только информирование больного, в рамках которого он получает сведения о препаратах и правильном питании, но и внедрение пациента в лечебный процесс, окончательная цель которого – сделать больного грамотным участником лечения, способным самостоятельно вносить коррективы, например, менять дозы инсулина. В соответствии с этим мировоззрением нами для школ диабета были разработаны структурированные программы с учетом законов педагогики, психологии, были проведены клинические рандомизированные исследования, которые отображали оптимальные схемы лечения. Все это было разработано, исходя из требования логической последовательности, были смоделированы отдельные программы для больных СД типа 1, для больных СД типа 2, получающих таблетированные сахароснижающие препараты, для больных СД типа 2, получающих инсулинотерапию, для беременных и т.д. Эти методические программы являются нашим предметом гордости, однако их применение во многом зависит от организационных и финансовых возможностей. Грамотное выполнение ряда определенных условий является краеугольным камнем при организации школы диабета. Несоблюдение этих условий приводит к резкому снижению качества учебного процесса. Например, опыт показывает, что для результативной работы школы диабета в группе должно быть не более 10 больных СД типа 1 и менее 10 человек с СД типа 2, потому что эту группу обычно составляют пожилые люди, имеющие ряд сопутствующих заболеваний. Обучение должно проводиться в форме постоянного диалога, в рамках которого проверяется уровень знаний больного, выясняется применимость рекомендаций для конкретного пациента. Если это не так – необходимо искать альтернативные пути, иные подходы. Подобное обучение может считаться полноценным, если занимает определенное количество времени, при СД типа 1 – это 25 ч, т.е. фактически полных 5–6 рабочих дней. Кроме работы в группе, должна проводиться и индивидуальная работа с каждым пациентом. К концу цикла обучения он должен уметь самостоятельно оценивать свое состояние и корректировать дозу инсулина.

Поддаляющее большинство больных СД типа 2 имеют избыточную массу тела. С такими пациентами занятия могут проводиться 1 раз в неделю, а в остальное время пациент ведет дневник

питания, который затем тщательно разбирается на следующем занятии, отслеживается положительная или отрицательная динамика. В большой степени речь идет о психологической работе, потому что, разумеется, взрослому человеку с его устоявшимися привычками питания трудно принять новую модель пищевого поведения. Но объяснить и донести до пациента важность компенсации СД необходимо, важно настроить его на новый образ жизни с диетой и самоконтролем, включающим в том числе и контроль уровня гликемии. В настоящий момент пациентам с СД зачастую приходится самостоятельно обеспечивать себя глюкометрами и тест-полосками. Новая статья расхода в личном бюджете больным часто воспринимается негативно, в связи с чем врачу стоит доступно разъяснять необходимость применения средств самоконтроля и эффекты от контроля уровня гликемии. Важно достучаться до пациента, а это возможно при постоянном диалоге, и в процессе обучения, и затем в процессе курации.

– По Вашему опыту, есть ли некие действенные слова, которые могут убедить пациента, например с предиабетом или СД типа 2, в смене образа жизни?

– Универсальных слов, к сожалению, нет, к каждому пациенту необходим индивидуальный подход, важен поиск индивидуальной мотивации. Поскольку это достаточно сложная задача, требующая определенной подготовки, врачей также нужно обучать. Так, для эндокринологов на базе ЭНЦ проходят специальные семинары по этой теме.

Существует так называемая внешняя мотивация, в рамках которой врач в императивной форме дает указания пациенту, но успех дает прежде всего внутренняя мотивация. Такая мотивация появляется только тогда, когда больной понимает, что формирование нового образа жизни необходимо не врачу, а ему лично. Для кого-то важна опасность прерывания карьеры, для кого-то важна семья, возможность воспитывать внуков и т.д. Для молодых пациентов побуждением может служить спорт, и пример спортсменов – участников Олимпийских игр, больных СД типа 1, может быть очень действенным.

Пациент должен понимать, что при хронических заболеваниях ответственность за эффективность лечения разделяется между ним и его врачом. Это не всегда бывает просто донести до больного, часто менталитет пациента сформирован таким образом, что лечение он ассоциирует исключительно с работой врача. Следует объяснять, что подобная точка зрения верна лишь при острых состояниях, при хронических же врач несет ответственность за здоровье пациента не в большей степени, чем он сам, а успех терапии СД будет нейтрализован несоблюдением требуемого образа жизни.

Здоровье как таковое редко служит мотивацией. Абстрактная информация о важности уровня контроля глюкозы в крови и его регуляции, также как и колоритные описания возможных осложнений, транслируемые врачом пациенту, редко убеждают людей изменить отношение к своему заболеванию. К сожалению, приоритет здоровья, по данным социологов и психологов, стоит очень низко. В результате больной не соблюдает данные ему рекомендации, что негативно отражается не только на эффективности лечения, но и на эмоциональном фоне лечащего врача, начинающего ощущать свою беспомощность.

– Есть ли доступные электронные ресурсы, разработанные для врачей и пациентов?

– Для подготовки врачей достаточно много ресурсов. Проводятся разнообразные веб-семинары, например в ЭНЦ ежегодно проходят 1–2 веб-семинара, и у врачей есть возможность, никуда не уезжая, не отпрашиваясь у администрации и не тратя денег, прослушать лекции об актуальных вопросах разных эндокринных заболеваний, в том числе и СД. Для пациентов есть ресурс shkoladiabeta.ru, на котором представлено много полезной информации, однако важно помнить, что информация в чистом виде не заменяет процесс обучения. Все электронные ресурсы следует рассматривать только как дополнительные. Ликвидация базовой неграмотности необходима, однако и веб-семинары для пациентов, и тематические сайты представляют собой лишь тео-

ретическую форму обучения. Таким образом, не удастся научить пациента, например, самостоятельно менять дозу инсулина, поэтому очное обучение на данный момент незаменимо.

– Важность самоконтроля уровня гликемии при СД очевидна. Использование глюкометра жизненно важно при СД типа 1, является важным подспорьем при СД типа 2, особенно на инсулинотерапии. Насколько необходим самоконтроль уровня гликемии при предиабете?

– Самоконтроль гликемии – важнейший элемент контроля заболевания, не только СД типа 1, но и СД типа 2. Для больных, находящихся на инсулинотерапии в режиме многократных инъекций, контроль должен проводиться не менее 4 раз в сутки. Для больных, применяющих таблетированные формы компенсации СД или 1 инъекцию инсулина в сутки, контроль уровня гликемии должен проводиться не менее 1 раза в день в разное время плюс 1 профиль (не менее 4 раз в день) в неделю.

При предиабете используются лабораторные данные оценки углеводного обмена, проводится нагрузочный тест с глюкозой

не менее 1 раза в год. Прямого показания к использованию средств самоконтроля нет, однако если пациент решит самостоятельно приобрести глюкометр и периодически проверять уровень глюкозы в крови, польза может быть очевидной. В случае, если человек увидит повышенные цифры на глюкометре задолго до запланированного визита на нагрузочный тест, то, разумеется, он сможет оперативно обратиться к врачу за советами по коррекции гипергликемии. Есть очень интересный тренд среди людей, имеющих глюкометр, – определение уровня гликемии у своих родственников и знакомых, особенно имеющих избыточную массу тела. Мы можем только приветствовать такую заинтересованность своих пациентов в выявлении скрытого СД у людей из своего окружения. Многие пациенты рассказывают, что впервые узнали о высоком уровне глюкозы крови именно таким путем на этапе, когда никаких субъективных симптомов заболевания еще не было и оно еще не успело предстать в развернутой форме.

– Александр Юрьевич, благодарим Вас за интервью.

Малые аномалии развития сердца и открытое овальное окно: мифы и реальность

М.К.Рыбакова^{✉1}, В.В.Митьков¹, Д.Г.Балдин²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П.Боткина» Департамента здравоохранения г. Москвы. 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский пр., д. 5

✉ rybakova-echo@yandex.ru

Проблема интерпретации ультразвукового исследования сердца у детей и подростков и всеобщее увлечение термином «малые аномалии развития сердца» анализируется и объясняется в данной статье. Авторы попытались разобраться, какие структуры сердца лучше отнести к малым аномалиям развития, а какие – к нормальным анатомическим образованиям сердца. Свой анализ авторы подкрепляют ссылками на наиболее уважаемых и читаемых авторов отечественной и зарубежной литературы по анатомии, кардиологии и эхокардиографии.

Ключевые слова: малые аномалии развития сердца, сеть Хиари, евстахиева заслонка нижней поллой вены, дополнительная хорда, дополнительная мышечная трабекула, «аневризма» межпредсердной перегородки, «аневризма» мембранозной части межжелудочковой перегородки, «аневризма» коронарного синуса, гребенчатые мышцы правого предсердия, модераторный пучок правого желудочка, добавочные головки папиллярных мышц, открытое овальное окно.

Для цитирования: Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Малые аномалии развития сердца и открытое овальное окно: мифы и реальность. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 76–80.

Review. Technical note

Small abnormalities of the heart and an open oval window: myths and reality

М.К.Рыбакова^{✉1}, V.V.Mitkov¹, D.G.Baldin²

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

²S.P.Botkin City Clinical Hospital of the Department of Health of Moscow. 125284, Russian Federation, Moscow, 2-i Botkinskii pr., d. 5

✉ rybakova-echo@yandex.ru

Abstract

The article deals with the problems of cardiac ultrasound interpretation in children and adolescents and the understanding and meaning of small abnormalities of the heart. The authors tried to work out what the structures of the heart were usually associated with small abnormalities, and what structures were normal anatomical parts of the heart. The authors proved the results using the data of the most widely read and best authors of the domestic and foreign literature on anatomy, cardiology and echocardiography.

Key words: small abnormalities of the heart, the Chiari network, Eustachian valve of inferior vena cava, supplemental chord, additional muscles trabecula, "aneurysm" of the interatrial septum, "aneurysm" of membranous portion of the interventricular septum, "aneurysm" of coronary sinus, pectinate muscles in the right atrium, moderator band of the right ventricle, additional heads of the papillary muscles, open oval window.

For citation: Rybakova M.K., Mitkov V.V., Baldin D.G. Small abnormalities of the heart and an open oval window: myths and reality. Consilium Medicum. 2017; 19 (5): 76–80.

На протяжении последних 25–30 лет в связи с бурным развитием ультразвуковых технологий появилась возможность детально прижизненно оценить все структуры сердца человека. Термин «малые аномалии развития сердца» стал широко использоваться в кардиологии и педиатрии, зачастую вызывая вопрос: хорошо это или плохо?

Помимо малых аномалий развития сердца в эхокардиографическом заключении часто фигурирует открытое овальное окно, особенно в педиатрической практике.

Попытаемся разобраться, какие структуры сердца являются малыми аномалиями развития, а какие являются нормальными анатомическими образованиями сердца. Хорошо или плохо иметь открытое овальное окно?

Малые аномалии развития сердца

Малые аномалии развития сердца встречаются часто. Чем лучше качество ультразвукового прибора и получаемого изображения, тем лучше визуализируются детали во время исследования. Этими факторами можно объяснить повышенный интерес педиатрического сообщества к данным анатомическим образованиям, ведь у детей и подростков они лучше визуализируются.

Дополнительные хорды в полостях желудочков

Дополнительные хорды в полостях желудочков (фальс-хорда, или ложная хорда) – нитчатая или сухожильная структура, находящаяся в полости левого (ЛЖ) или правого желудочка (ПЖ); рис. 1. Вариантов расположения дополнительных хорд несколько. Они могут располагаться между межжелудочковой перегородкой (МЖП) и стенкой желудочков, головкой папиллярной мышцы и стенкой, между двумя папиллярными мышцами, между стенкой желудочка и фиброзным кольцом митрального клапана и даже между стенкой желудочка и створкой аортального клапана без нарушения его функции. Еще С.Toldt в своем анатомическом атласе, являющемся прообразом современных атласов анатомии человека, писал: «...вблизи сердечной верхушки несколько свободно натянутых сухожильных перекладин, trabeculae tendineae» [1]. Х.Фейгенбаум писал: «...более тонкая нитеобразная структура пересекает полость ЛЖ. Полагают, что эта структура представляет собой ложную хорду и не имеет патологического значения» (рис. 2). Основание дополнительной хорды не утолщается в систолу. Число хорд может быть различным. Встречается в 98% случаев. Является вариантом нормы. У больных с низким сердечным выбросом и дополнитель-

Рис. 1. Дополнительные хорды в полости ЛЖ. Апикальная нестандартная позиция. Хорды крепятся к стенкам ЛЖ.



Рис. 2. Макропрепарат. Дополнительная хорда между папиллярными мышцами ЛЖ.



Рис. 3. Поперечная дополнительная мышечная трабекула в полости верхушки ЛЖ (фальш-трабекула).



Рис. 4. Евстахийев клапан нижней полой вены в полости ПП.



ными хордами в полости верхушки сердца увеличивается риск тромбообразования.

Дополнительные мышечные трабекулы в полостях желудочков

С.С.Михайлов в своей книге, посвященной нормальной анатомии сердца, пишет: «...К концу 1-го года жизни трабекулы в основном цилиндрической формы, к 3-му году их количество увеличивается, они ветвятся, образуют многослойные сети, особенно в нижних третях желудочков. К 7-летнему возрасту формируются сухожильные нити, связывающие между собой соседние трабекулы или трабекулы и сосочковые мышцы».

Данная информация представляет особый интерес для педиатров, так как объясняет повышенную кажущуюся трабекулярность у детей раннего возраста. Именно в результате постоянного роста мышцы сердца и изменения ее архитектоники часто можно видеть саморазрешение у детей таких врожденных пороков сердца (ВПС), как мышечный дефект МЖП и коронарная фистула.

Дополнительные мышечные трабекулы в полости желудочков (фальш-трабекула) – мышечная структура, располагающаяся в полости ЛЖ или ПЖ. Часто идет параллельно МЖП или поперечно между стенками желудочка (рис. 3). Основание дополнительной мышечной трабекулы утолщается в систолу. Встречается в 85% случаев.

Евстахийев клапан, или евстахиева заслонка нижней полой вены

Евстахийев клапан, или евстахиева заслонка нижней полой вены, – рудиментарный клапан. Первое описание евстахиевой заслонки и сети Хиари принадлежит F.Schmidt (1870 г.). По данным Ганса Банкла: «Патологоанатомические данные: евстахиева заслонка обнаруживалась в 60% случаев от общего числа 300 сердец взрослых (невывороченный материал) при последовательных вскрытиях...». Не играет никакой роли в гемодинамике сердца. Встречается в 5% случаев. Евстахийев клапан отходит от места впадения нижней полой вены в правое предсердие (ПП), выглядит как нитчатое образование, флатирующее в кровотоке (рис. 4). Идеальной позицией для диагностики служит длинная ось нижней полой вены. У детей евстахийев клапан может быть достаточно выражен и даже иногда пролабирует в диастолу через створки трикуспидального клапана в ПЖ.

Сеть Хиари

Сеть Хиари – рудимент, продолжение евстахиева клапана нижней полой вены в коронарный синус. Встречается редко, в 2% случаев. В апикальной четырехкамерной позиции выглядит как мембрана, пересекающая ПП (рис. 5). Создается впечатление, что эта структура крепится к межпредсердной перегородке (МПП). Однако при изменении позиции и выведении длинной оси правых камер сердца можно видеть, что сеть Хиари начинается около места

Рис. 5. Сеть Хиари в ПП у больной с ВПС (правые камеры расширены).



Рис. 6. Аневризма МПП, тип R. Небольшой пролапс передней створки митрального клапана.



Рис. 7. Аневризма коронарного синуса у больного с ишемической болезнью сердца. Данных за добавочную верхнюю полую вену не получено.



Рис. 8. Добавочные головки папиллярных мышц в полости ЛЖ.



впадения нижней полой вены в ПП и заканчивается около места впадения коронарного синуса. По данным Ганса Банкла: «...обычно эти сети простираются от пограничного гребешка или бугорка Ловери до евстахиевой и (или) тебазиевой заслонки (частота случаев составляет приблизительно 4%). ...Кроме случайного развития тромбов, эти структуры не имеют гемодинамического значения».

Аневризма МПП

Аневризма МПП – врожденная особенность развития МПП. Мембрана овальной ямки удлинена и выбухает в сторону (рис. 6). Существует ряд типов аневризмы МПП (см. рис. 6):

- а) тип L (выбухание мембраны овальной ямки в сторону левого предсердия);
- б) тип R (выбухание в сторону ПП);
- в) тип R–L (выбухание вправо и затем влево);
- г) тип L–R (выбухание влево и затем вправо). Встречается в 1% случаев. В том случае, если мембрана овальной ямки сильно увеличена, образует аневризматическую полость со спонтанным контрастированием крови или имеется врожденный дефект в области мембраны, данное анатомическое образование расценивают как патологическое и относят к ВПС.

Аневризма мембранозной части МЖП

Аневризма мембранозной части МЖП встречается редко, в 0,01% случаев. Мембранозная часть МЖП выражена, мем-

брана под давлением крови выбухает в сторону ПЖ. При исследовании сердца в позиции по короткой оси аортального клапана может вызвать иллюзию аневризмы синуса Вальсальвы, так как накладывается на изображение. В том случае если аневризма мембранозной части МЖП сопровождается дефектом с шунтированием крови, ее относят к ВПС.

Аневризма коронарного синуса

Может встречаться как малая аномалия развития сердца в отсутствие других пороков (рис. 7). В этом случае отсутствуют дилатация правых камер сердца и легочная гипертензия. В ряде случаев сочетается с ВПС, например с комплексом Эйзенменгера или аномальным дренажем добавочной верхней полой вены в коронарный синус или коронарной фистулой, открывающейся в коронарный синус. В этих случаях аневризма коронарного синуса расценивается как часть порока. Никакой дополнительной отрицательной нагрузки они не несут. Указываются в описательной части эхокардиографического заключения с пометкой «вариант нормы».

Нормальные анатомические образования, которые можно принять за патологические

Добавочные головки папиллярных мышц

Добавочные головки папиллярных мышц встречаются часто. Количество их может быть различно и, по данным анатомов, достигает 16. Размеры головок также различны (рис. 8). В ряде случаев имеются одна или две крупные го-

Рис. 9. Модераторный пучок ПЖ и гребенчатые мышцы ПП хорошо видны в верхушке ПЖ и в основании ПП.



Рис. 10. Открытое овальное окно с шунтированием крови рядом с нижним краем МПП. Это наиболее типичное положение клапана мембраны овальной ямки.



ловки папиллярной мышцы и несколько головок меньшего размера. Такая картина создает иллюзию тромба или опухоли ЛЖ и может вызвать ошибку диагностики. Чем больше папиллярных мышц в полости желудочка, тем больше хорд от них отходит.

Модераторный пучок ПЖ

Модераторный пучок ПЖ – это поперечный мышечный тяж в верхушке ПЖ, маркер ПЖ. При гипертрофии стенки ПЖ может симулировать объемное образование (рис. 9).

Гребенчатые мышцы ПП

Гребенчатые мышцы ПП – мышечный валик в основании ПП между устьями полых вен. Макроскопически напоминает гребешок (см. рис. 9). Может быть небольшим или выраженным. При эхокардиографическом исследовании выглядит как треугольное гиперэхогенное образование в основании предсердия. Может создавать впечатление тромбоза или опухоли предсердия.

Открытое овальное окно

Прерывание эхосигнала в области мембраны овальной ямки в апикальной четырехкамерной позиции связано с совпадением угла ультразвукового луча и мембраны. Часто создается впечатление дефекта МПП. Позиция-эксперт в данном случае субкостальная четырехкамерная. В данной позиции ультразвуковой луч будет перпендику-

Рис. 11. Более редкий вариант – позиция клапана мембраны овальной ямки ближе к верхнему краю МПП.



Рис. 12. Позиция клапана мембраны овальной ямки в середине проекции мембраны, так как он расположен в центре сбоку. В этом случае шунтирование крови при плоскостном изображении направлено слева направо как бы из средней трети мембраны и симулирует небольшой дефект МПП.

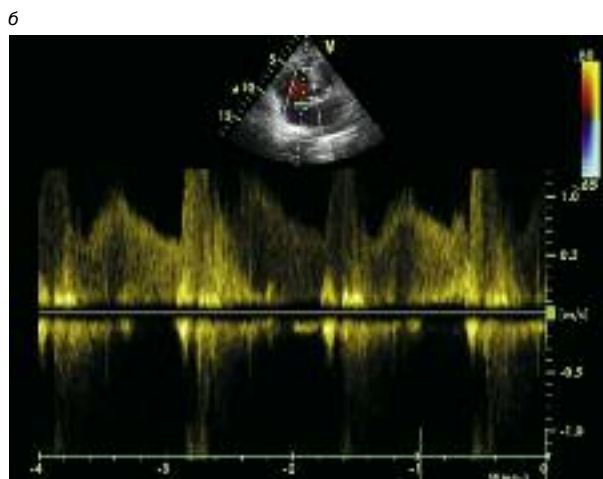
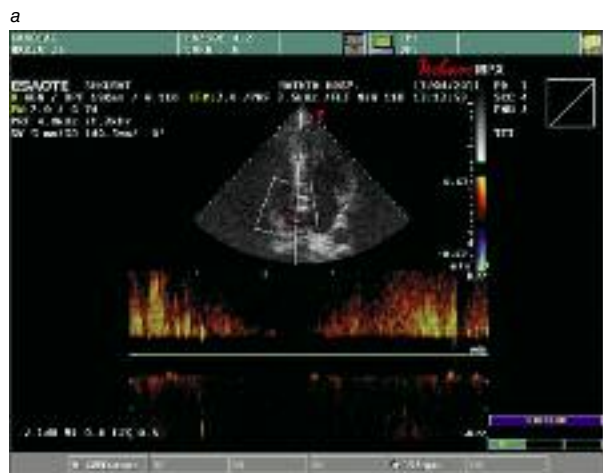


лярна мембране овальной ямки и она будет хорошо видна на экране.

Незаращение овального окна. У ряда людей клапан мембраны овальной ямки не прирастает к МПП, а прикрывает ее. Вариант развития мембраны овальной ямки. Встречается у 25% людей в популяции. Открытое овальное окно встречается реже – у 1–2% людей. При этом позиция клапана мембраны овальной ямки по отношению к левому фиброзному кольцу может быть различной. Чаще шунтирование крови выявляется при открытом овальном окне рядом с нижним краем МПП. Это наиболее типичное положение клапана мембраны овальной ямки (рис. 10). Более редкий вариант – позиция клапана мембраны овальной ямки ближе к верхнему краю МПП (рис. 11) и позиция клапана в середине проекции мембраны овальной ямки, так как он расположен в центре сбоку. В этом случае шунтирование крови при плоскостном изображении направлено слева направо как бы из средней трети мембраны и симулирует небольшой дефект МПП (рис. 12).

В настоящее время в педиатрической практике происходит гипердиагностика открытого овального окна. Шунтирование крови при этом происходит слева направо, носит непостоянный характер, объем шунта небольшой (рис. 13). Отсутствуют легочная гипертензия и дилатация правых камер.

Рис. 13. Режим импульсно-волнового доплера: а – шунтирование крови при незаращении овального окна слева направо носит непостоянный характер во время исследования, регистрируется на вдохе или при натуживании, объем шунта незначительный; б – шунтирование крови при открытом овальном окне слева направо носит постоянный характер во время исследования, объем шунта небольшой.



В знаменитом учебнике «Анатомия человека» можно прочесть следующее: «...fossa ovalis... представляет собой остаток отверстия – foramen ovale, посредством которого предсердия во время внутриутробного периода сообщаются между собой. В 1/3 случаев foramen ovale сохраняется на всю жизнь, вследствие чего возможно периодическое смешение артериальной и венозной крови...». Необходимо разделить два понятия: незаращение овального окна и открытое овальное окно. Так, незаращение овального окна или отсутствие приращения клапана мембраны овальной ямки к МПП встречается у 25–35% людей в популяции, по данным Т.Томпсона и В.Эванса (1931 г.). Шунтирование крови при этом может отсутствовать или быть непостоянным и часто возникает на фоне резкого повышения давления в левых или правых отделах сердца (например, на фоне тромбоэмболии или дисфункции папиллярной мышцы с формированием острой митральной регургитации высокой степени). Открытое овальное окно – это наличие слева направо в области клапана мембраны овальной ямки

на экране в момент исследования. Причиной открытого овального окна, как правило, служат рост ребенка, большие физические нагрузки (спорт), беременность и острое повышение давления в левых или правых отделах сердца (тромбоэмболия легочной артерии, остро возникшая митральная регургитация и т.д.).

Незаращение овального окна представляет опасность только для больных с риском эмболии по малому кругу кровообращения (тромбофлебит). В этом случае в момент резкого повышения давления в правых отделах сердца эмбол может попасть в левые камеры через открывшийся клапан мембраны овальной ямки и вызвать эмболию в головной мозг. Вот почему больные молодого возраста с инсультом неясной этиологии должны проходить диагностику на предмет незаращения овального окна.

Еще одна категория людей, для которых незаращение овального окна может создать угрозу, – это дайвингисты.

Выводы

Таким образом, термин «малая аномалия развития сердца» не является диагнозом. Это констатация факта наличия данной аномалии у пациента.

Открытое овальное окно у детей и подростков также не является патологией и не требует оперативного вмешательства.

Незаращение овального окна становится проблемой только в случае возникновения парадоксальной эмболии справа налево на фоне тромбофлебита (тромбоэмболия – инсульт или тромбоэмболия – инфаркт). Такие больные нуждаются в оперативном устранении данной проблемы во избежание повторных эпизодов эмболий.

Литература/References

1. Toldt C. Анатомический атлас. СПб.: Практическая медицина, 1913; с. 567. / Toldt C. Anatomicheskii atlas". SPb.: Prakticheskaja meditsina, 1913; s. 567. [in Russian]
2. Привес М.Г., Лысенко Н.К., Бушкевич В.И. Анатомия человека. 1974; с. 384. / Prives M.G., Lysenko N.K., Bushkevich V.I. Anatomia cheloveka. 1974; s. 384. [in Russian]
3. Рыбакова М.К., Митьков В.В., Балдин Д.Г. Эхокардиография от Рыбаковой М.К. М.: Издательский дом Видар, 2016; с. 122–9. / Rybakova M.K., Mit'kov V.V., Baldin D.G. Ekhokardiografiia ot Rybakovoi M.K. M.: ID Vidar, 2016; s. 122–9. [in Russian]
4. Михайлов С.С. Клиническая анатомия сердца. М.: Медицина, 1987; с. 330. / Mikhailov S.S. Klinicheskaja anatomia serdtsa. M.: Meditsina, 1987; s. 330. [in Russian]
5. Хофман Д. Детская кардиология. М.: Практика, 2006; с. 543. / Khofman D. Detskaia kardiologiya. M.: Praktika, 2006; s. 543. [in Russian]
6. Рыбакова М.К., Митьков В.В. Эхокардиография в таблицах и схемах. М.: Видар, 2011; с. 287. / Rybakova M.K., Mit'kov V.V. Ekhokardiografia v tablitsakh i skhemakh. M.: Vidar, 2011; s. 287. [in Russian]
7. Рыбакова М.К., Алехин М.Н., Митьков В.В. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография. 2-е изд. М.: Видар, 2008; с. 537. / Rybakova M.K., Alekhin M.N., Mit'kov V.V. Prakticheskoe rukovodstvo po ultrazvukovoi diagnostike. Ekhokardiografiia. 2-e izd. M.: Vidar, 2008; s. 537. [in Russian]
8. Otto C. Textbook of clinical echocardiography. Philadelphia: W.B.Saunders Comhany, 2013; p. 552.
9. Otto C. The Practice of Clinical Echocardiography. Philadelphia: W.B.Saunders Comhany, 1997; p. 861.
10. Wyman W. Lai. Echocardiography in pediatric and congenital heart disease. John Wiley & Sons, Wiley – Blackwell, West Sussex, UK, 2010; p. 796.
11. Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography. 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 2005; p. 790.
12. Armstrong WF, Ryan T, Feigenbaum H. Feigenbaum's Echocardiography. 7th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2010; p. 785.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рыбакова Марина Константиновна – д-р мед. наук, каф. ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: rybakova-echo@yandex.ru

Митьков Владимир Вячеславович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. ультразвуковой диагностики ФГБОУ ДПО РМАНПО

Балдин Дмитрий Геннадьевич – врач-патологоанатом высшей квалификационной категории ГБУЗ «ГКБ им. С.П.Боткина»

